

16

Induction des cytochromes P450 : stress oxydant et susceptibilité individuelle

Le texte qui suit analyse plusieurs aspects des effets de la dioxine liés à l'induction des cytochromes P450 (CYP). Il traite les questions suivantes : quelle est la part du stress oxydant dans les effets de la dioxine ? Par quels mécanismes ce stress est-il provoqué et quelle est l'implication des cytochromes P450 et de leur régulation ? Quelles sont les conséquences de l'induction des cytochromes P450 sur l'interaction entre la dioxine et d'autres substances (xénobiotiques ou endogènes) ? Quelles sont les conséquences en termes de susceptibilité individuelle des polymorphismes génétiques de ces enzymes ?

Dioxines et stress oxydant

Les mécanismes de la toxicité des dioxines ont fait l'objet de nombreux travaux. Un des mécanismes les plus étudiés et qui semble peu contesté par les différents chercheurs dans le domaine est le déclenchement d'un stress oxydant. Cette notion est importante dans la mesure où les effets toxiques du stress oxydant sont bien connus. Il est vrai que ces effets sont assez généraux et peu spécifiques d'un organe. Mais les études épidémiologiques suggèrent aussi que la toxicité de la dioxine est assez peu spécifique : pathologie cutanée, cancers de nature différente, pathologie cardiovasculaire et métabolique... La piste du stress oxydant comme médiateur d'une partie de la toxicité de la dioxine est donc crédible et mérite d'être poursuivie.

Expérimentalement, le stress oxydant provoqué par la dioxine a été mesuré de plusieurs manières : mesure directe des espèces réactives de l'oxygène, de marqueurs de peroxydation lipidique et de formation de 8-hydroxy-guanine. Même si certains de ces tests sont difficiles à mettre en œuvre, ils révèlent l'existence d'un stress oxydant qui se traduit par des lésions des lipides et de l'ADN. Le stress oxydant a été observé chez l'animal entier et dans des cellules en culture d'origine animale (Alsharif et coll., 1994 ; Hassoun et coll., 1996 ; Shertzer et coll., 1998 ; Morel et Barouki, 1999). En ce qui concerne les

travaux chez l'homme, un stress oxydant a bien été observé dans des lignées de cellules humaines en culture traitées par la dioxine (Morel et coll., 1999). Ceci ne suffit pas à établir la réalité de ce stress *in vivo* et des travaux ayant pour objectif la mise en évidence des marqueurs de peroxydation lipidique (MDA) ou d'atteinte de l'ADN (8-hydroxyguanine) devraient être encouragés chez l'homme.

S'il est bien établi que la dioxine provoque un stress oxydant dont les conséquences sont compatibles avec la toxicité de ce polluant, il est encore difficile d'établir la part exacte de ce stress dans les effets de la dioxine. Certaines expériences *in vivo* suggèrent que l'utilisation de composés antiradicalaires comme la vitamine E s'oppose à certaines manifestations de la toxicité générale et fœtale de la dioxine mais pas à l'apparition de malformations comme la fente palatine (Wolfe et Marquard, 1996 ; Hassoun et coll., 1997). Dans des expériences sur des cellules en culture, des anti-oxydants sont capables d'inhiber certains effets géniques de la dioxine (Morel et Barouki, 1998). L'altération oxydative de l'ADN après un traitement par la dioxine devrait conduire à l'apparition de mutations. Cette possibilité serait en contradiction avec le rôle de promoteur pur de cancérogenèse attribué à la dioxine dans les modèles animaux. Il est possible que le système de réparation soit suffisant pour éviter l'apparition de mutations. À ce jour, la détermination du rôle exact du stress oxydant dans les effets de la dioxine nécessite des travaux supplémentaires dans différents modèles *ex vivo* et *in vivo*.

Rôle des CYP dans le stress oxydant provoqué par la dioxine

Les mécanismes par lesquels la dioxine provoque un stress oxydant peuvent être multiples. La dioxine provoque une élévation des cytokines inflammatoires qui sont capables de provoquer un stress oxydant. L'induction des cytochromes P450 (CYP) est une autre piste intéressante qui sera analysée ici. La dioxine induit trois CYP de la famille 1 : le CYP1A1, le CYP1A2 et le CYP1B1 (Nebert et coll., 1990 ; Whitlock, 1999). Le CYP1A1 est en réalité le prototype du gène inductible par la dioxine. Les mécanismes moléculaires de cette induction sont à présent bien connus. Or il est établi que les mono-oxygénases produisent au cours de leur cycle catalytique des espèces réactives de l'oxygène (Perret et Pompon, 1998). Ceci a été démontré pour le CYP1A1. Il n'existe pas de souris invalidées pour le gène du CYP1A1 pour confirmer l'hypothèse du rôle du stress oxydant dans les effets de la dioxine. En revanche, il existe des cellules en culture possédant une activité CYP1A1 très faible et dans lesquelles certains effets géniques de la dioxine dépendant du stress oxydant sont absents (Nebert et coll., 1990 ; Yao et coll., 1995). Des travaux, faits sur les souris dont le gène du CYP1A2 a été invalidé, indiquent que ce cytochrome ne joue pas un rôle critique dans le stress oxydant provoqué par la

dioxine (Slezak et coll., 1999). À l'examen de ces données, il semble intéressant de développer des modèles expérimentaux où la contribution du CYP1A1 et du stress oxydant dans les effets généraux de la dioxine puissent être précisément évalués. Ces modèles peuvent être soit des modèles animaux soit des modèles de cellules humaines en culture.

Comme tout système biologiquement important et susceptible d'engendrer des métabolites réactifs, l'expression du CYP1A1 est contrôlée de plusieurs manières. Le gène du CYP1A1 est induit par le récepteur Ah lorsque ce dernier est activé par un ligand comme la dioxine. Mais il existe aussi une régulation négative de ce gène. Plusieurs cytokines inflammatoires ont un effet répresseur décrit par différents laboratoires (Abdel-Razzak et coll., 1993 ; Morgan, 1997 ; Morel et Barouki, 1998). De plus, le stress oxydant réprime l'expression de ce gène par un mécanisme faisant intervenir le facteur transcriptionnel *Nuclear factor I* (NFI) (Morel et Barouki, 1999). Ce facteur est inactivé par le stress oxydant par un mécanisme impliquant une cystéine (Morel et coll., communication personnelle). Ces observations ont conduit au modèle d'autorégulation suivant : l'eau oxygénée produite par l'activité enzymatique du CYP1A1 inhibe l'activité du facteur transcriptionnel NFI et réprime ainsi le promoteur du gène (Morel et Barouki, 1999). Il existe ainsi un rétrocontrôle de l'expression du gène par l'activité de la protéine. Ceci vise à éviter une induction excessive du CYP. La figure 16.1 illustre cette autorégulation en prenant le benzo[a]pyrène (BP) comme substrat et inducteur.

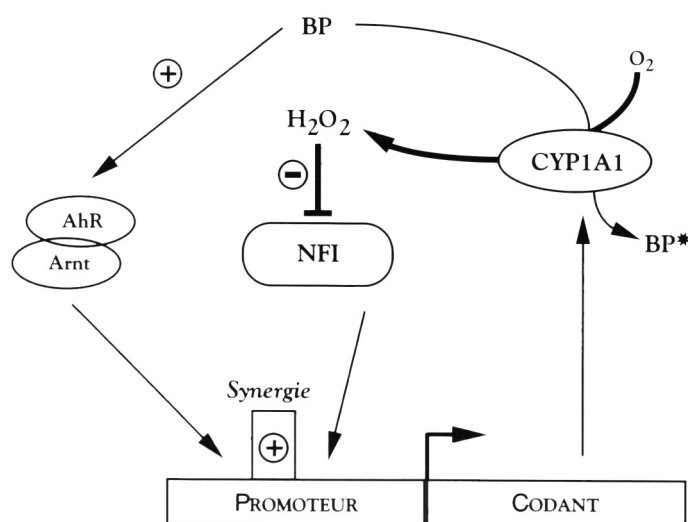


Figure 16.1 : Schéma de l'autorégulation du cytochrome P450 A1 (CYP1A1) faisant intervenir l'H₂O₂ produite par l'enzyme

BP : benzo[a]pyrène ; NFI : facteur nucléaire I ; Arnt : AHR nuclear translocator

En plus des enzymes de métabolisme des xénobiotiques de phase I comme les CYP, la dioxine induit l'expression des enzymes de la phase II comme la GST1 (glutathion *S*-transférase 1), la NQO1 (NAD(P)H-quinone oxydoréductase 1)... Contrairement aux CYP, ces enzymes sont aussi inductibles par le stress oxydant et participent à la lutte contre ce stress (Nebert et coll., 2000) (figure 16.2). De plus elles jouent un rôle dans la détoxification de certains métabolites réactifs générés par le CYP1A1. L'exemple du métabolisme du benzo[a]pyrène a été très étudié en raison de son importance dans la cancérogenèse pulmonaire. De ces études, deux points importants ressortent : l'équilibre entre les activités des enzymes de phase I et celles de phase II est essentiel pour la détoxification et les effets de la dioxine peuvent modifier le métabolisme d'autres composés ; il est donc nécessaire d'envisager les interactions entre la dioxine et d'autres substances, par exemple en cas de tabagisme.

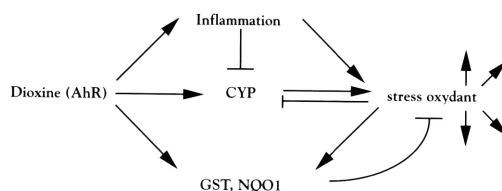


Figure 16.2 : Schéma des régulations et des effets des enzymes de phase I (CYP), et des enzymes de phase II GST (glutathion *S*-transférase) et NQO (NAD(P)H-quinone oxydoréductase)

Effets de l'induction des CYP sur le métabolisme des xénobiotiques et des stéroïdes

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, l'induction des CYP et d'autres enzymes du métabolisme des xénobiotiques modifie le métabolisme de substances comme le benzo[a]pyrène retrouvé en particulier dans la fumée de tabac. Il est bien connu que certains métabolites oxygénés du benzo[a]pyrène sont produits par le CYP1A1 et sont susceptibles de former des adduits à l'ADN. Ils rendent compte de la toxicité de ce composé et de sa cancérogénicité. Comme le montre la figure 16.3, le métabolisme du benzo[a]pyrène aboutit à la formation du dérivé diol époxyde très toxique (Gautier et coll., 1996). À chaque étape de ce métabolisme, une enzyme de la phase II est capable de détoxifier le benzo[a]pyrène en le transformant en un composé plus hydrophile peu réactif. Ceci illustre bien l'importance de l'équilibre entre les enzymes de phase I et ceux de phase II pour la détoxification des xénobiotiques. De plus, ceci montre que le CYP1A1, qui est essentiellement une

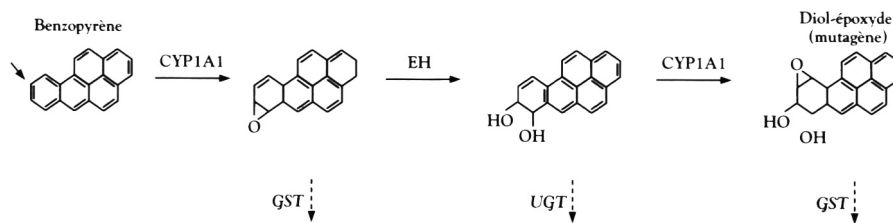


Figure 16.3 : Schéma du métabolisme du benzopyrène

EH : époxyde hydrolase ; GST : glutathion S-transférase ; UGT : UDP-glucuronosyl transférase

enzyme de détoxication, peut dans certaines conditions engendrer des composés toxiques (métabolites réactifs ou espèces réactives de l'oxygène).

L'induction de cytochromes P450 par la dioxine modifie le métabolisme de composés endogènes. L'œstradiol est métabolisé par plusieurs cytochromes P450, entre autres le CYP1A1 et le CYP1B1. Ces deux CYP sont inductibles par la dioxine, mais métabolisent l'œstradiol différemment (figure 16.4). Le premier l'hydroxyle principalement en position 2 alors que le deuxième l'hydroxyle principalement en position 4. Or ce dernier composé est toxique alors que le premier ne l'est pas (Spink et coll., 1992 ; Gautier et coll., 1996 ; Spink et coll., 1997 ; Taioli et coll., 1999). Le rapport entre ces deux cytochromes est donc un déterminant important de la toxicité de l'œstradiol, notamment dans la glande mammaire où cette hormone est impliquée dans le processus cancéreux (Safe, 1998). Or, ces deux cytochromes peuvent avoir par ailleurs des régulations différentes et donc le rapport de leurs activités peut varier en fonction de situations physiologiques, pharmacologiques ou génétiques (Spink et coll., 1997). Plus généralement, l'induction des CYP par la dioxine peut participer aux effets antiœstrogéniques de ce composé.

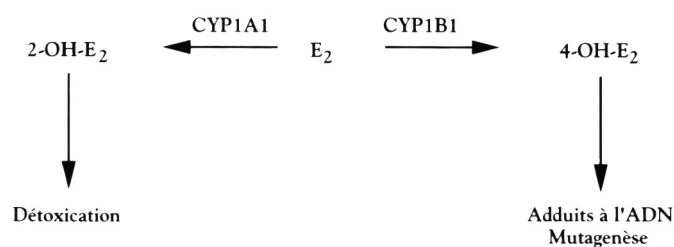


Figure 16.4 : Schéma simplifié du métabolisme de l'œstradiol (E₂) par les cytochromes P450 (CYP)

Susceptibilité individuelle d'origine génétique : la « xénogénétique »

Un des aspects essentiels de la toxicité des xénobiotiques est la notion de susceptibilité individuelle. Une susceptibilité différente des individus peut être due à un profil génétique particulier, par exemple dans les gènes du métabolisme des xénobiotiques et les gènes régulateurs. Cette susceptibilité individuelle est étudiée pour les médicaments et a permis l'émergence d'une nouvelle discipline, la pharmacogénétique (Ingelman-Sundberg et coll., 1999). Le même phénomène peut être évoqué pour les polluants comme la dioxine ou d'autres xénobiotiques dans le cadre plus large de la « xénogénétique ». De telles études commencent juste à être réalisées dans le but de comprendre les effets de la dioxine chez l'homme. Par ailleurs, des travaux ont été réalisés pour tenter de corréliser l'expression de gènes du métabolisme des xénobiotiques ou leurs polymorphismes et l'apparition de cancers chez l'homme.

Parmi les gènes étudiés, le CYP1A1 présente un intérêt évident en raison de son induction par la dioxine. Il est difficile de doser le taux basal du CYP1A1 et de son ARNm qui est très faible. En revanche, le taux induit dans des lymphocytes humains maintenus en culture est parfaitement dosable. Il apparaît que ce taux présente une grande hétérogénéité interindividuelle. Les individus peuvent être classés un peu artificiellement en trois catégories : fortement, moyennement ou faiblement inductibles. Une corrélation a été trouvée entre le niveau induit et l'apparition de cancers pulmonaires (Kiyohara et coll., 1998). Des polymorphismes génétiques ont été décrits pour ce gène et plusieurs auteurs ont trouvé des corrélations entre certains polymorphismes et le cancer broncho-pulmonaire (Kawajiri et coll., 1990 ; Hayashi et coll., 1991 ; Lemarchand et coll., 1998 ; Taioli et coll., 1999). Ces résultats obtenus au Japon n'ont pu être reproduits ailleurs, mais les fréquences alléliques diffèrent selon les pays et l'ethnie (Hirvonen et coll., 1992 ; Wedlund et coll., 1994). L'impact clinique de ces polymorphismes doit encore être confirmé. Les travaux sur le CYP1A2 montrent la présence de polymorphismes dans la région promotrice qui pourraient expliquer la variabilité de l'expression de ce gène mais ceci reste très discuté (Nakajima et coll., 1999 ; Sachse et coll., 1999). Il n'y a pas de corrélation établie avec des pathologies. Le tableau 16.I résume les connaissances actuelles sur les polymorphismes des CYP1A1 et CYP1A2 et leurs conséquences supposées.

En ce qui concerne le gène du CYP1B1, des mutations ont été observées et certaines ont été corrélées d'une part avec le métabolisme des œstrogènes, ce qui n'est pas surprenant au vu de l'activité de cette enzyme (Bailey et coll., 1998), et d'autre part, avec l'incidence du glaucome (Plasilova et coll., 1999). L'expression et l'activité des différentes formes de ce gène méritent d'être plus

Tableau 16.1 : Principaux polymorphismes des gènes *CYP1A1* et *CYP1A2* (d'après Ingelman-Sundberg, 1999 et <http://www.imm.ki.se/CYPalleles>)

Allèle	Mutation	Fréquence allélique	Incidences
CYP1A1 1C	- 3 229 G > A		(étude en cours)
CYP1A1 2A (<i>MspI</i> +)	3 801 T > C (3' UTR)	Caucasiens : 10 % Japonais : 26 % (homoz. : 11 % hétéroz. : 40 %) Afro-Américains : 17 %	Associé au cancer du poumon à petites cellules (Le Marchand, 1998) Activité hydroxylase accrue Associé aux cancers du poumon chez les japonais (Hayashi, 1991) Associé à l'adénocarcinome pulmonaire
CYP1A1 2B	2 455 a > G 3801 T > C		
CYP1A1 2C (<i>exon 7</i>)	2 455 a > G (Ile462 Val)	Japonais : 20 %	N'affecte pas l'activité enzymatique (<i>in vitro</i>) Associé au polymorphisme <i>MspI</i> (Japonais) (Wedlund, 1994) Associé au cancer du sein chez les Caucasiennes (Taioli, 1999)
CYP1A1 4	2 453 C > A (Thr461 Asn)	Asiatiques : 21 % Caucasiens : 5 %	Non relié aux cancers du poumon
CYP1A2 1C	- 3 858 G > A	Japonais : 23 %	Activité enzymatique diminuée
CYP1A2 1F	- 164 C > A	Caucasiens : 32 %	Inductibilité du gène plus élevée

En ce qui concerne le récepteur Ah, des travaux de Micka et coll. semblent indiquer une corrélation entre l'inductibilité du *CYP1A1* chez l'homme et le locus génétique du récepteur Ah (Micka et coll., 1997). Par ailleurs, il a été montré que ce gène présente un polymorphisme Arg/Lys au niveau du codon 554 (10 % chez les Caucasiens et 46 % chez les Japonais). Cependant, à ce jour, il n'y a pas de preuve de corrélation de ce polymorphisme avec une pathologie cancéreuse (Kawajiri et coll., 1995).

Une étude très récente a tenté de corréler le polymorphisme 554 du AhR avec la sévérité de la chloracné chez des travailleurs contaminés par la dioxine (BASE, Allemagne, 1953), mais aucune corrélation n'a été mise en évidence (Wanner et coll., 1999). Cependant, ce travail souffre de nombreux biais ainsi que du faible effectif. En fait, de nombreux travailleurs exposés étaient décédés et n'ont pu être inclus. Il s'agit néanmoins du premier travail à notre connaissance évaluant les aspects génétiques de la susceptibilité à une contamination par la dioxine sur le lieu du travail. Le fait que les résultats soient négatifs ne devrait pas empêcher d'autres travaux sur le sujet.

Enfin, comme le métabolisme des xénobiotiques comprend un ensemble d'enzymes dont les effets sont complémentaires, les polymorphismes d'autres gènes devraient être aussi étudiés, en particulier ceux des enzymes de la phase II comme les GST. Au vu des exemples métaboliques décrits ci-dessus, on peut s'attendre à ce qu'une combinaison de polymorphismes dans différents gènes

d'une voie métabolique puisse se traduire par une variabilité interindividuelle de la toxicité des xénobiotiques.

En conclusion, l'analyse de ces travaux conduit aux réflexions et aux propositions suivantes :

- obtenir une meilleure définition expérimentale de la part du stress oxydant dans les effets de la dioxine (modèles animaux ou cellules humaines) ;
- évaluer l'existence d'un stress oxydant chez des personnes contaminées : mesure des MDA sériques, 8 OH-G dans l'ADN lymphocytaire...

En thérapeutique, on peut suggérer l'utilisation éventuelle des anti-oxydants en cas de contamination comme la *N*-acétylcystéine, la vitamine E, l'ascorbate...

L'analyse des fréquences alléliques des gènes CYP, des enzymes de la phase II (en particulier GST) et du AhR pourrait être envisagée dans les populations exposées avec ou sans effets secondaires.

BIBLIOGRAPHIE

ABDEL-RAZZAK ZP, LOYER A, FAUTREL JC, GAUTIER L, CORCOS B et coll. Cytokines down-regulate expression of major cytochrome P-450 enzymes in adult human hepatocytes in primary culture. *Mol Pharmacol* 1993, **44** : 707-715

ALSHARIF NZ, LAWSON T, STOHS SJ. Oxidative stress induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin is mediated by the aryl hydrocarbon (Ah) receptor complex. *Toxicology* 1994, **92** : 39-51

BAILEY LR, ROODI N, DUPONT WD, PARL FF. Association of cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) polymorphism with steroid receptor status in breast cancer [erratum in *Cancer Res* 1999, **59** : 1388]. *Cancer Res* 1998, **58** : 5038-5041

GAUTIER JC, LECCEUR S, COSME J, PERRET A, URBAN P et coll. Contribution of human cytochrome P450 to benzo[a]pyrene and benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol metabolism, as predicted from heterologous expression in yeast. *Pharmacogenetics* 1996, **6** : 489-499

HASSOUN EA, STOHS SJ. TCDD, endrin and lindane induced oxidative stress in fetal and placental tissues of C57BL/6J and DBA/2J mice. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1996, **115** : 11-18

HASSOUN EA, WALTER AC, ALSHARIF NZ, STOHS SJ. Modulation of TCDD-induced fetotoxicity and oxidative stress in embryonic and placental tissues of C57BL/6J mice by vitamin E succinate and ellagic acid. *Toxicology* 1997, **124** : 27-37

HAYASHI S, WATANABE J, NAKACHI K, KAWAJIRI K. Genetic linkage of lung cancer-associated MspI polymorphisms with amino acid replacement in the heme binding region of the human cytochrome P450IA1 gene. *J Biochem* 1991, **110** : 407-411

HIRVONEN A, HUSGAFVEL-PURSIAINEN K, KARJALAINEN A, ANTTILA S, VAINIO H. Point-mutational MspI and Ile-Val polymorphisms closely linked in the CYP1A1 gene : lack of association with susceptibility to lung cancer in a Finnish study population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992, **1** : 485-489

INGELMAN-SUNDBERG M, OSCARSON M, MCLELLAN RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes : an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999, **20** : 342-349

KAWAJIRI K, NAKACHI K, IMAI K, YOSHII A, SHINODA N, WATANABE J. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cytochrome P450IA1 gene. *FEBS Lett* 1990, **263** : 131-133

KAWAJIRI K, WATANABE J, EGUCHI H, NAKACHI K, KIYOHARA C, HAYASHI S. Polymorphisms of human Ah receptor gene are not involved in lung cancer. *Pharmacogenetics* 1995, **5** : 151-158

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

LEMARCHAND L, SIVARAMAN L, PIERCE L, SEIFRIED A, LUM A et coll. Associations of CYP1A1, GSTM1 and CYP2E1 polymorphisms with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogens. *Cancer Res* 1998, **58** : 4858-4863

MICKA J, MILATOVICH A, MENON A, GRABOWSKI GA, PUGA A, NEBERT DW. Human Ah receptor (AHR) gene : localization to 7p15 and suggestive correlation of polymorphism with CYP1A1 inducibility. *Pharmacogenetics* 1997, **7** : 95-101

MOREL Y, BAROUKI R. Down-regulation of cytochrome P450 1A1 gene promoter by oxidative stress. Critical contribution of nuclear factor 1. *J Biol Chem* 1998, **273** : 26969-26976

MOREL Y, BAROUKI R. Repression of gene expression by oxidative stress. *Biochem J* 1999, **342** : 481-496

MOREL Y, MERMOD N, BAROUKI R. An autoregulatory loop controlling cyp1a1 gene expression : Role of H(2)O(2) and NFI. *Mol Cell Biol* 1999, **19** : 6825-6832

MORGAN ET. Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection. *Drug Metab Rev* 1997, **29** : 1129-1188

NAKAJIMA M, YOKOI T, MIZUTANI M, KINOSHITA M, FUNAYAMA M, KAMATAKI T. Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene : effect on the CYP1A2 inducibility in humans. *J Biochem* 1999, **125** : 803-808

NEBERT DW, PETERSEN DD, FORNACE AJ JR. Cellular responses to oxidative stress : the [Ah] gene battery as a paradigm. *Environ Health Perspect* 1990, **88** : 13-25

NEBERT DW, ROE AL, DIETER MZ, SOLIS WA, YANG Y, DALTON TP. 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

PARK JY, SHIGENA MK, AMES BN. Induction of cytochrome P450IA1 by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin or indolo(3,2-*b*)carbazole is associated with oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 2322-2327

PERRET A, POMPON D. Electron shuttle between membrane-bound cytochrome P450 3A4 and b5 rules uncoupling mechanisms. *Biochemistry* 1998, **37** : 11412-11424

PLASILOVA M, STOILOV I, SARFARAZI M, KADASI L, FERAKOVA E, FERAK V. Identification of a single ancestral CYP1B1 mutation in Slovak Gypsies (Roms) affected with primary congenital glaucoma. *J Med Genet* 1999, **36** : 290-294

SACHSE C, BROCKMOLLER J, BAUER S, ROOTS I. Functional significance of a C→a polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 1999, **47** : 445-449

SAFE SH. Interactions between hormones and chemicals in breast cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998, **38** : 121-158

SHERTZER HG, NEBERT DW, PUGA A, ARY M, SONNTAG D, DIXON K et coll. Dioxin causes a sustained oxidative stress response in the mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 1998, **253** : 44-48

SLEZAK BP, DILIBERTO JJ, BIRNBAUM LS. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-mediated oxidative stress in CYP1A2 knockout (CYP1A2^{-/-}) mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1999, **264** : 376-379

SPINK DC, EUGSTER HP, LINCOLN DW, SCHUETZ JD, SCHUETZ EG et coll. 17 beta-estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P450 1A1 : a comparison of the activities induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*- dioxin in MCF-7 cells with those from heterologous expression of the cDNA. *Arch Biochem Biophys* 1992, **293** : 342-348

SPINK DC, SPINK BC, CAO JQ, GIERTHY JF, HAYES CL et coll. Induction of cytochrome P450 1B1 and catechol estrogen metabolism in ACHN human renal adenocarcinoma cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997, **62** : 223-232

STOHS SJ, HASSAN MQ, MURRAY WJ. Lipid peroxidation as a possible cause of TCDD toxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 1983, **111** : 854-859

TAIOLI E, BRADLOW HL, GARBERS SV, SEPKOVIC DW, OSBORNE MP et coll. Role of estradiol metabolism and CYP1A1 polymorphisms in breast cancer risk. *Cancer Detect Prev* 1999, **23** : 232-237

WANNER RZA, 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

WEDLUND PJ, KIMURA S, GONZALEZ FJ, NEBERT DW. 1462V mutation in the human CYP1A1 gene : lack of correlation with either the Msp I 1.9 kb (M2) allele or CYP1A1 inducibility in a three- generation family of East Mediterranean descent. *Pharmacogenetics* 1994, **4** : 21-26

WHITLOCK JJ. Induction of cytochrome P450 1A1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999, **39** : 103-125

WOLFLE D, MARQUARDT H. Antioxidants inhibit the enhancement of malignant cell transformation induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Carcinogenesis* 1996, **17** : 1273-1278

YAO Y, HOFFER A, CHANG CY, PUGA A. Dioxin activates HIV-1 gene expression by an oxidative stress pathway requiring a functional cytochrome P450 CYP1A1 enzyme. *Environ Health Perspect* 1995, **103** : 366-371