

1

Enzymes du métabolisme des cancérogènes chimiques et polymorphismes génétiques

Les substances cancérogènes sont pour la plupart des xénobiotiques, c'est-à-dire des composés ne faisant pas partie des constituants naturels des organismes vivants. Les xénobiotiques étant en général des molécules lipophiles, le moyen le plus sûr pour l'organisme de les éliminer est d'accroître leur solubilité dans l'eau. Les enzymes du métabolisme des xénobiotiques concourent à ce processus. Celui-ci peut donc être considéré comme un mécanisme de détoxification. Cependant, dans certains cas, et particulièrement dans celui des cancérogènes chimiques, certains métabolites sont plus réactifs que la molécule dont ils sont issus, et constituent alors des substances capables d'altérer les macromolécules cellulaires. Les xénobiotiques dont sont issus ces métabolites acquièrent donc leur pouvoir cancérogène une fois transformés par l'organisme, c'est pourquoi on les qualifie de précancérogènes (figure 1.1). Les biotransformations subies par les précancérogènes professionnels n'échappent pas à ces règles et leurs effets sont donc conditionnés par l'activité de biotransformation des enzymes du métabolisme des xénobiotiques (Nebert et coll., 1996 ; Gonzalez, 1997). D'autres substances sont des cancérogènes directs et, dans ce cas, les biotransformations peuvent les empêcher d'agir.

Enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques

Les réactions du métabolisme des xénobiotiques peuvent être divisées en deux ensembles : les réactions de phase I et de phase II.

Les réactions de phase I (tableau 1.I) sont des réactions de fonctionnalisation catalysées majoritairement par des mono-oxygénases à cytochrome P450 (CYP). Ces dernières sont des enzymes microsomales surtout présentes dans le foie mais aussi dans d'autres tissus comme l'intestin ; elles assurent des réactions d'oxydation. Parmi les autres enzymes de phase I, on trouve des déshydrogénases de type alcool déshydrogénase (ADH) et aldéhyde déshydrogénase (ALDH), des réductases comme les NAD(P)H-quinone oxydoréductases

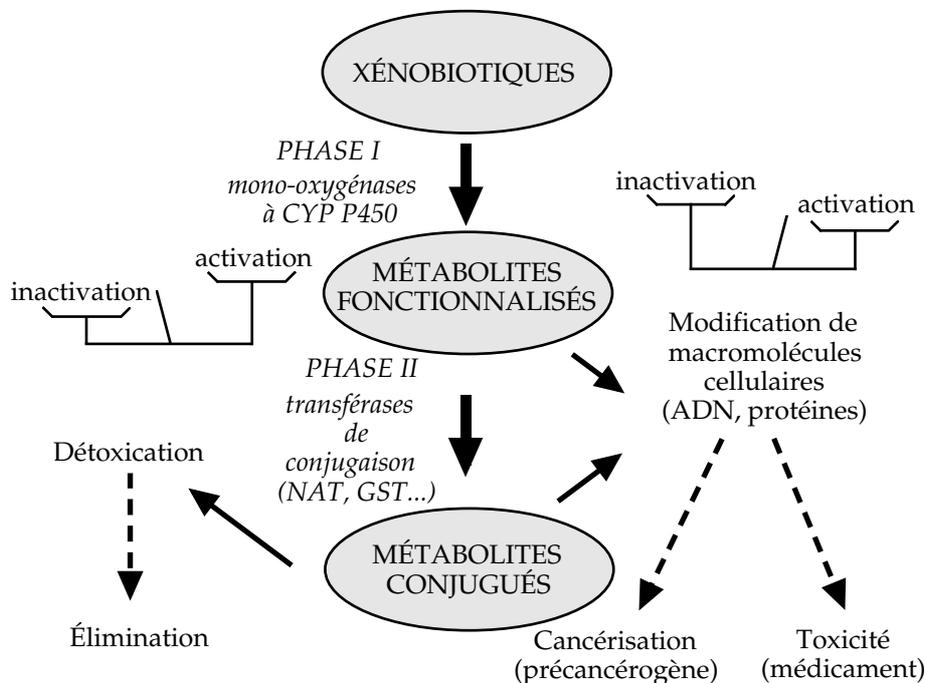


Figure 1.1 : Biotransformation des xénobiotiques

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; NAT : *N*-acétyltransférase ; GST : glutathion *S*-transférase

Tableau 1.1 : Principales réactions de phase I

Réactions	Enzymes	Substrats
Oxydation	Oxydases	Aldéhydes, amines, hydrazines
Hydroxylation, époxydation	Mono-oxygénases à cyt P450	HAP, arylamines, arylamides
<i>N</i> - et <i>S</i> -oxydation	à FAD	Amines, hydrazines, thiols, sulfites
Déshydrogénation	Déshydrogénases	Alcools, aldéhydes, dihydrodiols
Réduction	Réductases	Carbonyl, quinones, nitro, azo, <i>N</i> -oxydes, sulfoxydes
Hydrolyse	Estérases, amidases, imidases Époxyde hydrolase	Procaïne, acétylcholine Oxydes d'arène, oxydes éthyléniques
Décarboxylation	Décarboxylases	Lévo-dopa
Déméthylation	Mono-oxygénases à cyt P450	Benzphétamine

HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques

(NQO) et des hydrolases telles que les époxyde hydrolases (EH). Le résultat des différentes réactions de fonctionnalisation est de créer un métabolite intermédiaire à caractère électrophile sur lequel pourra s'exercer une seconde transformation, celle de phase II. Notons que la nomenclature en phases I et

Il n'implique pas que ces réactions s'enchaînent toujours selon cet ordre : les réactions de phase I peuvent suivre celles de phase II, et ces dernières peuvent être absentes.

Les réactions de phase II (tableau 1.II) sont pour la plupart des réactions de conjugaison. Parmi les enzymes de conjugaison, figurent les *N*-acétyltransférases (NAT), les glutathion *S*-transférases (GST) et les sulfo-transférases (SULT). Les enzymes de phase II sont généralement cytosoliques et sont exprimées dans le foie ainsi que dans de nombreux tissus périphériques.

Tableau 1.II : Principales réactions de phase II

Réactions	Enzymes	Substrats
Glucronoconjugaison	UDP-glucuronosyl transférases	Hydroxylamines, arylamines
Sulfoconjugaison	Sulfotransférases	Stéroïdes, phénols, amines hydroxylamines
Acétylation	<i>N</i> -acétyltransférases	Arylamines, hydrazines
Conjugaison avec des acides aminés	<i>N</i> -acyltransférases	Acides carboxyliques aromatiques et aliphatiques
Mercaptoconjugaison	Glutathion <i>S</i> -transférases	Époxydes d'HAP, arylamines
Méthylation	Méthyltransférases	Amines, catécholamines, imidazoles, thiols
Transsulfuration	Thioltransférases	Échange disulfure

UDP : uridine-diphosphate ; HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques

Certaines enzymes appartiennent à la même classe fonctionnelle (CYP, NAT, GST...) et catalysent le même type de réaction. Cependant ces protéines, très apparentées sur le plan structural, sont les produits d'expression de gènes distincts. On les appelle pour cela des isoformes ou isoenzymes. Ainsi, on connaît deux isoformes de NAT, NAT1 et NAT2. Lorsqu'on envisagera de distinguer plusieurs versions d'une même isoforme enzymatique issues d'un même gène polymorphe, on parlera de variants enzymatiques (par exemple les variants de l'enzyme NAT2).

Plusieurs enzymes du métabolisme des xénobiotiques participent aux processus de détoxification/activation des précancérogènes chimiques (figures 1.2 et 1.3). Par conséquent, toute variation dans l'activité de ces enzymes pourra potentiellement avoir des répercussions significatives sur le devenir des précancérogènes qui auront pu pénétrer dans l'organisme. Les polymorphismes génétiques constituent l'une des sources de ces variations d'activité.

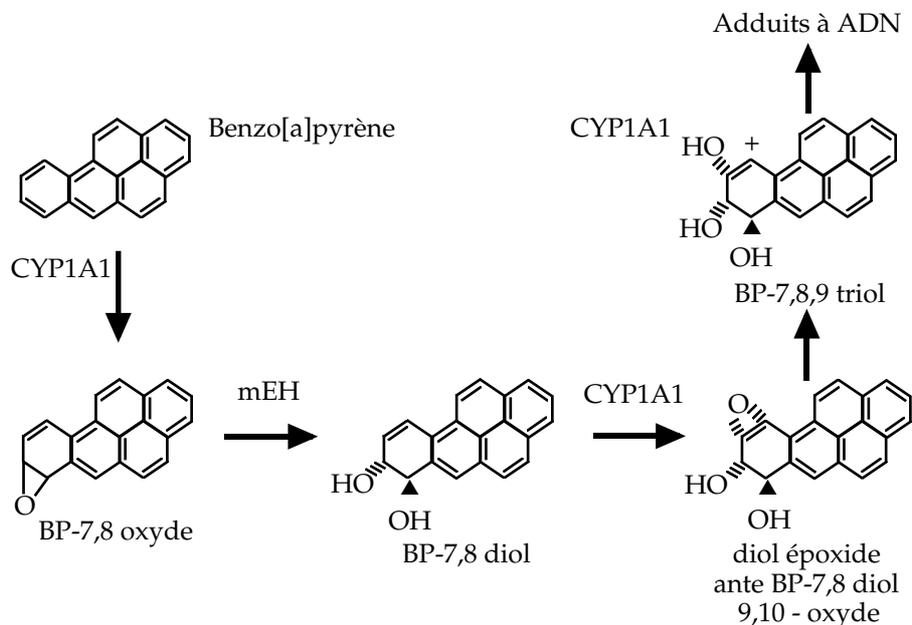


Figure 1.2 : Métabolisme simplifié du benzo[a]pyrène (BP)
 MEH : époxyde hydrolase microsomale

Polymorphismes pharmacogénétiques

Un nombre important d'enzymes des phases I et II (tableaux 1.III et 1.IV) possèdent des gènes polymorphes. L'étude de ces polymorphismes est du ressort de la pharmacogénétique (Nebert, 1997 ; Meyer et Zanger, 1997). Au sens classique, un polymorphisme pharmacogénétique correspond à l'existence d'au moins deux allèles pour un gène donné (l'un de ces allèles sera en général considéré comme l'allèle de référence), présents à une fréquence d'au moins 1 % dans une population, et associés à une différence dans la réponse à un médicament. Un exemple est celui du gène de la thiopurine méthyl transférase (TPMT) catalysant des réactions portant sur des médicaments anticancéreux et immunosuppresseurs. Cette définition s'est peu à peu élargie tant par la prise en compte de substrats non médicamenteux que par l'étude d'allèles rares (Nebert et coll., 1999). Les fréquences des différents allèles répertoriés pour chacun de ces gènes sont en effet extrêmement variables entre les populations humaines (voir plus loin les fréquences rapportées au sein de populations caucasiennes, africaines et asiatiques). Le nombre des allèles qui ont été décrits est lui aussi très variable selon les gènes : de 2 (gènes des GST de types M3 et T1) à plus de 50 (gène de CYP2D6). Ainsi, nombreux sont les variants alléliques dont la fréquence est largement inférieure à 1 % et dont la signification fonctionnelle reste inconnue.

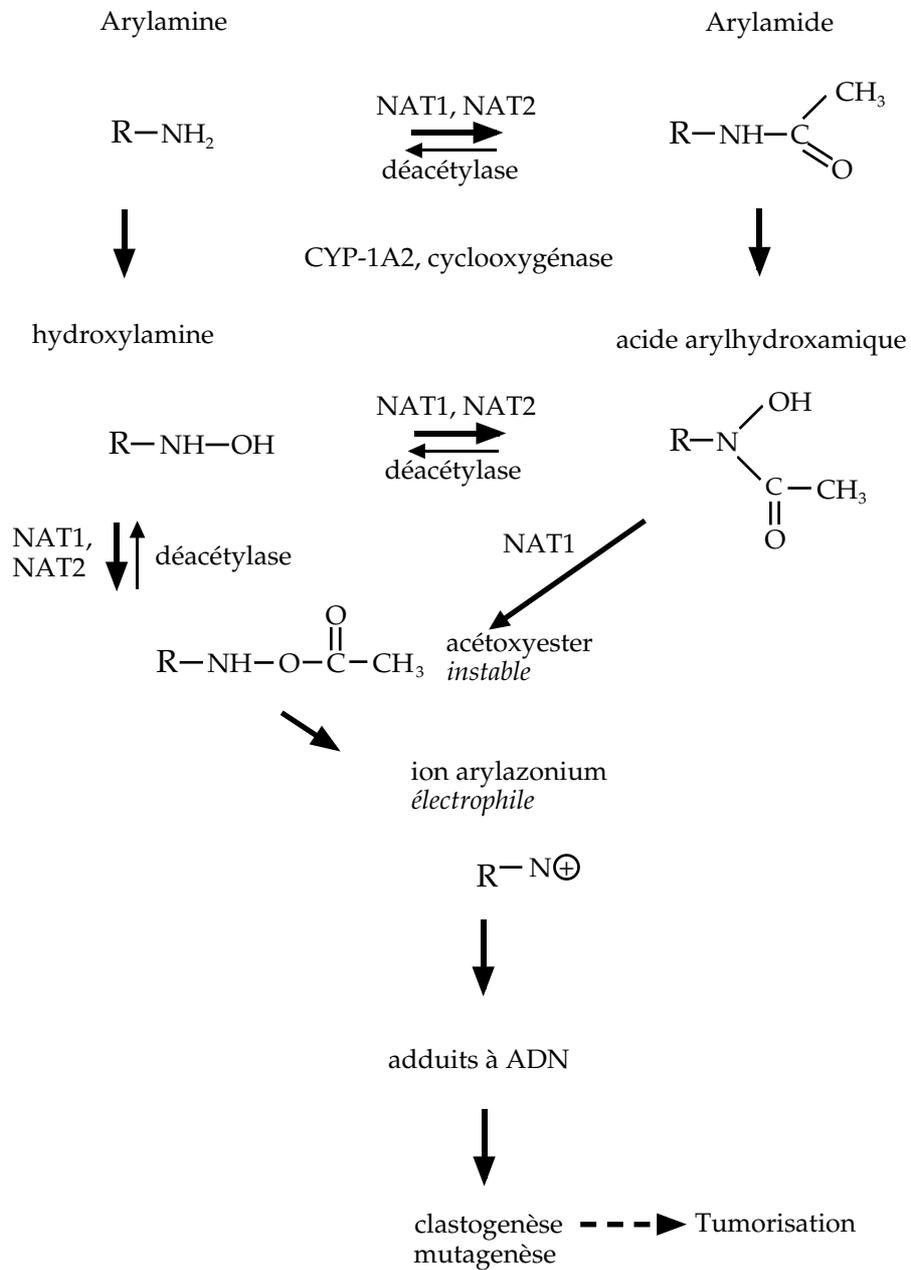


Figure 1.3 : Activation d'arylamines précancérogènes
 NAT : N-acétyl transférases, CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450

Tableau 1.III : Polymorphismes pharmacogénétiques (phase I)

Gènes	Locus	Nombre d'allèles
<i>CYP1A1</i>	15q22-24	5
<i>CYP2A6</i>	19q13.1-13.2	4
<i>CYP2C9</i>	10q24.1	3
<i>CYP2C18</i>	10q24.1	3
<i>CYP2C19</i>	10q24.1	8
<i>CYP2D6</i>	22q13.1	> 50
<i>CYP2E1</i>	10q24.3-ter	14
<i>NQO1</i>	16q22.1	3
<i>ADH2 et 3</i>	4q22	3 et 2
<i>ALDH2</i>	12q24.2	4

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; NQO1 : NAD(P)H-quinone oxydoréductase ; ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : aldéhyde déshydrogénase

Tableau 1.IV : Polymorphismes pharmacogénétiques (phase II)

Gènes	Locus	Nombre d'allèles
<i>NAT1</i>	8q21.3-23.1	24
<i>NAT2</i>	8q21.3-23.1	26
<i>GSTM1</i>	1p13.3	3
<i>GSTM3</i>	1p13.3	2
<i>GSTT1</i>	22q11.2	2
<i>GSTP1</i>	11q13	4
<i>SULT1A1</i>	16p11.2-12	3
<i>UGT1A1</i>	10q24.3-ter	> 30
<i>TPMT</i>	6p22.3	12

NAT : N-acétyl transférase ; GST : glutathion S-transférase ; SULT : sulfotransférase ; TPMT : thiopurine S-méthyl transférase ; UGT : UDP-glucuronosyl transférase

La caractérisation des allèles est parfois délicate : en l'absence de données obtenues à partir d'un clonage, il convient de ne pas confondre la description d'une variation nucléotidique et celle d'un allèle. Cette variation peut en effet être située « en phase », c'est-à-dire sur le même chromosome, donc faire partie du même allèle qu'une ou plusieurs autres variations connues constituant un allèle déjà répertorié. En d'autres termes, le nombre des variations nucléotidiques recensées sur un gène peut être différent du nombre de ses allèles.

Signification fonctionnelle

Certains allèles sont associés à des altérations d'activité enzymatique facilement identifiables (cas des allèles comportant une délétion du gène, dits « nuls », ou de ceux codant des protéines tronquées), d'autres correspondent à des enzymes instables ou défectueuses vis-à-vis de tel ou tel substrat. Cependant, la plupart des activités enzymatiques correspondant aux nombreux allèles déjà répertoriés sont encore mal connues *in vitro* et souvent pas du tout *in vivo*. La notion d'allèle « lent » ou « rapide », raccourci commode pour désigner des allèles codant des enzymes défectueuses ou non par rapport au type de « référence », doit être considérée avec circonspection. Certains variants enzymatiques pourraient en effet ne présenter de baisse d'activité que par rapport à certains substrats et non par rapport à d'autres. Un variant pourrait avoir une bonne affinité pour telle catégorie de substrats et un autre variant pour telle autre catégorie.

Il faut ajouter que, au-delà des variations d'activité correspondant à des enzymes modifiées, plusieurs polymorphismes pharmacogénétiques sont associés à des variations d'inductibilité des gènes, c'est par exemple le cas des gènes de mono-oxygénases à cytochrome P450, *CYP1A1* et *CYP2E1*, ou bien du gène de la NAD(P)H : quinone oxydoréductase de type 1 (*NQO1*). Ces polymorphismes d'induction peuvent se superposer à ceux associés aux variabilités fonctionnelles d'enzymes. Cependant, la nature des agents inducteurs mis en cause n'est pas toujours connue avec précision : ainsi, certains composés alimentaires sont probablement impliqués (Pool-Zobel et coll., 1998 ; Ioannides, 1999). Le problème de la corrélation génotype/phénotype est donc loin d'être résolu.

Il doit aussi être rappelé que les réactions de biotransformation des xénobiotiques s'enchaînent rarement de façon linéaire, car deux voies ou plus prennent souvent naissance à partir d'un métabolite donné. On comprend dès lors que l'existence d'un variant enzymatique défectif pour l'une de ces voies réactionnelles pourra orienter le métabolisme d'une substance cancérogène vers une autre voie. Cette dernière, généralement mineure, prendra dès lors une grande importance et les polymorphismes qui la concernent pourront orienter le devenir des métabolites ainsi formés.

Insistons enfin sur le fait que la prise en compte du seul polymorphisme des gènes d'enzymes du métabolisme des xénobiotiques ne saurait rendre compte de l'ensemble des variations interindividuelles dans le métabolisme des substances cancérogènes. L'intensité et la durée de l'exposition aux substrats conditionnent naturellement l'expression des polymorphismes pharmacogénétiques. De plus, des molécules de type récepteur ou transporteur présentent, elles aussi, un certain degré de polymorphisme et cette caractéristique joue probablement un rôle important dans la modulation des effets de nombreuses substances chimiques (Evans et Relling, 1999).

Cancérogènes industriels et enzymes polymorphes du métabolisme des xénobiotiques

De nombreuses substances précancérogènes sont métabolisées grâce à l'activité d'enzymes polymorphes des phases I et II. Ces substances ainsi que la nature d'enzymes polymorphes capables d'exercer un effet sur la molécule considérée (substrat primaire) ou sur l'un de ses métabolites sont reprises dans le tableau 1.V. Dans de nombreux cas, plusieurs enzymes polymorphes sont impliquées dans les biotransformations subies par un xénobiotique donné. L'association entre polymorphismes pharmacogénétiques et métabolisme d'une substance cancérogène est donc complexe, de par la multiplicité des enzymes mises en cause ainsi que le nombre parfois élevé des variants enzymatiques potentiellement présents (IARC 1999 ; Wormhoudt et coll., 1999).

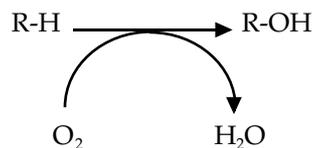
Tableau 1.V : Exemples de cancérogènes chimiques en milieu professionnel et enzymes polymorphes potentiellement impliquées dans leur métabolisme

Composés cancérogènes	Enzymes
Hydrocarbures polycycliques aromatiques benzo[a]pyrène, dibenz[a,h]anthracène...	CYP1A1, mEH, GSTM1, NQO1
Aromatiques benzène, styrène, oxyde de styrène	CYP2E1, GSTM1, NQO1
Amines aromatiques et hydrazines 4-amino-biphényle, 2-naphtyl-amine, benzidine, hydrazine	NAT1, NAT2
Nitrosamines <i>N,N</i> -nitrosodiméthylamine <i>N,N</i> -nitrosodiéthylamine	CYP2E1, CYP2A6
Alcanes et alcènes acrylonitrile, thioacétamide, dibromoéthane, 1,2-dichloroéthane tétrachlorométhane chlorure de vinyle oxyde d'éthylène, trichloroéthylène* 1,3-butadiène	CYP2E1 CYP2E1 CYP2E1, ADH, ALDH GSTT1 CYP2A6, CYP2E1, mEH, GSTT1, GSTM1

* substance cancérogène de catégorie 3 ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; mEH : époxyde hydrolase microsomale ; GST : glutathion *S*-transférase ; NAT : *N*-acétyl transférase ; NQO1 : NAD(P)H-quinone oxydoréductase ; ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : aldéhyde déshydrogénase

Principaux polymorphismes associés au métabolisme des précancérogènes professionnels

Les fréquences alléliques présentées s'appuient sur des travaux dans lesquels sont citées des références plus anciennes dont certaines ont été incluses dans nos estimations. Les regroupements effectués ne doivent pas faire oublier l'hétérogénéité pouvant exister au sein des populations caucasiennes, asiatiques et africaines.

Gènes des enzymes de phase I**Gènes des mono-oxygénases à cytochrome P450****Figure 1.4 : Réaction catalysée par les mono-oxygénases à cytochrome P450**

CYP1A1 présente 4 variations nucléotidiques, associées à l'existence de 5 allèles (Cascorbi et coll., 1996). La variation T6235C, communément appelée *MspI* est située dans la région 3' non codante du gène. *MspI* est présente dans deux allèles CYP1A1*2A et CYP1A1*2B. La variation présente dans l'allèle CYP1A1*2B et qui conduit à la substitution d'une isoleucine en valine, est souvent nommée « exon 7 ». Les fréquences des allèles CYP1A1*2A, CYP1A1*2B et CYP1A1*4 sont inférieures ou proches de 5 % dans les populations caucasiennes. L'allèle CYP1A1*3 n'est quant à lui trouvé que dans des populations africaines. Deux variants (CYP1A1*2A et CYP1A1*2B), relativement fréquents dans certaines populations asiatiques, ont été associés *in vitro* à une inductibilité accrue du gène CYP1A1 ; ces résultats sont cependant discutés. Le récepteur aux hydrocarbures polycycliques aromatiques (AhR) module aussi l'expression de CYP1A1 (Whitlock, 1999 ; Nebert et coll., 2000). Le polymorphisme du gène de AhR ne serait cependant pas associé aux variations d'inductibilité de CYP1A1 (Wanner et coll., 1999). Au total, les variations d'activité et d'induction de CYP1A1 ne sont pas associées de manière claire aux polymorphismes génétiques des gènes de CYP1A1 et AhR.

Tableau 1.VI : Allèles CYP1A1 et fréquences alléliques (Wormhoudt et coll., 1999 ; Cascorbi et coll., 1996 ; Kiyohara et coll., 1998)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens n = 880	Afro-Américains n = 118	Asiatiques n = 190
CYP1A1*1	Aucune	Aucune	89,3	61,0	67,6
CYP1A1*2A	T6235C		5,1	25,5	7,3
CYP1A1*2B	A4889G, T6235C	I462V	2,7	0	25,1
CYP1A1*3	T5639C		0	13,6	-
CYP1A1*4	C4887A	T461N	3	-	-

* la position +1 des variations nucléotidiques correspond au premier codon ATG (site d'initiation de la traduction) ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; ont aussi été décrits les allèles CYP1A1* 1B, CYP1A1*2C et CYP1A1*5

CYP2A6 présente 3 variations nucléotidiques et deux réarrangements, associés à l'existence de 4 allèles (Fernandez-Salguero et coll., 1995 ; Chen et coll., 1999). Deux de ces allèles (CYP2A6*2, CYP2A6*3), de fréquences inférieures à 5 % dans les populations caucasiennes et africaines, coderaient des enzymes peu ou pas actives vis-à-vis de certains substrats comme la coumarine. Oscarson et coll. (1999) ont rapporté une fréquence particulièrement élevée (15 %) pour l'allèle CYP2A6*del dans une population chinoise.

Tableau 1.VII : Allèles CYP2A6 et fréquences alléliques (Chen et coll., 1999 ; Fernandez-Salguero et coll., 1995)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens n = 724	Afro-Américains n = 40	Asiatiques n = 360
CYP2A6*1	Aucune	Aucune	96,0	97,5	85,8
CYP2A6*2	G60A, T1469A, G5859C	L160H	4	0	8,1
CYP2A6*3	Conv gén CYP2A6/CYP2A7 (exons 3, 6, 8), G5859C	Protéine hybride	0	2,5	6,1
CYP2A6del	Δ [intron5-exon9]2,6 kB	CYP2A6 déléetée	-	-	**

* la position +1 des variations nucléotidiques correspond au site d'initiation de la transcription ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; conv gén : conversion génique ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; ** voir texte.

Très polymorphe, le gène CYP2D6 présente plus de 50 variations nucléotidiques et plusieurs réarrangements, associés à l'existence d'une cinquantaine d'allèles regroupés en 21 familles (Sachse et coll., 1997 ; Marez et coll., 1997 ; Griese et coll., 1998). Les fréquences de 4 de ces familles (CYP2D6*1, CYP2D6*2, CYP2D6*4, CYP2D6*5) sont proches de 5 % dans les populations caucasiennes. L'allèle CYP2D6*17, rare chez les Caucasiens, serait particulièrement fréquent dans les populations africaines (Leathart et coll., 1998). L'allèle CYP2D6*4, assez fréquent chez les Africains et les Caucasiens, est rare chez les Asiatiques (Chida et coll., 1999a). Les activités des enzymes associées sont nulles dans le cas des allèles présentant des délétions majeures (CYP2D6*5), des variations de sites d'épissage (CYP2D6*4), des codons stop prématurés (CYP2D6*6, CYP2D6*8) ou certaines variations conduisant à des substitutions d'acides aminés (CYP2D6*12). Les activités enzymatiques peuvent aussi être diminuées (CYP2D6*2), « normales » (CYP2D6*1) ou « ultra-rapides ». Ce dernier cas correspond à des allèles associés à des duplications du gène (jusqu'à 13 copies du gène pour l'allèle CYP2D6*2X13). La fréquence du phénotype « ultra-rapide » associé à ce type de duplications est élevée dans des populations d'Éthiopie (29 %) et d'Arabie saoudite (20 %). Dans les populations caucasiennes, la fréquence des allèles dupliqués varierait de 1 % (Danois) à 7 % (Espagnols) (Bathum et coll., 1998). Le phénotype « métaboliseur lent », présent chez 5 % à 10 % de la population caucasienne contre à

Tableau 1.VIII : Allèles *CYP2D6* et fréquences alléliques (Leathart et coll., 1998 ; Griese et coll., 1998 ; Marez et coll., 1997 ; Sachse et coll., 1997 ; Chida et coll., 1999a et b)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens Afro-Américains Asiatiques		
			n = 2 912**	n = 492**	n = 636**
<i>CYP2D6*1A</i>	Aucune	Aucune	35,3	51,1	93,7
<i>CYP2D6*1B</i>	G3916A				
<i>CYP2D6*1C</i>	G2571T	A237S			
<i>CYP2D6*1D</i>	C2938T	R296C			
<i>CYP2D6*2</i>	G1749C, C2938T, G4268C	R296C, S486T	33,2		
<i>CYP2D6*2B</i>	G119A, G1749C, C2938T, G4268C	V11M, R296C, S486T			
<i>CYP2D6*2C</i>	G1127T, G1749C, C2938T, G4268C	R296C, S486T			
<i>CYP2D6*2D</i>	G1749C, T2558C, C2938T, G4268C	R296C, S486T			
<i>CYP2D6*2XN</i> (N = 2, 3, 4, 5, ou 13)	G1749C, C2938T, G4268C	R296C, S486T, N gènes actifs	***	2,4	
<i>CYP2D6*3</i>	ΔA2637	Décalage du cadre de lecture	1,7	0,6	0
<i>CYP2D6*3B</i>	A1837G, ΔA2637	N166D, décalage du cadre de lecture			
<i>CYP2D6*4A</i>	C188T, C1062A, A1072G, C1085G, G1749C, G1934A, G4268C	P34S, L91M, H94R, défaut d'épissage	18,9	7,3	0,7
<i>CYP2D6*4B</i>	C188T, C1062A, A1072G, C1085G, G1934A, G4268C	P34S, L91M, H94R, défaut d'épissage			
<i>CYP2D6*4C</i>	C188T, G1749C, G1934A, T3975C, G4268C	P34S, défaut d'épissage			
<i>CYP2D6*4D</i>	C188T, C1127T, G1749C, G1934A, G4268C	P34S, défaut d'épissage			
<i>CYP2D6*4E</i>	C188T, G1749C, G1934A, G4268C	P34S, défaut d'épissage			
<i>CYP2D6*4F</i>	C188T, C1062A, A1072G, C1085G, G1749C, G1934A, C1946T, G4268C	P34S, L91M, H94R, défaut d'épissage			
<i>CYP2D6*4G</i>	C188T, C1062A, A1072G, C1085G, G1749C, G1934A, C3026T, G4268C	P34S, L91M, H94R, défaut d'épissage			
<i>CYP2D6*4H</i>	C188T, C1062A, A1072G, C1085G, G1749C, G1934A, G3965C, G4268C	P34S, L91M, H94R, défaut d'épissage			
<i>CYP2D6*4I</i>	C188T, C1062A, A1072G, C1085G, G1749C, G1934A	P34S, L91M, H94R, défaut d'épissage			
<i>CYP2D6*5</i>	<i>CYP2D6</i> entièrement délété	Aucune protéine	4,5	6,9	4,3
<i>CYP2D6*6A</i>	ΔT1795	Décalage du cadre (stop prématuré)	1,1	0	-
<i>CYP2D6*6B</i>	ΔT1795, G2064A	Décalage du cadre (stop prématuré)			

Tableau 1.VIII (suite) : Allèles *CYP2D6* et fréquences alléliques (Leathart et coll., 1998 ; Griese et coll., 1998 ; Marez et coll., 1997 ; Sachse et coll., 1997 ; Chida et coll., 1999a et b)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens n = 2 912**	Afro-Américains n = 492**	Asiatiques n = 636**
<i>CYP2D6*6C</i>	ΔT1795, G2064A, G4268C	Décalage du cadre (stop prématuré)			
<i>CYP2D6*6D</i>	ΔT1795, G3376A	Décalage du cadre (stop prématuré)			
<i>CYP2D6*7</i>	A3023C	H324P	< 0,1	-	-
<i>CYP2D6*8</i>	G1749C, G1846T, C2938T, G4268C	G169 stop	< 0,1	-	-
<i>CYP2D6*9</i>	ΔA2701-A2703 ou ΔG2702-A2704, ou ΔG2702-A2704	ΔK281	2,2	0,7	-
<i>CYP2D6*10A</i>	C188T, G1749C, G4268C	P34S, S486T	1,6	5	-
<i>CYP2D6*10B</i>	C188T, C1127T, G1749C, G4268C	P34S, S486T			
<i>CYP2D6*10C</i>	C188T, C1127T, G1749C, G4268C et conversion en <i>CYP2D7P</i> dans l'exon 9	P34S, S486T			
<i>CYP2D6*10D</i>	C188T, C1127T, G1749C, G2031A, G4268C	P34S, R201H, S486T			
<i>CYP2D6*11</i>	G971C, G1749C, C2938T, G4268C	Défaut d'épissage	< 0,1	-	-
<i>CYP2D6*12</i>	G212A, G1749C, C2938T, G4268C	G42R, R296C, S486T	< 0,1	-	-
<i>CYP2D6*13</i>	Hybride <i>CYP2D7P/CYP2D6</i> (exon 1 <i>CYP2D7</i> ; exon 2 à 9 <i>CYP2D6</i>)	Décalage du cadre de lecture	0	-	-
<i>CYP2D6*14</i>	C188T, G1846A, C2938T, G4268C	P34S, G169R, R296C, S486T	0	-	-
<i>CYP2D6*15</i>	Ins T226	Décalage du cadre (stop prématuré)	< 0,1	-	-
<i>CYP2D6*16</i>	Hybride <i>CYP2D7P/CYP2D6</i> (exons 1 à 7 <i>CYP2D7</i> ; exons 8 à 9 <i>CYP2D6</i>)	Décalage du cadre de lecture	< 0,1	-	-
<i>CYP2D6*17</i>	C1111T, G1726C, C2938T, G4268C	T1071, R296C, S486T	< 0,1	26	-
<i>CYP2D6*18</i>	Ins[TCACCCGTG]4213 (séquence répétitive)	Ins[V468, P469, T470]	-	-	0,5
<i>CYP2D6*19</i>	G1749C, [AACT]Δ2627-2630, C2938T, G4268C	Décalage du cadre de lecture	< 0,1	-	-
<i>CYP2D6*20</i>	G1749C, insG2061, C2066T, T2067C, C2938T, G4268C	Décalage du cadre (stop prématuré)	-	-	-
<i>CYP2D6*21</i>	G1749C, insC2661, C2938T, G4268C	Décalage du cadre (stop prématuré)	-	-	0,8

* la position + 1 des variations nucléotidiques correspond au site d'initiation de la transcription ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ;

** effectifs inférieurs à ce chiffre pour plusieurs allèles ; *** voir texte

peine 1 % chez les Asiatiques, se caractérise par la présence de deux allèles de type « lent » (associés à des activités enzymatiques nulles ou diminuées).

CYP2E1 présente une dizaine de variations nucléotidiques associées à l'existence d'une dizaine d'allèles (Stephens et coll., 1994 ; Fairbrother et coll., 1998). Les fréquences de ces allèles apparaissent très faibles à l'exception de celles de l'allèle de référence *CYP2E1*1* et de trois variants (*CYP2E1*5B*, *CYP2E1*6*, *CYP2E1*7B*). L'activité enzymatique associée à l'allèle *CYP2E1*2* semble diminuée tandis que celle associée aux allèles *CYP2E1*5A* et *CYP2E1*5B* serait accrue du fait d'une expression plus forte du gène (d'origine transcriptionnelle). L'éthanol constitue un inducteur transcriptionnel de l'activité de *CYP2E1*. Des données obtenues *in vivo* montrent que l'activité du variant enzymatique associé à l'allèle *CYP2E1*5B* pourrait être accrue en présence de l'acétaminophène et de l'éthanol (Wormhoudt et coll., 1999). Globalement les variations d'activité de *CYP2E1* trouvent donc leur origine dans des mécanismes multiples.

Tableau 1.IX : Allèles *CYP2E1* et fréquences alléliques (Fairbrother et coll., 1998 ; Stephens et coll., 1994 ; Wormhoudt et coll., 1999)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens n = 1 328**	Afro-Américains n = 898**	Asiatiques n = 842**
<i>CYP2E1*1</i>	Aucune	Aucune	83,0	85,0	47,0
<i>CYP2E1*2</i>	G1168A	R76H			
<i>CYP2E1*3</i>	G10059A	V389I			
<i>CYP2E1*4</i>	T-297A, G4804A	V179I			
<i>CYP2E1*5A</i>	G-1259C, C-1019T, T7668A				
<i>CYP2E1*5B</i>	G-1259C, C-1019T,		2,8	4,0	23,0
<i>CYP2E1*6</i>	T7668A		8,8	10,2	25,0
<i>CYP2E1*7A</i>	T-297A				
<i>CYP2E1*7B</i>	T-297A, G-35T		5,0		
<i>CYP2E1*7C</i>	G-316A, T-297A				

* la position +1 des variations nucléotidiques correspond au premier codon ATG (site d'initiation de la traduction) ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; ** effectifs inférieurs à ce chiffre pour certains allèles

Gène de la NAD(P)H : quinone oxydoréductase de type 1

NQO1 présente deux variations nucléotidiques associées à l'existence de trois allèles (Rosvold et coll., 1995 ; Bartsch et coll., 1998 ; Gaedick et coll., 1998) appelés *NQO1*1*, *NQO1*2* et *NQO1*3*. L'allèle *NQO1*2* correspond à un variant enzymatique à l'activité négligeable (Siegel et coll., 1999). Le variant

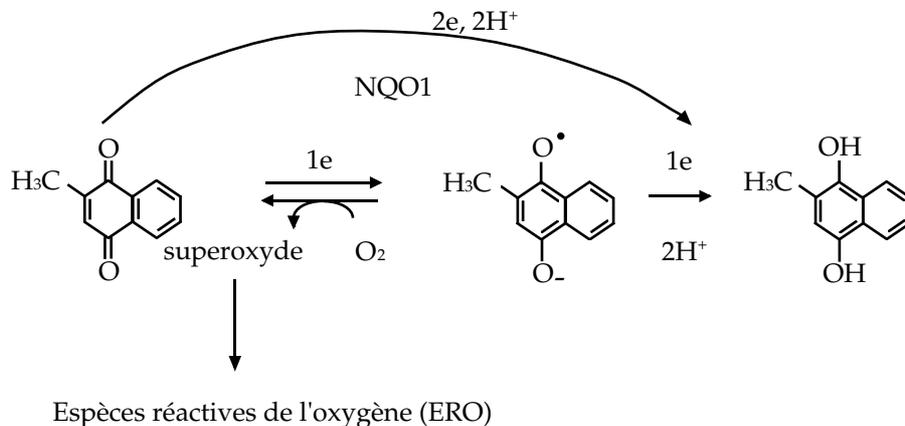


Figure 1.5 : Réaction catalysée par la NAD(P)H oxydoréductase 1 (NQO1)

Tableau 1.X : Allèles NQO1 et fréquences alléliques (Rosvold et coll., 1995 ; Bartsch et coll., 1998 ; Gaedick et coll., 1998)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)	
			Caucasiens n = 1 620**	Asiatiques n = 172
NQO1*1	Aucune	Aucune	79,0	47,1
NQO1*2	C3203T	P187S	16,0	48,8
NQO1*3	C2120T	R139W	5,0	4,1

* la position + 1 des variations nucléotidiques correspond au premier codon ATG (site d'initiation de la traduction) ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; NQO : NAD(P)H-quinone oxydoréductase ; ** effectifs inférieurs à ce chiffre pour l'allèle NQO1*3

associé à NQO1*3, plus récemment identifié, posséderait une activité réduite (Gaedick et coll., 1998).

Gène de l'époxyde hydrolase microsomale

Deux variations nucléotidiques du gène *mEH* associées à l'existence de trois allèles ont été décrites dans des populations caucasiennes (Hassett et coll., 1994). Les différences de propriétés fonctionnelles de ces variants ne permettent toutefois pas de rendre compte à elles seules de la variabilité d'expression de l'enzyme *in vivo* (Hassett et coll., 1997).

Gènes des enzymes de phase II

Gènes des arylamine N-acétyltransférases (NAT)

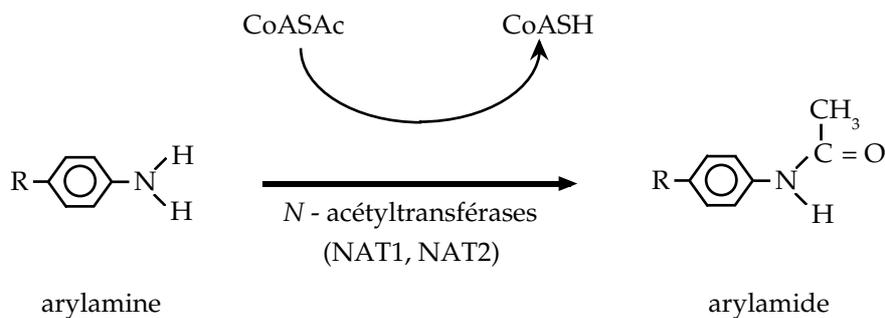


Figure 1.6 : Réaction catalysée par les arylamine N-acétyltransférases (NAT)

Longtemps considéré comme monomorphe, le gène *NAT1* présente en réalité une vingtaine de variations nucléotidiques, 2 insertions et une demi-douzaine de délétions associées à l'existence de 24 allèles (Vatsis et coll., 1995). À l'exception des allèles *NAT1*3*, *NAT1*4*, *NAT1*10*, *NAT1*11*, leurs fréquences sont inférieures à 1 %. Les données fonctionnelles obtenues *in vitro* et *in vivo* indiquent que certains allèles sont associés à des enzymes à activité diminuée par rapport au type de référence (cas des enzymes associées aux allèles *NAT1*11*, *NAT1*14A*, *NAT1*14B*, *NAT1*22* comparées à l'enzyme de type *NAT1*4*), et que d'autres allèles sont associés à des activités nulles (*NAT1*15*, *NAT1*17*, *NAT1*19*) ou augmentées (*NAT1*21*, *NAT1*24*, *NAT1*25*) pour les substrats testés (acide *para*-amino benzoïque en particulier). La caractérisation des phénotypes associés aux différents génotypes *NAT1* n'est pas achevée.

Le gène *NAT2*, dont l'expression est responsable du polymorphisme « classique » d'acétylation, présente une douzaine de variations nucléotidiques associées à l'existence de 26 allèles (Vatsis et coll., 1995 ; Deloménie et coll., 1998). L'allèle associé à l'enzyme de référence est *NAT2*4*, et deux autres allèles (*NAT2*5B*, *NAT2*6A*) associés à des enzymes à activité diminuée ont des fréquences supérieures à 25 % dans les populations caucasiennes. Les allèles *NAT2*7B* et *NAT2*14A*, eux aussi associés à des activités réduites, sont significativement plus fréquents au sein des populations asiatiques pour le premier et d'Afrique noire pour le second. Les baisses d'activité des variants enzymatiques de *NAT2* sont corrélées à des propriétés catalytiques altérées mais aussi à des stabilités diminuées (variant *NAT2*6A*). La présence chez un même individu de deux allèles associés à une baisse d'activité enzymatique caractérise un génotype correspondant à un phénotype d'acétylation « lent ». Il existe, au sein des populations caucasiennes, environ 50 % d'« acétyleurs lents ».

Tableau 1.XI : Allèles NAT1 et fréquences alléliques (Lin et coll., 1998 ; Taylor et coll., communication personnelle)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens n = 952**	Afro-Américains n = 1 298**	Asiatiques n = 174**
NAT1*3	C1095A	Aucune	2,9	17,5	4,2
NAT1*4	Aucune	Aucune	70,0	42,0	53,0
NAT1*5	G350-351C, G497-499C, A884G, ΔA976, ΔT1105	R117T, R166T, E167Q	0	0	
NAT1*10	T1088A, C1095A	Aucune	20,2	38,7	42,0
NAT1*11	C-344T, A-40T, G445A, G459A, T640G, Δ9 (1065-1090), C1095A	V149I, S214A	3,3	1,2	0
NAT1*14A	G560A, T1088A, C1095A	R187Q	1,1	0	0
NAT1*14B	G560A	R187Q			
NAT1*15	C559T	R187Stop	0,1	0	0,7
NAT1*16	[AAA] après 1091, C1095A	Aucune			
NAT1*17	C190T	R64W	0,6	0	0
NAT1*18A	Δ3 (1064-1087), T1088A, C1095A	Aucune			
NAT1*18B	Δ3 1064-1091	Aucune			
NAT1*19	C97T	R33Stop	0		0
NAT1*20	T402C	Aucune	0,2		0
NAT1*21	A613G	M205V	0		0
NAT1*22	A752T	D251V	0,6		0
NAT1*23	T777C	Aucune	0		0
NAT1*24	G781A	E261K	0		
NAT1*25	A787G	1263V	0		0
NAT1*26A	[TAA] ins 1066-1091, C1095A	Aucune			
NAT1*26B	[TAA] ins 1066-1091	Aucune			
NAT1*27	T21G, T777C	Aucune			
NAT1*28	[TAATAA]Δ1085-1090	Aucune			
NAT1*29	Δ1025, T1088A, C1095A	Aucune			

* la position + 1 des variations nucléotidiques correspond au premier codon ATG (site d'initiation de la traduction) ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; NAT : N-acétyltransférase ; ** effectifs inférieurs à ce chiffre pour plusieurs allèles

Tableau 1.XII : Allèles NAT2 et fréquences alléliques (Martinez et coll., 1995 ; Cascorbi et coll., 1995 ; Brockmöller et coll., 1996 ; Agundez et coll., 1996 ; Meisel et coll., 1997 ; Schnakenberg et coll., 1998 ; Gil et coll., 1998 ; Lemos et coll., 1998 ; Rocha et coll., 1999)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens	Afro-Américains	Asiatiques
			n = 5 248**	n = 204**	n = 1 376**
NAT2*4	Aucune	Aucune	19,0	26,0	57,0
NAT2*5A	T341C, C481T	I114T	3,7		
NAT2*5B	T314C, C481T, A803G	I114T, K268R	38,4	35,3	3,6
NAT2*5C	T314C, A803G	I114T, K268R	3,1		
NAT2*5D	T341C	I114T	0,3		
NAT2*5E	T341C, G590A	I114T, R197Q	0		
NAT2*5F	T341C, C481T, C759T, A803G	I114T, K268R			
NAT2*6A	C282T, G590A	R197Q	26,9	29,4	26,8
NAT2*6B	G590A	R197Q	1,3		
NAT2*6C	C282T, G590A, A803G	R197Q, K268R	0,3		
NAT2*6D	T111C, C282T, G590A	R197Q			
NAT2*7A	G857A	G286E	0		
NAT2*7B	C282T, G857A	G286E	1,5	2,4	11,6
NAT2*12A	A803G	K268R	1,1		
NAT2*12B	C282T, A803G	K268R	0,1		
NAT2*12C	C481T, A803G	K268R	1,0		
NAT2*13	C282T	Aucune	1,5		
NAT2*14A	G191A	R64Q	0,4	6,8	0,1
NAT2*14B	G191A, C282T	R64Q	0,1		
NAT2*14C	G191A, T341C, C481T, A803G	R64Q, I114T, K268R	0,8		
NAT2*14D	G191A, C282T, G590A	R64Q, R197Q	0,1		
NAT2*14E	G191A, A803G	R64Q, K268R	0		
NAT2*14F	G191A, T341C, A803G	R64Q, I114T, K268R	0,1		
NAT2*14G	G191A, C282T, A803G	R64Q, K268R			
NAT2*17	A434C	Q145P			
NAT2*18	A845C	K282T			

* la position + 1 des variations nucléotidiques correspond au premier codon ATG (site d'initiation de la traduction) ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; NAT : N-acétyltransférase ; ** effectifs inférieurs à ce chiffre pour plusieurs allèles

Gènes des glutathion S-transférases (GST)

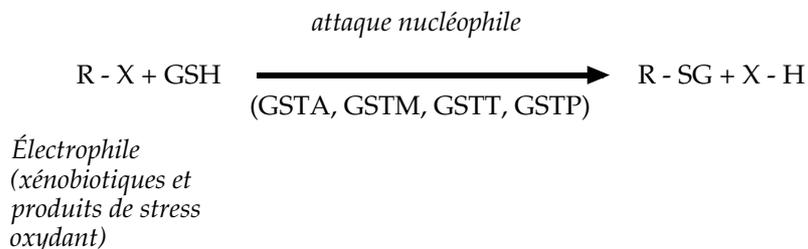


Figure 1.7 : Conjugaisons catalysées par les glutathion S-transférases

GSTM1 : une variation nucléotidique et une délétion du gène sont associées à l'existence de 3 allèles (Elexpuru-Camiruaga et coll., 1995 ; Brockmöller et coll., 1996). Le génotype correspondant à la présence de deux allèles « nuls » (*GSTM1*0*) est trouvé à une fréquence d'environ 50 % dans les populations caucasiennes et asiatiques.

Tableau 1.XIII : Allèles *GSTM1* et fréquences alléliques (Longuemaux et coll., 1999 ; Wormhoudt et coll., 1999)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens	Afro-Américains	Asiatiques
n = 1 162					
<i>GSTM1</i> *A (wt)	Aucune	Aucune	« *A/*A ; *A/*O » : 28,9 « *B/*B ; *B/*O » : 13,9 « *A/*B » : 3,5] 73,0] 51,4
<i>GSTM1</i> *B	G2619C	K172N			
<i>GSTM1</i> *O	<i>GSTM1</i> partiellement délété	Aucune protéine			

* la position + 1 des variations nucléotidiques correspond au premier codon ATG (site d'initiation de la traduction) ; n : nombre maximum d'individus étudiés ; GST : glutathion S-transférase

Il existe un allèle « nul » de *GSTT1* (*GSTT1*0*) et le génotype correspondant à la présence de 2 allèles *GSTT1*0* est trouvé à une fréquence d'environ 20 % dans les populations caucasiennes (Elexpuru-Camiruaga et coll., 1995 ; Brockmöller et coll., 1996).

Il existe 2 variations nucléotidiques de *GSTP1* associées à la présence de 4 allèles dont 2 (*GSTP1**A, *GSTP1**B) sont majoritaires (Harries et coll., 1997 ; Harris et coll., 1998 ; Park et coll., 1999 ; Wadelius et coll., 1999). La caractérisation des activités enzymatiques *in vitro* et *in vivo* vis-à-vis du

Tableau 1.XIV : Allèles *GSTT1* et fréquences alléliques (Longuemaux et coll., 1999 ; Wormhoudt et coll., 1999)

Allèles	Variations nucléotidiques	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens	Afro-Américains	Asiatiques
n = 1 734					
<i>GSTT1*(wt)</i>	Aucune	Aucune	« *wt/*wt » et « *wt/*O » : 80,6	78,2	38,8
<i>GSTT1*O</i>	<i>GSTT1</i> délété	Aucune protéine	« *O/*O » : 19,4	21,8	61,2

n : nombre maximum d'individus étudiés ; GST : glutathion S-transférase

Tableau 1.XV : Allèles *GSTP1* et fréquences alléliques (Harries et coll., 1997 ; Harris et coll., 1998 ; Park et coll., 1999 ; Wadelius et coll., 1999)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens	Afro-Américains	Asiatiques
			n = 1 330**	n = 166	n = 98
<i>GSTP1*A</i>	Aucune	Aucune	66,0	54,0	80,6
<i>GSTP1*B</i>	A313G	I105V	26,0	44,0	18,4
<i>GSTP1*C</i>	A313G, C341T	I105V, A114V	7,8	1,0	1,0
<i>GSTP1*D</i>	C341T	A114V	0,1	1,0	0

n : nombre maximum d'individus étudiés ; GST : glutathion S-transférase ; * position sur l'ADNc ; ** effectifs inférieurs à ce chiffre pour les allèles *GSTP1*C* et *GSTP1*D*

1-chloro-2,4-dinitrobenzène a montré une diminution d'activité associée aux allèles *GSTP1*B* et *GSTP1*C*.

Gènes de phénol sulfotransférases (PST)

Deux variations nucléotidiques sur *SULT1A1* sont associées à l'existence de 3 allèles dont 2 (*SULT1A1*1* et *SULT1A1*2*) sont majoritaires (Raftogianis et coll., 1997 ; Coughtrie et coll., 1999). Le variant enzymatique correspondant à l'allèle *SULT1A1*2* présente une activité diminuée *in vitro*. Sa fréquence serait de l'ordre de 32 % dans les populations caucasiennes et 27 % dans les populations africaines. Un autre gène, *SULT1A2*, codant une autre phénol sulfotransférase, est lui aussi polymorphe. Les allèles de *SULT1A2* sont en déséquilibre de liaison avec ceux de *SULT1A1* (Raftogianis et coll., 1999).

En conclusion, les données de la littérature permettent d'appréhender le haut degré de variabilité des enzymes assurant les transformations métaboliques que subissent de nombreuses substances cancérogènes. Dans plusieurs cas, les

études pharmacogénétiques ont permis de démontrer que le polymorphisme génétique constituait la base moléculaire de cette variabilité d'expression. D'autres enzymes, potentiellement impliquées dans le métabolisme de précancérogènes chimiques comme la mono-oxygénase à cytochrome P450 CYP1A2, présentent elles aussi une hétérogénéité phénotypique sans que toutefois les mécanismes en aient été clairement établis (Evans et Relling, 1999). Concernant la fréquence des différents variants enzymatiques, nulle extrapolation à l'ensemble des groupes ethniques ne peut être envisagée sans que des données précises aient été obtenues au sein des populations considérées. Enfin, au-delà de la description des propriétés fonctionnelles de tous ces variants enzymatiques, il convient de ne pas oublier que la plupart des substances cancérogènes subissent des biotransformations multiples parfois catalysées par plusieurs enzymes polymorphes. La complexité du système tient alors à la nécessité d'envisager l'ensemble de ces biotransformations et leurs effets synergiques potentiels sans négliger l'importance des processus d'induction et de répression qui pourront moduler l'efficacité de ces voies métaboliques.

BIBLIOGRAPHIE

AGUNDEZ JA, OLIVERA M, MARTINEZ C, LADERO JM, BENITEZ J. Identification and prevalence study of 17 allelic variants of the human NAT2 gene in a white population. *Pharmacogenetics* 1996, **6** : 423-428

BARTSCH H, MALAVEILLE C, LOWENFELS AB, MAISONNEUVE P, HAUTEFEUILLE A et coll. Genetic polymorphism of *N*-acetyltransferase, glutathione *S*-transferase M1 and NAD(P)H : quinone oxidoreductase in relation to malignant and benign pancreatic disease risk. *Eur J Cancer Prev* 1998, **7** : 215-223

BATHUM L, JOHANSSON I, INGELMAN-SUNDBERG M, HORDER M, BROSEN K. Ultrarapid metabolism of sparteine : frequency of alleles with duplicated *CYP2D6* genes in a danish population as determined by restriction fragment length polymorphism and long polymerase chain reaction. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 119-123

BROCKMÖLLER J, CASCORBI I, KERB R, ROOTS I. Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine *N*-acetyltransferase 2, glutathione *S*-transferases M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P450 enzymes as modulators of bladder cancer risk. *Cancer Res* 1996, **56** : 3915-3925

CASCORBI I, BROCKMÖLLER J, ROOTS I. A C4887A polymorphism in exon 7 of human *CYP1A1* : population frequency, mutation linkages, and impact on lung cancer susceptibility. *Cancer Res* 1996, **56** : 4965-4969

CASCORBI I, DRAKOULIS N, BROCKMÖLLER J, MAURER A, SPERLING K, ROOTS I. Arylamine *N*-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated caucasian individuals : correlation with phenotypic activity. *Am J Hum Genet* 1995, **57** : 581-592

CHEN GF, TANG YM, GREEN B, LIN DX, GUENGERICH FP et coll. Low frequency of *CYP2A6* gene polymorphism as revealed by a one-step polymerase chain reaction method. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 327-332

CHIDA M, YOKOI T, KOSAKA Y, CHIBA K, NAKAMURA H et coll. Genetic polymorphism of CYP2D6 in the japanese population. *Pharmacogenetics* 1999a, **9** : 601-605

CHIDA M, YOKOI T, NEMOTO N, INABA M, KINOSHITA M, KAMATAKI T. A new variant CYP2D6 allele (CYP2D6*21) with a single base insertion in exon 5 in a japanese population associated with a poor metabolizer phenotype. *Pharmacogenetics* 1999b, **9** : 287-293

COUGHTRIE MWH, GILISSEN RAHJ, SHEK B, STRANGE RC, FRYER AA et coll. Phenol sulphotransferase *SULT1A1* polymorphism : molecular diagnosis and allele frequencies in caucasian and african populations. *Biochem J* 1999, **337** : 45-49

DELOMENIE C, GRANT DM, KRISHNAMOORTHY R, DUPRET JM. Les arylamines *N*-acétyltransférases : du polymorphisme génétique à la susceptibilité aux xéno-biotiques. *Méd Sci* 1998, **14** : 27-36

ELEXPURU-CAMIRUAGA J, BUXTON N, KANDULA V, DIAS PS, CAMPBELL D et coll. Susceptibility to astrocytoma and meningioma : influence of allelism at glutathione *S*-transferase (*GSTT1* and *GSTM1*) and cytochrome P450 (*CYP2D6*) loci. *Cancer Res* 1995, **55** : 4237-4239

EVANS WE, RELLING MV. Pharmacogenomics : translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999, **286** : 487-491

FAIRBROTHER FS, GROVE J, DE WAZIERS I, STEIMEL DT, DAY CP et coll. Detection and characterization of novel polymorphisms in the *CYP2E1* gene. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 543-552

FERNANDEZ-SALGUERO P, HOFFMAN SMG, CHOLERTON S, MOHRENWEISER H, RAUNIO H et coll. A genetic polymorphism in coumarin 7-hydroxylation : sequence of the human *CYP2A* genes and identification of variant *CYP2A6* alleles. *Am J Hum Genet* 1995, **57** : 651-660

GAEDICK A, TYNDALE RF, JURIMA-ROMET M, SELLERS EM, GRANT DM, LEEDER JS. NAD-(P)H :quinone oxidoreductase : polymorphismes and allele frequencies in caucasians, chinese and canadian native indian and inuit populations. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 305-313

GIL JP, LECHNER MC. Increased frequency of wild-type arylamine-*N*-acetyltransferase allele NAT2*4 homozygotes in Portuguese patients with colorectal cancer. *Carcinogenesis* 1998, **19** : 37-41

GONZALEZ FJ. The role of carcinogen-metabolizing enzyme polymorphisms in cancer susceptibility. *Reprod Toxicol* 1997, **11** : 397-412

GRIESE EU, ZANGER UM, BRUDERMANN S, GAEDIGK A, MIKUS G et coll. Assessment of the predictive power of genotypes for the *in vivo* catalytic function of CYP2D6 in a german population. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 15-26

HARRIES LW, STUBBINS MJ, FORMAN D, HOWARD GCW, WOLF CR. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione *S*-transferase *Pi* locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis* 1997, **18** : 641-644

HARRIS MJ, COGGAN M, LANGTON L, WILSON SR, BOARD PG. Polymorphism of the *Pi* class glutathione *S*-transferase in normal populations and cancer patients. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 27-31

HASSETT C, AICHER L, SIDHU J, OMIECINSKI CJ. Human microsomal epoxide hydrolase : genetic polymorphism and functional expression *in vitro* of amino acid variants. *Hum Mol Genet* 1994, **3** : 421-428

HASSETT C, LIN J, CARTY CL, LAURENZANA EM, OMIECINSKI CJ. Human hepatic microsomal hydrolase : comparative analysis of polymorphic expression. *Arch Biochem Biophys* 1997, **337** : 275-283

IARC. Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer. 1999, *IARC Sci Pub* **148**. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France

IOANNIDES C. Effect of diet and nutrition on the expression of cytochrome P450. *Xenobiotica* 1999, **29** : 109-154

KIYOHARA C, NAKANISHI Y, INUTSUKA S, TAKAYAMA K, HARA N et coll. The relationship between CYP1A1 aryl hydrocarbon hydroxylase activity and lung cancer in a japanese population. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 315-323

LEATHART JBS, LONDON SJ, STEWART A, ADAMS JD, IDLE JR, DALY AK. CYP2D6 phenotype-genotype relationships in African-Americans and Caucasians in Los Angeles. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 529-541

LEMOS MC, REGATEIRO FJ. *N*-acetyltransferase genotypes in the portuguese population. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 561-564

LIN HJ, PROBST-HENSCH NM, HUGHES NC, SAKAMOTO GT, LOUIE AD et coll. Variants of *N*-acetyltransferase NAT1 and a case-control study of colorectal adenomas. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 269-281.

LONGUEMAUX S, DELOMENIE C, GALLOU C, MEJEAN A, VINCENT-VIRY M et coll. Candidate genetic modifiers of individual susceptibility to renal cell carcinoma : a study of polymorphic human xenobiotic-metabolizing enzymes. *Cancer Res* 1999, **59** : 2903-2908

MAREZ D, LEGRAND M, SABBAGH N, LO GUIDICE JM, SPIRE C et coll. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a european population : characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics* 1997, **7** : 193-202

MARTINEZ C, AGUNDEZ JA, OLIVERA M, MARTIN R, LADERO JM, BENITEZ J. Lung cancer and mutations at the polymorphic NAT2 gene locus. *Pharmacogenetics* 1995, **5** : 207-214

MEISEL P, SCHROEDER C, WULFF K, SIEGMUND W. Relationship between human genotype and phenotype of *N*-acetyltransferase (NAT2) as estimated by discriminant analysis and multiple linear regression : 1. Genotype and *N*-acetylation *in vivo*. *Pharmacogenetics* 1997, **7** : 241-246

MEYER UA, ZANGER U. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997, **37** : 269-296

NEBERT DW, INGELMAN-SUNDBERG M, DALY AK. Genetic epidemiology of environmental susceptibility : human allelic polymorphisms in drug-metabolizing enzyme genes, their functional importance, and nomenclature issues. *Drug Metabol Rev* 1999, **31** : 467-487

NEBERT DW, MCKINNON RA, PUGA A. Human drug-metabolizing enzyme polymorphisms : effects on risk of toxicity and cancer. *DNA Cell Biol* 1996, **15** : 273-280

NEBERT DW, ROE AL, DIETER MZ, SOLIS WA, YANG Y, DALTON T. Role of the aromatic hydrocarbon receptor and [Ah] gene battery in the oxidative stress response, cell cycle control, and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2000, **59** : 65-85

NEBERT DW. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes : what is their clinical relevance and why do they exist ? *Am J Hum Genet* 1997, **60** : 265-271

OSCARSON M, MCLELLAN RA, GULLSTEN H, YUE QY, LANG MA et coll. Characterization and PCR-based detection of a CYP2A6 gene deletion found at a high frequency in a chinese population. *FEBS Lett* 1999, **448** : 105-110

PARK JY, SCHANTZ SP, STERN JC, KAUR T, LAZARUS P. Association between glutathione π genetic polymorphisms and oral cancer risk. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 497-504

POOL-ZOBEL B, BUB A, LIEGIBEL UM, TREPTOW-VANLISHAUT S, RECHKEMMER G. Mechanisms by which vegetable consumption reduces genetic damage in humans. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998, **7** : 891-899

RAFTOGIANIS RB, WOOD TC, OTTERNESS DM, VAN LOON JA, WEINSHILBOUM RM. Phenol sulfotransferase pharmacogenetics in humans : association of common *SULT1A1* alleles with TS PST phenotype. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, **239** : 298-304

RAFTOGIANIS RB, WOOD TC, WEINSHILBOUM RM. Human phenol sulfotransferases *SULT1A2* and *SULT1A1* : genetic polymorphisms, allozyme properties, and human liver genotype-phenotype correlations. *Biochem Pharmacol* 1999, **58** : 605-616

ROCHA L, GARCIA C, DE MENDONCA A, GIL JP, BISHOP DT, LECHNER MC. *N*-acetyltransferase (*NAT2*) genotype and susceptibility of sporadic Alzheimer's disease. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 9-15

ROSVOLD EA, MCGLYNN KA, LUSTBADER ED, BUETOW KH. Identification of an *NAD(P)H* : quinone oxidoreductase polymorphism and its association with lung cancer and smoking. *Pharmacogenetics* 1995, **5** : 199-206

SACHSE C, BROCKMÖLLER J, BAUER S, ROOTS I. Cytochrome P450 2D6 variants in a caucasian population : allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997, **60** : 284-295

SCHNAKENBERG E, EHLERS C, FEYERABEND W, WERDIN R, HUBOTTER R et coll. Genotyping of the polymorphic *N*-acetyltransferase (*NAT2*) and loss of heterozygosity in bladder cancer patients. *Clin Genet* 1998, **53** : 396-402

SIEGEL D, MCGUINNESS SM, WINSKI SL, ROSS D. Genotype-phenotype relationships in studies of a polymorphism in *NAD(P)H* : quinone oxidoreductase 1. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 113-121

STEPHENS EA, TAYLOR JA, KAPLAN N, YANG CH, HSIEH LL, LUCIER GW, BELL DA. Ethnic variation in the *CYP2E1* gene : polymorphism analysis of 695 African-Americans, European-Americans and Taiwanese. *Pharmacogenetics* 1994, **4** : 185-192

VATSIS KP, WEBER WW, BELL DA, DUPRET JM, EVANS DA et coll. Nomenclature for *N*-acetyltransferases. *Pharmacogenetics* 1995, **5** : 1-17

WADELIUS M, AUTRUP JL, STUBBINS MJ, ANDERSSON SO, JOHANSSON JE et coll. Polymorphisms in *NAT2*, *CYP2D6*, *CYP2C19* and *GSTP1* and their association with prostate cancer. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 333-340

WANNER R, ZOBEL A, ABRAHAM K, KLEFFE J, HENZ BM, WITTIG B. Polymorphism at codon 554 of the human Ah receptor : different allelic frequencies in Caucasians and Japanese and no correlation with severity of TCDD induced chloracne in chemical workers. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 777-780

WHITLOCK JPJR. Induction of cytochrome P4501A1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999, **39** : 103-125

WORMHOUDT LW, COMMANDEUR JNM, VERMEULEN NPE. Genetic polymorphisms of human N-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-S-transferase, and epoxide hydrolase enzymes : relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1999, **29** : 59-124