

# Bewertung von Suszeptibilitätsparametern in der Arbeits- und Umweltmedizin

T. Brüning<sup>1</sup>, T. Giesen, V. Harth<sup>1</sup>, Y. Ko<sup>2</sup>, G. Leng<sup>3</sup>, J. Lewalter<sup>3</sup> und B. Pesch<sup>1</sup>

(eingegangen am 24.6.2003, angenommen am 18.11.2003)

**Zusammenfassung:** Am Arbeitsplatz, aber auch in der Umwelt kommt eine Vielzahl von Stoffen vor, die ein Gesundheitsrisiko für exponierte Personen darstellen können. Um fremdexponierte Personen vor negativen Auswirkungen zu schützen, müssen insbesondere auch die Zusammenhänge von toxischen Wirkungen mit genetischen Anlagefaktoren aufgeklärt werden. Die unterschiedliche gesundheitliche Wirkung von Fremdstoffen in vergleichbar belasteten Personengruppen wird auch als genetische Suszeptibilität bezeichnet, wenn dieser Schwankungsbreite in der Empfindlichkeit Unterschiede in den Gensequenzen zugrunde liegen, die insbesondere Enzyme des Fremdstoffwechsels kodieren. Das Zusammenwirken von genetischen und exogenen Faktoren (Gen-Umwelt-Interaktion) kann somit zum individuellen Erkrankungsrisiko beitragen. Obwohl dieser Ansatz sehr plausibel erscheint, hat die Mehrzahl der bisher durchgeführten Studien inkonsistente Ergebnisse gezeigt, und gepoolte oder Metaanalysen haben relativ geringe Risikoschätzungen ermittelt. Es gibt eine extrem große Zahl von Sequenzvarianten, und es ist daher bei komplexen Erkrankungen wenig wahrscheinlich, dass eine Wirkung nur mit einer Variante assoziiert ist. Es kann derzeit weder aus wissenschaftlicher noch aus ethischer Sicht ein Screening von beruflich Exponierten auf genetische Varianten empfohlen werden. Es besteht jedoch Forschungsbedarf, die genetische Suszeptibilität zu untersuchen.

**Schlüsselwörter:** Genetische Suszeptibilität – genetischer Polymorphismus – Gen-Umwelt-Interaktion – Screening – ethische und rechtliche Aspekte

**Abstract:** In the determination of cancer risk, genetic susceptibility has been associated with interindividual variations in the

capacity to metabolise occupational and environmental agents. Sequence variations in genes coding for metabolising enzymes are considered a plausible mechanism which may explain this variation. Rapid technological progress in human genome research has fired enthusiasm for investigating polymorphic genes in studies of complex diseases. To date, however, the majority of such studies have failed to provide convincing results. Methodological shortcomings in the conduct of many studies have resulted in inconsistent results, mainly caused by insufficient statistical power. But also meta-analyses and pooled analyses of studies have not lent support to the (rather naïve) hypothesis that a single genetic variant could be a significant genetic risk factor for common diseases, in view of the immense number of sequence variants and complex network of genes. Therefore, screening for genetic variants in routine clinical investigations in occupational and environmental medicine cannot be recommended. In addition to ethical and legal issues, screening for genetic variants is not in accordance with the scientific guidelines for disease markers. On the other hand, it is plausible that certain combinations of genetic variants may contribute to the wide range of responses observed among workers exposed to hazardous agents. Therefore, research in this field is needed with meaningful studies conducted in accordance with the guidelines for Good Epidemiological Practice and Good Laboratory Practice (GEP, GLP).

**Keywords:** genetic susceptibility – genetic polymorphism – gene-environment interaction – screening – ethical and legal issues

Arbeitsmed.Sozialmed.Umweltmed. 39 (2004) 4–11