

un rapport d'Antidote-Europe et de One Voice

septembre 2005

La toxicogénomique, une évaluation des risques toxiques fiable pour l'homme



23, rue du Chanoine-Poupard - BP 91923 - 44319 Nantes Cedex 3
Tél. 02 51 83 18 10 • Fax 02 51 83 18 18
CCP 2 869 76 R Strasbourg
www.cirques.org • e-mail : info@onevoice-ear.org



Pour une science moderne et responsable

91470 Les Molières
www.antidote-europe.org • e-mail : info@antidote-europe.org

Sommaire

| | |
|---|-----|
| Résumé | 1 |
| I Introduction | 2 |
| II Principe de la toxicogénomique | 4 |
| III Matériel et méthodes | 5 |
| 1. Choix des substances à tester | 5 |
| 2. Choix des lignées cellulaires | 7 |
| 3. Choix des gènes | 7 |
| 4. Exposition des cellules aux substances | 8 |
| IV Résultats | 11 |
| 1. 1-4 dioxane | 11 |
| 2. 2-butoxyéthanol | 11 |
| 3. 3-aminophénol | 11 |
| 4. 4-aminobiphényle | 12 |
| 5. Abamectine | 12 |
| 6. Acétaminophène | 13 |
| 7. Acétonitrile | 13 |
| 8. Acide benzoïque | 13 |
| 9. Acrylamide | 14 |
| 10. Aldicarb | 14 |
| 11. Aldrine | 15 |
| 12. Benzophénone-3 | 15 |
| 13. Bisphénol-A | 15 |
| 14. Carbaryl | 16 |
| 15. Chlopyrifos | 16 |
| 16. Dicofol | 17 |
| 17. Ethylène glycol | 17 |
| 18. Fénazaquine | 17 |
| 19. Fipronil | 18 |
| 20. Heptachlore | 18 |
| 21. Lindane | 19 |
| 22. Méthoxychlore | 19 |
| 23. Paraquat | 19 |
| 24. Perméthrine | 20 |
| 25. Phosmet | 20 |
| 26. Propyl paraben | 21 |
| 27. Quinoline | 21 |
| 28. Roténone | 21 |
| V Analyse et discussion | 23 |
| VI Critique de la méthode | 27 |
| VII Conclusions | 29 |
| Annexes | 31 |
| Glossaire | 32 |
| Liste des gènes utilisés dans le projet | 34 |
| Liste des gènes classés par voies pathologiques | 70 |
| Tableaux bruts des résultats | 72 |
| Principe de la toxicogénomique | 101 |

La toxicogénomique, une évaluation des risques toxiques fiable pour l'Homme

Résumé

Nous avons étudié par toxicogénomique les effets toxiques de 28 substances chimiques, dont des insecticides, des additifs alimentaires et des ingrédients de produits cosmétiques. À cette fin, chaque substance a été mise en présence de cellules en culture, à deux concentrations et pendant deux temps d'exposition. Deux lignées cellulaires humaines ont été exposées : une lignée de cellules hépatiques et une lignée de cellules neuronales. Nous avons analysé dans chacune de ces lignées l'impact de la substance sur l'expression de 51 gènes, classés en 6 familles ou « voies pathologiques » : une indiquant que la cellule doit faire face à une situation de stress ; une montrant que le patrimoine génétique de la cellule a été attaqué ; une montrant que le cycle de division cellulaire est dérégulé ; une indiquant que la substance a des effets neurotoxiques ; une montrant que la substance agit sur la cellule comme une hormone ; une indiquant que la substance favorise une mauvaise architecture des protéines, ce qui les prédispose à s'agréger et conduit à une large classe de pathologies : maladies conformationnelles dont Alzheimer, Parkinson, Creutzfeldt-Jakob, diabète de type 2, certains cancers, ...

Les résultats sont sans ambiguïté. Les 15 insecticides testés dérégulent sans exception et à divers degrés la grande majorité des gènes impliqués dans les 6 voies pathologiques, dans les 2 lignées cellulaires testées. Certains des additifs alimentaires et des ingrédients de produits cosmétiques mobilisent également des voies pathologiques. Considérant que ce qui est toxique pour ses cellules l'est également pour l'Homme, nous concluons que l'utilisation de ces insecticides pose un risque sanitaire certain, notamment de cancer et de maladies neurodégénératives. De même, des additifs alimentaires et des ingrédients de produits cosmétiques autorisés ont une activité toxique inquiétante. Nous voudrions tout particulièrement attirer l'attention du risque sanitaire chez les enfants, concernant le développement neuronal (autisme) et la mise en place des caractères sexuels secondaires chez les garçons. La toxicogénomique est incomparablement supérieure à l'expérimentation animale.

I - INTRODUCTION

Dans les pays développés, l'espérance de vie progresse régulièrement depuis 50 ans. On pourrait en conclure que la santé des habitants de ces pays est allée de pair mais ce n'est, hélas, pas vrai. L'allongement de l'espérance de vie a surtout bénéficié des progrès des soins néonataux mais, selon une enquête de l'INSERM (1990), l'âge moyen des Français en bonne santé est de 56 ans et demeure inchangé depuis 80 ans. Ceci signifie que les chances de survie au-delà de cet âge sont surtout liées aux progrès de la médecine. Or ces progrès sont très inégaux selon les maladies. Pour s'en convaincre, il suffit de se reporter aux statistiques de santé : celles de l'INED (www.ined.fr en particulier www.causfra.ined.fr), du CREDOC (www.credoc.fr) ou de l'INPES (www.inpes.sante.fr) pour la France. Ces institutions collectent depuis de nombreuses années les données de morbidité et de mortalités par pathologie et par tranche d'âge. Ces données montrent que la maladie de Parkinson affecte aujourd'hui près d'une personne sur 1 000, en progression de 1 à 1,5 % par an depuis plusieurs décennies, que 5 millions de personnes souffrent de troubles neurologiques, que les allergies touchent un enfant sur quatre. Chaque année en France, 150 000 personnes meurent du cancer, 700 000 en souffrent et 300 000 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués. Le taux de décès par cancer du cerveau a été multiplié par 10 pour les tranches d'âge de 35 à 65 ans entre 1950 et 1990,

Parmi ces maladies, le taux d'affections d'origine génétique (héréditaire) est constant sur un grand nombre de générations. On estime par exemple que 5 à 10 % des cancers sont d'origine héréditaire et 90 % au moins sont d'origine « environnementale », terme regroupant toutes les incidences venant de l'extérieur du corps, volontairement (style de vie, régime alimentaire, alcool, tabac...) ou involontairement (produits chimiques dans l'air, l'eau, l'alimentation, UV, radiations ionisantes...). Les « intoxications » volontaires sont plutôt en régression depuis quelques décennies et devraient donc peser moins sur les pathologies évoquées ci-dessus. Les augmentations observées sont donc à mettre essentiellement sur le compte des intoxications involontaires, c'est-à-dire les 100 000 produits chimiques qui ont été pour la plupart introduits dans notre environnement ces dernières décennies.

La Commission européenne semble en avoir pris conscience puisqu'elle reconnaît ignorer l'effet sur notre santé de 98 % de ces produits (pour les 2 % restants, elle en a une notion peu fiable, dérivée de tests sur des animaux). Elle a donc très opportunément lancé en 2001 le projet REACH (enRegistrement, Evaluation, Autorisation des produits CHimiques), proposant d'évaluer avant 2050 et pour 11 milliards d'euros les effets de ces substances sur des modèles animaux. Ce projet, bien que « rétréci » par la suite à 30 000 substances et 2,3 milliards d'euros, a fait l'unanimité contre lui, non pas sur son objectif, mais sur son exécution : trop cher pour les industriels, qui doivent en supporter le coût ; trop lent pour les écologistes, qui craignent la disparition entre temps de nombreuses espèces et la pollution irréversible de nombreuses ressources naturelles ; inadmissible pour les protecteurs des animaux puisque des dizaines, voire des centaines, de millions d'animaux seraient sacrifiés dans les tests ; enfin, pour les défenseurs des consommateurs, de la famille, de la santé, estiment qu'il s'agit d'un coup d'épée dans l'eau, voire d'une opération dangereuse, puisque la transposition à l'être humain des résultats des tests sur animaux est hautement aléatoire et risque d'induire gravement en erreur en générant de fausses certitudes.

À les examiner de près, les réticences suscitées par REACH ont un dénominateur commun : le recours au modèle animal, cher, lent, éthiquement inacceptable et surtout inutile, s'agissant de la santé de l'Homme. Il est en effet prouvé qu'aucune espèce ne peut servir de modèle biologique fiable pour une autre. En effet, une espèce est définie par son isolement reproductif, dû au fait que son patrimoine génétique est unique et ne peut se compléter avec celui d'aucune autre espèce dans le processus de fécondation. Or le patrimoine génétique définit toute l'activité biologique de l'individu. Deux individus d'espèces différentes – souris et Homme par exemple - auront donc des activités biologiques différentes et répondront chacun spécifiquement à un test donné. Son résultat chez la souris peut être semblable, différent ou opposé à celui chez l'Homme : on ne le saura que quand on aura fait le test chez les deux, ce qui rend le recours au modèle souris pour évaluer la toxicité chez l'Homme sans objet.

Pour vaincre ces réticences et sauver REACH, il faut l'équiper d'un « moteur » de test scientifique performant, et remiser l'empirisme qui a cours en toxicologie depuis 100 ans. La

toxicologie étant la biologie dans l'environnement du produit toxique, on peut mettre en œuvre pour l'étudier les outils et méthodes de la biologie moderne. De plus, cette dernière nous a appris que la solution à tout problème de biologie (ou de médecine) doit au final être recherchée au niveau cellulaire. C'est donc la toxicité cellulaire qu'il faut étudier pour un premier crible de toxicité, sachant que si un produit est toxique pour une de nos cellules*, il est probable qu'il le soit au niveau de l'organisme.

La toxicologie cellulaire est une discipline bien établie depuis des décennies ; elle étudie le comportement des cellules en culture* exposées à des substances toxiques. Deux *European Workshop in Molecular Toxicology* ont été organisés en 1996 et 1999, réunissant des spécialistes mondiaux dans cette discipline. Lors de ces *Workshops*, des conférenciers ont exposé leurs travaux sur une approche alors toute nouvelle pour observer simultanément un ensemble d'activités biologiques à l'intérieur d'une cellule, procédé qui prendra plus tard le nom de génomique*.

Nous allons présenter les résultats de toxicogénomique de 28 substances chimiques diverses, obtenus sur deux lignées de cellules humaines en culture, à l'aide de puces* à ADN portant 51 gènes humains regroupés en 6 familles, chacune répondant à une activité toxique particulière. Nous allons montrer que cette évaluation scientifique de la toxicité permet de lire à livre ouvert les risques du produit pour l'Homme, qu'elle est incomparablement supérieure à la toxicologie traditionnelle opérant par le truchement de modèles animaux et répond aux critiques faites à REACH.

II- PRINCIPE DE LA TOXICOGENOMIQUE

Quand une cellule est mise en présence d'une substance, elle essaye très souvent de l'internaliser* pour éventuellement s'en servir. Si le produit ainsi « métabolisé » est toxique pour l'un ou l'autre des constituants de la cellule, elle réagit pour tenter de se mettre en sécurité, réparer les dégâts, neutraliser la substance et l'expulser. Pour réaliser ces actions, la cellule se donne des outils en exprimant une série de gènes* dédiés à sa défense. Ces gènes sont stockés dans son patrimoine génétique* logé dans son noyau*. Cette expression se fait en deux étapes : d'abord la transcription du gène en messenger* par copie d'un des deux brins de la double hélice ADN* du gène (brin dit nonsense*, le brin complémentaire est le brin sens*), puis la traduction de ce messenger en protéine.

La génomique* permet d'identifier et de quantifier simultanément la transcription d'un grand nombre de gènes de la cellule.

La **toxicogénomique*** (lire encadré) est la génomique appliquée à l'identification des gènes affectés par l'exposition de la cellule à un produit chimique. Son principe a été énoncé il y a plus de 10 ans (Waters MD, Olden K et Tennant RW, *Mutat. Res.* 2003, 544 (2-3) 415-24 *Toxicogenomic approach assessing toxicant related diseases*). Le *National Institute for Environmental Health Sciences* (Etats-Unis) a ainsi créé un *National Centre for Toxicogenomics* pour implanter la toxicogénomique dans le NTP (Programme national de toxicologie, en charge d'examiner les substances chimiques mises sur le marché). De même, la FDA (en charge de l'autorisation des médicaments aux Etats-Unis) vient de promulguer une directive encourageant l'industrie pharmaceutique à lui transmettre dorénavant les données génomiques des médicaments, en contrepartie d'une promesse d'accélération de la prise de décision d'autorisation.

Depuis 10 ans, la toxicogénomique n'a pas connu le développement auquel on pouvait s'attendre vu son potentiel. Nous en avons analysé les causes et défini une nouvelle stratégie caractérisée par (a) un nombre limité de marqueurs génétiques, choisi pour leur capacité à révéler si la substance testée entraîne la cellule sur une voie pathologique (maladie) donnée ; et (b) exposer les cellules à la substance à tester dans les conditions proches de celles rencontrées dans le corps.

Dans son principe, la toxicogénomique équivaut à s'installer dans la salle de contrôle de la cellule – son noyau* – pour y observer une sélection de gènes* dont la transcription* a été affectée par le produit. La puce à ADN* (en anglais : DNA *array* ou *chip*, lire encadré) utilisée à cet effet porte une sélection de marqueurs*, fragments (brin non-sens*) de gènes choisis parce qu'ils sont connus pour participer aux réponses de la cellule aux produits toxiques. On connaît ainsi des **marqueurs de la toxicité** affectant la reproduction, le développement*, les capacités immunitaires*, les neurones* et les communications neuronales*, des marqueurs impliqués dans la réponse inflammatoire*, les cancérogènes*, la métabolisation* du produit, les divers stress cellulaires* affectant son métabolisme, ses communications avec ses voisines plus ou moins éloignées (signal et réponse hormonale* endocrine*, paracrine*), Une catégorie particulièrement importante de marqueurs permet d'identifier des substances actives sur la lignée germinale*, donc susceptibles de modifier les caractères génétiques transmis à la descendance.

L'objectif du travail est de montrer que la toxicogénomique permet de déterminer la toxicité des substances chimiques qui nous entourent au quotidien et de ce fait, qui sont susceptibles d'engendrer diverses maladies et ce, sans avoir recours aux tests sur les animaux.

III- MATERIEL ET METHODES

1. Choix des substances à tester

Nous avons choisi des ingrédients de médicaments, de cosmétiques, des additifs alimentaires et des pesticides. Les substances ont été sélectionnées sur deux critères : leur présence persistante dans notre environnement proche (alimentation, cosmétiques) et les risques cancérigènes et/ou neurotoxiques soupçonnés, principalement d'après les structures chimiques des substances (évaluation par QSAR*) ou suite à une exposition accidentelle (cas des pesticides).

Le tableau 1 donne la liste de ces substances, leur numéro d'enregistrement, leur inscription sur une liste prioritaire ou non et leur utilisation.

Tableau 1 : Descriptif des 28 substances testées

| | Substance | N° CAS | Liste prioritaire | Utilisation |
|----|-----------------|-------------|-------------------|--|
| 1 | 1,4 Dioxane | 123-91-1 | LP2 | Solvant utilisé dans des domaines très variés (peintures, vernis, détergents, cosmétiques, insecticides et herbicides, industrie du caoutchouc...) Agent d'extraction des huiles animales et végétales, solvant |
| 2 | 2 Butoxyéthanol | 111-76-2 | | Solvant des cosmétiques. Laques, vernis. Utilisé pour fabriquer des esters d'acétate comme les phtalates |
| 3 | 3 Aminophénol | 591-27-5 | | Utilisé dans les colorations pour cheveux et dans la production pharmaceutique |
| 4 | 4 Aminobiphenyl | 92-67-1 | | Intermédiaire dans les teintures Utilisé dans la recherche sur le cancer comme agent carcinogène |
| 5 | Abamectine | 71751-41-2 | | Acaricide - insecticide de la famille des avermectines - vermifuge (vétérinaire). C'est un insecticide. Très persistant, il inhibe les synapses* GABAnergiques*chez l'insecte. |
| 6 | Acétaminophène | 103-90-2 | | Paracétamol, médicament analgésique Stabilisant pour l'eau oxygénée |
| 7 | Acétonitrile | 75-05-8 | LP1 | Matière première pour la fabrication de substances chimiques (produits pharmaceutiques, pesticides et produits photographiques) Solvant utilisé dans divers procédés de l'industrie chimique et des laboratoires de recherche |
| 8 | Acide benzoïque | 65-85-0 | | E 210, conservateur présent dans les aliments Utilisé comme un absorbant d'UV dans les plastiques |
| 9 | Acrylamide | 79-06-1 | LP1 | Utilisé dans le traitement des eaux Réactif et composant dans la production de composés organiques |
| 10 | Aldicarb | 116-06-3 | | Insecticide, acaricide, nématicide utilisé dans les fruits et légumes |
| 11 | Aldrine | 309-00-2 | | Insecticide du sol et du coton |
| 12 | Benzophénone 3 | 2835-78-1 | | Cosmétiques (produits solaires), médecine et industrie (fixateur de couleurs) |
| 13 | Bisphénol A | 80-05-7 | LP3 | Fabrication de polymères (PVC), de résines (résine époxy) Retardateurs de flamme, fongicide |
| 14 | Carbaryl | 63-25-2 | | Insecticide pour les utilisations non agricoles, médicaments vétérinaires |
| 15 | Chlorpyrifos | 2921-88-2 | | Acaricide et traitement du maïs, des maisons Insecticide utilisé contre les moustiques, dans le stockage des denrées. Sur les animaux |
| 16 | Dicofol | 115-32-2 | | Acaricide de la famille des carbinols, anti-mites. Sur les cultures |
| 17 | Ethylène glycol | 107-21-1 | | Antigel pour les systèmes de refroidissement Solvant Utilisé dans l'industrie pharmaceutique, extraits alimentaires et les essences, lotions pour le visage, poudres (cosmétiques)... |
| 18 | Fénazaquine | 120928-09-8 | | Acaricide et insecticide |
| 19 | Fipronil | 120068-37-3 | | Insecticide pour les animaux et les cultures |
| 20 | Heptachlore | 76-44-8 | | Insecticide pour le coton, graines, Contre les termites, moustiques et mouches |
| 21 | Lindane | 58-89-9 | | Insecticide dans le traitement des graines, ectoparasites des |

| | | | | |
|----|----------------|------------|---|---|
| | | | | animaux. Chez le chat, pédiculicide, scabicide, ectoparasite |
| 22 | Metoxychlore | 72-43-5 | | Insecticide (moustiques, mouches) organochloré, de la famille du DDT. Très persistant dans le sol. Chez le chat, ectoparasite |
| 23 | Paraquat | 1910-42-5 | | Herbicide de contact |
| 24 | Perméthrine | 52645-53-1 | | Insecticide de la famille des pyrèthres, nématocide, acaricide très persistant, son action est foudroyante sur la transmission axonale* chez l'insecte |
| 25 | Phosmet | 732-11-6 | | Insecticide cultures diverses et variées |
| 26 | Propylparabene | 94-13-3 | / | Conservateur E214 dans les aliments, présent aussi dans les produits cosmétiques, dans de nombreux médicaments Il est employé comme germicide |
| 27 | Quinoléine | 91-22-5 | | Colorant jaune E104 (aliments, etc.) interdit aux Etats-Unis, suspecté d'avoir des effets mutagènes Fabrication de produits organiques, fabrication de colorants |
| 28 | Roténone | 83-79-4 | | Acaricide, insecticide, très toxique pour les poissons |

2. Choix des lignées cellulaires

Puisque nous nous intéressons à l'évaluation des risques toxiques chez l'Homme, nous avons utilisé des lignées cellulaires* humaines. Le choix des produits soumis aux tests a également déterminé le choix des lignées cellulaires, sélectionnées en fonction des organes et tissus les plus susceptibles d'être les cibles de ces substances. Le premier organe concerné dans notre organisme par la toxicité est le foie.

HepG2 est une lignée dérivée d'un hépatocarcinome, utilisé couramment dans des études de biochimie et de biologie cellulaire du foie.

SHSY 5Y est une lignée dérivée d'un neuroblastome*, également très étudiée comme modèle neurocellulaire.

Ces lignées sont établies*, c'est-à-dire immortelles* et transformées*. Il est bien connu que les cellules tumorales* ont perdu certaines caractéristiques des cellules normales dont elles sont dérivées et en ont acquis d'autres. Les lignées retenues ont cependant gardé les caractères biologiques essentiels pour nos objectifs.

3. Choix des gènes

Notre choix a été guidé par l'objectif de déceler les potentiels pathologiques* des substances. 51 gènes ont été sélectionnés dans une liste initiale de 1 100 gènes humains dont les activités sont connues, en présence d'une substance pour :

- la neutraliser (détoxification),
- l'éliminer (excrétion),
- réparer les dommages qu'elle a occasionnés (sur l'ADN, sur des protéines...),
- sécuriser la cellule face à l'agression (réponse au stress, adaptation du métabolisme),
- conduire ultérieurement la vie de la cellule (comportement conforme aux normes biologiques considérées normales, comme le contrôle de la division ou sa prolifération),
- ...

Ces 51 gènes ont été regroupés en 6 familles, selon les pathologies dans lesquelles ils interviennent préférentiellement. Les gènes d'une même famille sont donc des **marqueurs de voies pathologiques**. Beaucoup de ces gènes interviennent dans deux ou plusieurs des 6 voies pathologiques.

La liste des gènes et les connaissances actuelles sur leur fonction sont présentées en annexe.

Famille des marqueurs du stress cellulaire*

Les marqueurs de stress cellulaire sont les acteurs essentiels de protection de la cellule contre des agressions aiguës. Une substance dérégulant leur expression a donc une (ou plusieurs) activité toxique dommageable ou fatale pour la cellule, à court comme à long terme.

9 gènes, dont :

- 5 gènes impliqués dans le stress oxydatif (**GSS, GPX1, SOD1, GSTM3, EPHX1**) ;
- 2 gènes impliqués dans la survie de la cellule confrontée à un stress (**TRPM2, HSPA9B**) ;
- 2 gènes impliqués dans la réponse inflammatoire (**PTGS2, NOS2A**).

Famille des marqueurs du dommage à l'ADN

9 gènes, dont :

- 3 gènes dont les produits suspendent la progression du cycle cellulaire en réponse au dommage (**CDC25C, CDK4** et **CDKN1A**) ;
- 3 gènes déclenchant la mort cellulaire (apoptose) en réponse au dommage (**APAF1, ATM, BAX**) ;
- 3 gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (**RAD50, RAD51, NFKB1**).

Famille des marqueurs du cycle cellulaire (division/prolifération)

8 gènes, dont :

- 2 gènes contrôlant la prolifération cellulaire (**FOS, JUN**) ;
- 6 gènes impliqués dans l'arrêt de la division cellulaire et le signal apoptotique (**BCL2, GADD45A, TP53, PPARA, EGF, TUBA1**).

Famille des marqueurs de la neurotoxicité*

Il s'agit de 8 gènes intervenant (mais pas exclusivement) dans la transmission neuronale et dans la mise en place du système nerveux (**ACHE, CTSB, DRD2, BZRP, TH, THBS1, HOXD1, ROBO1**).

Famille des marqueurs de la réponse hormonale*

Il s'agit de 10 gènes dont l'expression est sous contrôle hormonal (**TFF1, CTSD, PGR, RAN, AR, CREB1, ESR1, CALR, CYP19A1, ALB**)

Famille de marqueurs impliqués dans le contrôle de conformation (ou de l'architecture) et dans l'organisation des protéines

Défaillants dans une importante famille de maladies (Alzheimer, Parkinson, diabète de type II, certains cancers, peut-être sclérose en plaques...).

Il s'agit de 6 gènes (**HSPA5, XBP1, ATF6, ERN1, C12orf8, A2M**)

4. Exposition des cellules aux substances

Chaque lignée cellulaire a été cultivée à confluence* puis exposée à deux concentrations de la substance à tester pendant deux temps.

La concentration la plus élevée, C1, est celle qui inhibe la culture à 50 % (IC50*). La concentration la plus faible, C2 est égale à C1/10 sauf pour deux substances : l'acrylamide et l'acide benzoïque, où C2 est différent de C1/10 (tableau 2).

IC50 a été établie pour chaque substance au préalable.

Le temps d'exposition le plus court, T1, est de 24 heures ; le plus long - T2 - est de 48 heures.

Le foie est le principal organe de métabolisation des substances pénétrant le circuit sanguin. Les autres tissus et organes sont donc largement exposés à la substance et en sus aux métabolites* produits par le foie. Pour se rapprocher le plus possible des conditions physiologiques*, à la fin de chaque expérience sur les cellules hépatiques HepG2, nous avons pris le milieu surnageant de ces cellules comme milieu de culture pour les cellules neuronales SH SY5Y dans les mêmes conditions de temps d'exposition. Les cellules neuronales ont donc été exposées à la fois à la substance à tester et à ses métabolites produits par HepG2.

Tableau 2 : Concentrations utilisées pour chaque substance testée

| | Substance | N° CAS | C1 | C2 |
|--|-----------|--------|----|----|
| | | | | |

| | | | | |
|----|-----------------|-------------|----------|-----------|
| 1 | 1,4 Dioxane | 123-91-1 | 76,2 mM | 7,62 mM |
| 2 | 2 Butoxyéthanol | 111-76-2 | 26 mM | 2,6 mM |
| 3 | 3 Aminophénol | 591-27-5 | 860 µM | 86 µM |
| 4 | 4 Aminobiphenyl | 92-67-1 | 591 µM | 59,1 µM |
| 5 | Abamectine | 71751-41-2 | 47,76 µM | 4,776 µM |
| 6 | Acetaminophène | 103-90-2 | 2,72 mM | 0,272 mM |
| 7 | Acétonitrile | 75-05-8 | 736 mM | 73,6 mM |
| 8 | Acide benzoïque | 65-85-0 | 24,5 mM | 3,14 mM |
| 9 | Acrylamide | 79-06-1 | 1,61 mM | 0,322 mM |
| 10 | Aldicarb | 116-06-3 | 2,6 mM | 0,26 mM |
| 11 | Aldrine | 309-00-2 | 67 µM | 6,7 µM |
| 12 | Benzophénone 3 | 2835-78-1 | 422,5 µM | 42,25 µM |
| 13 | Bisphénol A | 80-05-7 | 200 mM | 20 mM |
| 14 | Carbaryl | 63-25-2 | 0,26 mM | 0,026 mM |
| 15 | Chlorpyrifos | 2921-88-2 | 75 µM | 7,5 µM |
| 16 | Dicofol | 115-32-2 | 5,125 µM | 0,5125 µM |
| 17 | Ethylène glycol | 107-21-1 | 555 mM | 55,5 mM |
| 18 | Fénazaquine | 120928-09-8 | 105,3 µM | 10,53 µM |
| 19 | Fipronil | 120068-37-3 | 0,1 mM | 0,01 mM |
| 20 | Heptachlore | 76-44-8 | 59 µM | 5,9 µM |
| 21 | Lindane | 58-89-9 | 0,41 mM | 0,041 mM |
| 22 | Metoxychlore | 72-43-5 | 20 µM | 2 µM |
| 23 | Paraquat | 1910-42-5 | 0,54 mM | 0,054 mM |
| 24 | Perméthrine | 52645-53-1 | 0,327 mM | 0,0327 mM |
| 25 | Phosmet | 732-11-6 | 44,12 µM | 4,412 µM |
| 26 | Propylparabene | 94-13-3 | 0,36 mM | 0,036 mM |
| 27 | Quinoléine | 91-22-5 | 500 µM | 50 µM |
| 28 | Roténone | 83-79-4 | 0,13 µM | 0,013 µM |

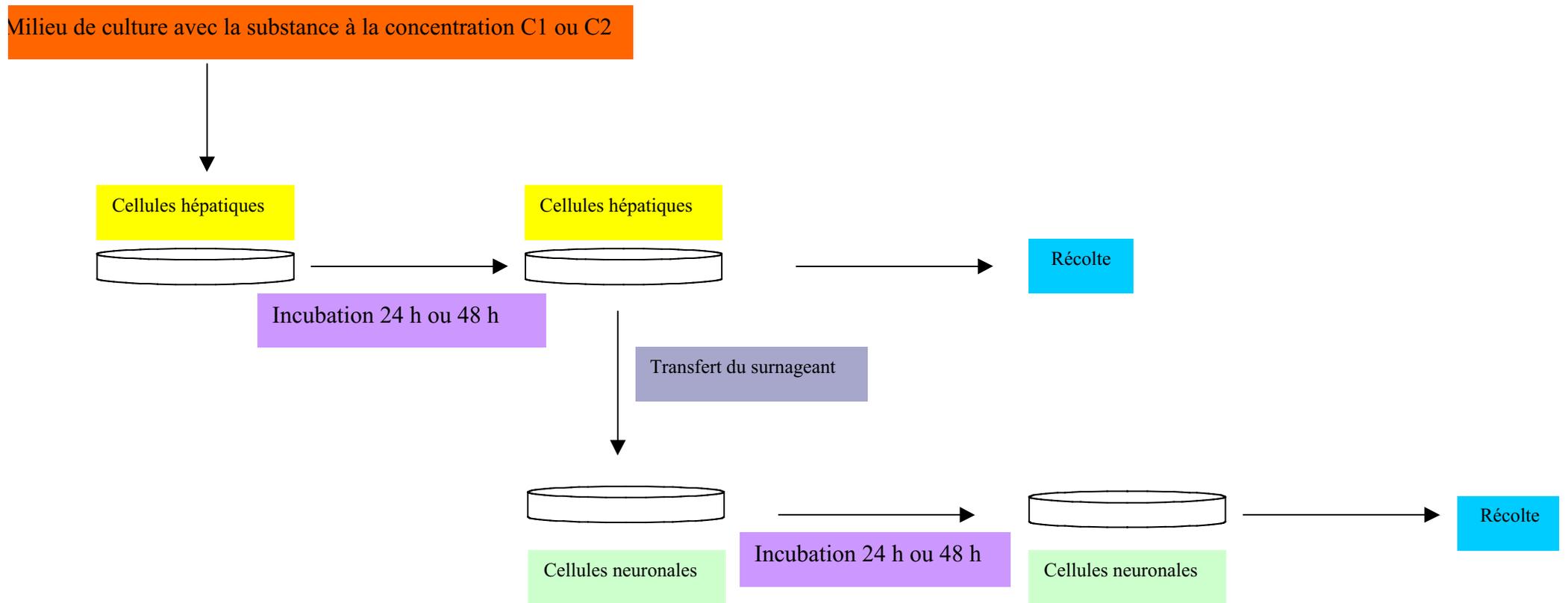


Figure 1. Schéma illustrant la stratégie d'exposition des cultures à la substance testée

Légende figure 1

Les cellules en culture ont été exposées au produit à tester, éventuellement dissous dans un solvant, à deux concentrations C1 et C2, pendant 24 ou 48 heures (voir tableau 1).

IV - RESULTATS

Le seuil +2 ou -2 de réponse significative a été arbitrairement choisi. Nous présentons ici une synthèse (nombre de gènes stimulés ou réprimés) et leur niveau de mobilisation par famille de gènes et pour toutes les conditions réunies (les 2 concentrations et les 2 temps d'exposition). Le tableau complet des résultats est présenté en annexe.

1. 1-4 dioxane

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 2 | -3 | | | 4 | -8 | | |
| Domage à l'ADN | 1 | -3 | | | 2 | -3 | | |
| Cycle cellulaire | | | | | 2 | -3 | 1 | +3,7 |
| Neurotoxicité | | | | | 1 | -2 | | |
| Réponse hormonale | 2 | - 2 | | | 1 | -4 | | |
| Contrôle des protéines | | | | | 2 | - 20 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 5 | | | | 12 | | 1 | |
| Total voie métabolique mobilisée | 3 | | | | 6 | | | |

Dans les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 5 gènes sont réprimés. Sur les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 12 gènes sont réprimés, 1 est stimulé.

Le 1-4 dioxane et ses métabolites affectent 13 des 51 marqueurs, dont 4 simultanément dans les 2 lignées cellulaires.

2. 2-butoxyéthanol

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|--------------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Réponse au stress | 4 | -40 | | | 4 | - 100 | | |
| Domage à l'ADN | 8 | -40 | | | 7 | -50 | | |
| Cycle cellulaire | 6 | -60 | | | 7 | -60 | | |
| Neurotoxicité | 6 | -50 | | | 3 | -40 | | |
| Réponse hormonale | 4 | -20 | | | 4 | -60 | | |
| Contrôle architectural des protéines | 2 | -30 | | | 2 | -60 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 30 | | | | 27 | | | |
| Total voie pathologique | 6 | | | | 6 | | | |

Exposées au 2-butoxyéthanol, les cellules hépatiques voient leurs capacités à faire face aux 6 voies pathologiques fortement réduites : 30 gènes sont réprimés.

Exposées à l'acide benzoïque et ses métabolites produits par les cellules hépatiques, les cellules neuronales voient leurs capacités à faire face aux 6 voies pathologiques testées massivement réduites : 27 gènes sont réprimés.

Le 2-butoxyéthanol réprime l'expression de la majorité des gènes marqueurs utilisés. Il affecte 39 des 51 marqueurs des 6 voies, dont 18 simultanément dans les deux lignées.

3. 3-aminophénol

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|-----------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |

| | | | | | | | | |
|----------------------------------|-----------|-----|--|--|-----------|-----|--|--|
| Stress cellulaire | 5 | - 8 | | | 4 | -10 | | |
| Domage à l'ADN | 4 | -10 | | | 7 | -19 | | |
| Cycle cellulaire | 3 | - 8 | | | 4 | -18 | | |
| Neurotoxicité | 4 | -15 | | | 5 | -18 | | |
| Réponse hormonale | 4 | -8 | | | 7 | -18 | | |
| Contrôle des protéines | 3 | - 8 | | | 5 | -11 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 20 | | | | 32 | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 6 | | | | 6 | | | |

Dans les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 20 gènes sont réprimés. Dans les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, le 3-aminophénol et ses métabolites répriment 32 gènes.

Le 3-aminophénol et ses métabolites affectent 36 des 51 marqueurs, dont 18 simultanément dans les deux lignées.

4. 4-aminobiphényl

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | | | 1 | +2,3 | 7 | -7 | | |
| Domage à l'ADN | | | 1 | +12 | 4 | -7 | | |
| Cycle cellulaire | | | 1 | +3,3 | 3 | -12 | | |
| Neurotoxicité | | | | | 1 | -5 | | |
| Réponse hormonale | | | 1 | +3,5 | 6 | -8 | | |
| Contrôle des protéines | | | | | 4 | -6 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 4 | | | | 25 | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 4 | | | | 6 | | | |

Dans les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 4 gènes sont stimulés. Sur les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 25 gènes sont réprimés.

Le 4 aminobiphényl et ses métabolites forcent les cellules hépatiques à surexprimer 4 gènes impliqués dans la réponse de la cellule au stress, au domage à l'ADN, dans le contrôle de la division cellulaire et dans la réponse aux oestrogènes.

Par contre, ils forcent les cellules neuronales à réprimer 25 gènes.

Ils affectent 27 des 51 marqueurs, dont 2 simultanément dans les 2 lignées cellulaires.

5. Abamectine

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 6 | -100 | | | 5 | -80 | | |
| Domage à l'ADN | 8 | -200 | | | 6 | -2000 | | |
| Cycle cellulaire | 5 | -200 | | | 8 | -150 | | |
| Neurotoxicité | 4 | -360 | | | 7 | -100 | | |
| Réponse hormonale | 6 | -200 | | | 6 | -500 | | |
| Contrôle des protéines | 4 | -120 | | | 6 | -500 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 33 | | | | 38 | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 6 | | | | 6 | | | |

Dans la cellule hépatique, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, l'expression de 33 gènes est modifiée.

Sur les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition l'abamectine et ses métabolites affectent l'expression de 38 gènes.

L'abamectine a un effet significatif sur les deux lignées de cellules humaines et pour les 6 voies pathologiques testées, en réprimant l'expression des gènes marqueurs correspondants. Le potentiel pathologique de cet insecticide et de ses métabolites est indiscutable sur les deux lignées cellulaires puisqu'ils affectent 43 sur 51 marqueurs, dont 27 simultanément dans les deux lignées.

6. Acétaminophène

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 4 | -3 | | | 2 | -8 | | |
| Dommages à l'ADN | 3 | -8 | | | 1 | -4 | | |
| Cycle cellulaire | 4 | -20 | | | 4 | -12 | 1 | +3,5 |
| Neurotoxicité | 4 | -17 | | | 4 | -10 | | |
| Réponse hormonale | 2 | -20 | 1 | +2,2 | 3 | -11 | | |
| Contrôle des protéines | | | | | 2 | -6 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 17 | | 1 | | 16 | | 1 | |
| Total voie métabolique mobilisée | 5 | | | | 6 | | | |

Dans les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 17 gènes sont réprimés, 1 est stimulé.

Dans les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 16 gènes sont réprimés, 1 est stimulé.

L'acétaminophène et ses métabolites affectent 31 des 51 marqueurs, dont 7 simultanément dans les deux lignées cellulaires.

7. Acétonitrile

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 1 | -2 | | | 4 | -3 | | |
| Dommages à l'ADN | | | | | 3 | -3 | | |
| Cycle cellulaire | | | | | 1 | -3 | | |
| Neurotoxicité | | | 1 | +4,5 | 1 | -5 | | |
| Réponse hormonale | | | 1 | +4 | 3 | -3 | | |
| Contrôle des protéines | | | | | 2 | -3 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 1 | | 2 | | 14 | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 3 | | | | 6 | | | |

Dans les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 1 gène est réprimé, 2 sont stimulés.

Dans les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 14 gènes sont réprimés.

L'acétonitrile et ses métabolites affectent 15 des 51 marqueurs, dont 2 simultanément dans les deux lignées.

8. Acide benzoïque

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|-------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Réponse au stress | 8 | -50 | | | 7 | -30 | | |
| Dommages à l'ADN | 9 | -17 | | | 9 | -30 | | |
| Cycle cellulaire | 9 | -33 | | | 8 | -70 | | |
| Neurotoxicité | 8 | -100 | | | 6 | -25 | | |
| Réponse hormonale | 7 | -100 | | | 4 | -20 | | |

| | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------|-----|--|--|-----------|-----|--|--|
| Contrôle architectural des protéines | 4 | -17 | | | 5 | -40 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 45 | | | | 38 | | | |
| Total voie pathologique | 6 | | | | 6 | | | |

Exposées à l'acide benzoïque, les cellules hépatiques voient leurs capacités à faire face aux 6 voies pathologiques fortement réduites.

Exposées à l'acide benzoïque et ses métabolites, les cellules neuronales voient leurs capacités à faire face aux 6 voies pathologiques testées massivement réduites.

L'acide benzoïque réprime l'expression d'un grand nombre de gènes marqueurs utilisés : 48 sur 51, dont 37 simultanément dans les deux lignées.

9. Acrylamide

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----------|-------------|---------------------|------------|----------|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 3 | -400 | 1 | +2,3 | 3 | -235 | | |
| Dommage à l'ADN | 5 | -1000 | 1 | +35,4 | 5 | -160 | 1 | +4,6 |
| Cycle cellulaire | 1 | -50 | 1 | +3 | 5 | -666 | | |
| Neurotoxicité | 5 | -300 | | | 2 | -25 | | |
| Réponse hormonale | 2 | -2000 | | | 3 | -40 | | |
| Contrôle des protéines | 2 | -1000 | | | 1 | -16 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 18 | | 3 | | 19 | | 1 | |
| Total voie métabolique mobilisée | 6 | | | | 6 | | | |

Pour les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 18 gènes sont réprimés, 3 sont stimulés.

Pour les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 19 gènes sont réprimés, 1 est stimulé.

L'acrylamide et ses métabolites affectent 33 des 51, dont 8 simultanément dans les deux lignées.

10. Aldicarb

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----------|-------------|---------------------|------------|----------|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 2 | -7 | 1 | +2,7 | 4 | -14 | 3 | +2,6 |
| Dommage à l'ADN | 4 | -17 | | | 6 | -17 | 1 | +2,3 |
| Cycle cellulaire | 6 | -80 | | | 7 | -50 | | |
| Neurotoxicité | 2 | -17 | | | 6 | -50 | 1 | +2,3 |
| Réponse hormonale | 5 | -100 | 2 | +3,2 | 6 | -20 | | |
| Contrôle des protéines | 3 | -80 | 1 | +2,2 | 5 | -33 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 22 | | 4 | | 34 | | 5 | |
| Total voie métabolique mobilisée | 6 | | | | 6 | | | |

Pour les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 22 gènes sont réprimés, 4 sont stimulés.

Pour les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 34 gènes sont réprimés, 5 stimulés.

L'aldicarb et ses métabolites ont un effet sur les deux lignées de cellules humaines dans les 6 voies pathologiques. Ils affectent 44 des 51 marqueurs, dont 21 simultanément dans les deux lignées.

11. Aldrine

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 2 | -2 | 2 | +9,3 | 1 | -2 | | |
| Dommages à l'ADN | | | 2 | +3,6 | 1 | -2 | 2 | +152,2 |
| Cycle cellulaire | 1 | -2 | 1 | +9,8 | | | | |
| Neurotoxicité | | | 2 | +4,8 | 1 | -2 | | |
| Réponse hormonale | | | 3 | +2,8 | | | 2 | +7,9 |
| Contrôle des protéines | 1 | -2 | | | | | 3 | +122,5 |
| Total gène réprimé ou stimulé | 4 | | 10 | | 3 | | 7 | |
| Total voie métabolique mobilisée | 6 | | | | 5 | | | |

Dans les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 4 gènes sont réprimés et 10 sont stimulés.

Dans les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 3 gènes sont réprimés, 7 sont stimulés.

L'aldrine et ses métabolites obligent les deux lignées de cellules humaines à répondre fortement à 3 des 6 voies pathologiques testées (dommages à l'ADN, réponse aux hormones et réponse aux désordres conformationnels) en stimulant l'expression des gènes.

22 gènes sont mobilisés, dont 1 simultanément dans les 2 lignées cellulaires.

12. Benzophénone-3

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 1 | -5 | | | 2 | -2 | | |
| Dommages à l'ADN | | | 1 | +3,2 | 2 | -6 | | |
| Cycle cellulaire | | | | | 5 | -5 | | |
| Neurotoxicité | 1 | -2 | | | 1 | -6 | | |
| Réponse hormonale | | | | | 5 | -11 | | |
| Contrôle des protéines | | | | | 1 | -5 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 2 | | 1 | | 16 | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 3 | | | | 6 | | | |

Dans les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 2 gènes sont réprimés, 1 est stimulé.

Dans les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 16 gènes sont réprimés.

Le benzophénone-3 et ses métabolites répriment (à une exception) 18 gènes, dont 2 simultanément dans les 2 lignées cellulaires.

13. Bisphénol A

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|-------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 1 | -3 | 1 | +3,9 | 5 | -6 | | |
| Dommages à l'ADN | | | | | 6 | -7 | | |
| Cycle cellulaire | | | 1 | +4,4 | 3 | -8 | | |
| Neurotoxicité | | | 2 | +6,5 | 1 | -5 | | |

| | | | | | | | |
|----------------------------------|----------|----------|-----------|---|----------|--|--|
| Réponse hormonale | | 1 | +3,3 | 3 | -8 | | |
| Contrôle des protéines | | 1 | +2,4 | 2 | -7 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 1 | 6 | 20 | | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 5 | 6 | | | 6 | | |

Pour les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 1 gène est réprimé, 6 sont stimulés.

Pour les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 20 gènes sont réprimés.

Le bisphénol A et ses métabolites affectent 24 des 51 marqueurs, dont 2 simultanément dans les 2 lignées cellulaires.

14. Carbaryl

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|-----------|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 2 | -7 | | | 8 | -60 | | |
| Domage à l'ADN | 2 | -3 | | | 8 | -70 | | |
| Cycle cellulaire | 2 | -3 | | | 9 | -90 | | |
| Neurotoxicité | | | 1 | +3,3 | 8 | -90 | | |
| Réponse hormonale | 1 | -4 | 1 | +2,8 | 9 | -80 | | |
| Contrôle des protéines | | | 2 | +8 | 6 | -50 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 7 | 4 | 45 | | | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 6 | 6 | | | 6 | | | |

Pour les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 7 gènes sont réprimés, 4 sont stimulés.

Pour les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 45 gènes sont réprimés.

Le carbaryl et ses métabolites affectent 48 des 51 marqueurs des 6 voies testées, dont 11 simultanément dans les 2 lignées cellulaires.

15. Chlorpyriphos

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----------|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 7 | -15 | | | 7 | -18 | | |
| Domage à l'ADN | 8 | -20 | | | 8 | -30 | | |
| Cycle cellulaire | 8 | -20 | | | 7 | -30 | 1 | + 2 |
| Neurotoxicité | 8 | -33 | | | 7 | -30 | | |
| Réponse hormonale | 9 | -25 | | | 9 | -40 | | |
| Contrôle des protéines | 5 | -15 | | | 6 | -20 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 45 | 43 | 1 | | | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 6 | 6 | | | 6 | | | |

Pour les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, le chlorpyriphos réprime 45 gènes.

Pour les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, le chlorpyriphos et ses métabolites répriment 43 gènes et en stimulent 1.

Le chlorpyriphos et ses métabolites répriment (à une exception) les gènes dans les deux lignées de cellules et pour les 6 voies pathologiques.

Le chlorpyriphos affecte 48 des 51 marqueurs, dont 42 simultanément dans les deux lignées.

16. Dicofol

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | | | | | 7 | -4 | | |
| Domage à l'ADN | | | | | 7 | -9 | | |
| Cycle cellulaire | | | | | 8 | -7 | | |
| Neurotoxicité | 1 | -4 | | | 6 | -17 | | |
| Réponse hormonale | | | | | 7 | -50 | | |
| Contrôle des protéines | | | | | 6 | -20 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 1 | | | | 40 | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 1 | | | | 6 | | | |

Dans les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, le dicofol ne réprime qu'un gène marqueur de neurotoxicité (4 fois). Exposée au dicofol, la cellule hépatique n'est pratiquement pas affectée.

Par contre, sur les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, le dicofol et ses métabolites affectent l'expression de 40 gènes.

Le dicofol et ses métabolites agissent très peu sur les cellules hépatiques mais massivement sur les cellules neuronales, dont ils inhibent l'expression de 40 gènes.

17. Ethylène glycol

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|--------------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Réponse au stress | 4 | -10 | | | 8 | -30 | | |
| Domage à l'ADN | 8 | -50 | | | 9 | -30 | | |
| Cycle cellulaire | 6 | -12 | | | 9 | -30 | | |
| Neurotoxicité | 4 | -20 | | | 7 | -30 | | |
| Réponse hormonale | 4 | -12 | | | 9 | -100 | | |
| Contrôle architectural des protéines | 2 | -12 | | | 6 | -30 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 28 | | | | 48 | | | |
| Total voie pathologique | 6 | | | | 6 | | | |

Exposées à l'éthylène glycol, les cellules hépatiques voient leurs capacités à faire face aux 6 voies pathologiques considérablement réduites.

Exposées à l'éthylène glycol et ses métabolites produits par les cellules hépatiques, les cellules neuronales voient leurs capacités à faire face aux 6 voies pathologiques testées massivement réduites.

L'éthylène glycol réprime considérablement l'expression de la majorité des gènes marqueurs : 48 des 51 marqueurs des 6 voies testées, dont 28 simultanément dans les deux lignées.

18. Fénazaquine

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|--------------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Réponse au stress | 4 | -80 | | | 4 | -180 | | |
| Domage à l'ADN | 3 | -20 | | | 2 | -40 | | |
| Cycle cellulaire | 6 | -30 | | | 1 | -70 | | |
| Neurotoxicité | 2 | -12 | | | 1 | -100 | | |
| Réponse hormonale | 4 | -100 | | | 2 | -40 | | |
| Contrôle architectural des protéines | 3 | -200 | | | 1 | -70 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 22 | | | | 11 | | | |

| | | |
|-------------------------|---|---|
| Total voie pathologique | 6 | 6 |
|-------------------------|---|---|

Exposées au fénazaquine, les cellules hépatiques voient leurs capacités à faire face aux 6 voies pathologiques réduites.

Exposées au fénazaquine et ses métabolites produits par les cellules hépatiques, les cellules neuronales voient leurs capacités à faire face aux 6 voies pathologiques testées ponctuellement réduites.

Le fénazaquine réprime l'expression de 25 des 51 marqueurs des 6 voies, dont 8 simultanément dans les deux lignées.

19. Fipronil

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 1 | -2 | 1 | +4,5 | 2 | -12 | | |
| Dommages à l'ADN | 1 | -3 | 1 | +4,9 | 1 | -3 | | |
| Cycle cellulaire | | | | | | | | |
| Neurotoxicité | 1 | -3 | | | | | | |
| Réponse hormonale | 1 | -4 | | | 2 | -9 | | |
| Contrôle des protéines | | | | | 1 | -3 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 4 | | 2 | | 6 | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 4 | | | | 4 | | | |

Dans les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 4 gènes sont réprimés, 2 sont stimulés.

Dans les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, le fipronil et ses métabolites répriment 6 gènes.

Le fipronil et ses métabolites entraînent les deux lignées de cellules humaines à répondre en mobilisant quelques gènes de stress et de dommages à l'ADN. Au total, 10 gènes sont mobilisés, dont 3 simultanément dans les 2 lignées.

20. Heptachlore

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | | | | | 3 | -7 | | |
| Dommages à l'ADN | | | 1 | +4,3 | 1 | -17 | | |
| Cycle cellulaire | | | | | 3 | -25 | | |
| Neurotoxicité | | | | | 3 | -25 | | |
| Réponse hormonale | | | | | 4 | -100 | | |
| Contrôle des protéines | | | | | 3 | -12 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | | | 1 | | 17 | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 1 | | | | 6 | | | |

Dans les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 1 gène est stimulé.

Dans les cellules neuronales, 17 gènes sont réprimés.

L'héptachlore et ses métabolites mobilisent 18 gènes.

21. Lindane

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 6 | -6 | | | 3 | -3 | | |
| Domage à l'ADN | 8 | -10 | | | 3 | -5 | | |
| Cycle cellulaire | 7 | -50 | | | 5 | -7 | | |
| Neurotoxicité | 3 | -35 | | | 5 | -4 | | |
| Réponse hormonale | 3 | -4 | | | 5 | -9 | | |
| Contrôle des protéines | 2 | -8 | | | 1 | -2 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 29 | | | | 22 | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 6 | | | | 6 | | | |

Dans les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 29 gènes sont réprimés. Dans les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, le lindane et ses métabolites répriment 22 gènes.

Le lindane et ses métabolites affectent 41 gènes, dont 11 simultanément dans les deux lignées.

22. Méthoxychlore

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----------|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 3 | -6 | | | 5 | -12 | | |
| Domage à l'ADN | 8 | -5 | | | 6 | -20 | | |
| Cycle cellulaire | 4 | -4 | | | 6 | -16 | | |
| Neurotoxicité | 4 | -7 | 1 | +3,5 | 7 | -20 | | |
| Réponse hormonale | 6 | -7 | | | 4 | -18 | | |
| Contrôle des protéines | 3 | -7 | | | 4 | -18 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 28 | | 1 | | 34 | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 6 | | | | 6 | | | |

Pour les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, l'expression de 28 gènes est réprimée, 1 est stimulé.

Pour les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, le méthoxychlore et ses métabolites répriment 34 gènes.

Le méthoxychlore a un effet sur les deux lignées de cellules humaines dans les 6 voies pathologiques testées, en réprimant (à une exception) l'expression de 42 gènes, dont 21 simultanément dans les deux lignées.

23. Paraquat

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|--------------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Réponse au stress | 8 | -70 | | | 7 | -60 | | |
| Domage à l'ADN | 9 | -70 | | | 9 | -70 | | |
| Cycle cellulaire | 9 | -100 | | | 9 | -30 | | |
| Neurotoxicité | 5 | -100 | | | 5 | -30 | | |
| Réponse hormonale | 5 | -180 | | | 7 | -80 | | |
| Contrôle architectural des protéines | 4 | -7 | | | 5 | -25 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 39 | | | | 42 | | | |
| Total voie pathologique | 6 | | | | 6 | | | |

Exposées au paraquat, les cellules hépatiques voient leurs capacités à faire face aux 6 voies pathologiques fortement réduites.

Exposées au paraquat et ses métabolites produits par les cellules hépatiques, les cellules neuronales voient leurs capacités à faire face aux 6 voies pathologiques testées réduites.

Le paraquat réprime considérablement l'expression de 45 gènes des 6 voies testées dans cette étude, dont 36 simultanément dans les deux lignées.

24. Perméthrine

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 3 | -2 | | | 6 | -5 | | |
| Domage à l'ADN | 3 | -2 | | | 8 | -8 | | |
| Cycle cellulaire | 1 | -2 | | | 7 | -12 | | |
| Neurotoxicité | | | | | 7 | -20 | | |
| Réponse hormonale | 1 | -2 | | | 3 | -6 | | |
| Contrôle des protéines | | | | | 4 | -7 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 8 | | | | 35 | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 3 | | | | 6 | | | |

Exposées à la perméthrine :

- les cellules hépatiques voient leurs capacités de réponse au stress affaiblies, tout comme leurs capacités de réparer l'ADN ;
- les cellules neuronales voient leurs capacités à faire face aux 6 voies pathologiques testées réduites.

La perméthrine et ses métabolites répriment l'expression des 35 gènes, dont 8 simultanément dans les 2 lignées.

25. Phosmet

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 3 | -5 | | | 6 | -17 | | |
| Domage à l'ADN | 1 | -5 | | | 8 | -25 | | |
| Cycle cellulaire | 1 | -2 | 2 | +8 | 7 | -20 | | |
| Neurotoxicité | 4 | -4 | | | 8 | -33 | | |
| Réponse hormonale | 1 | -3 | | | 7 | -25 | | |
| Contrôle des protéines | 2 | -3 | | | 5 | -33 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 12 | | | 2 | 41 | | | |
| Total voie métabolique mobilisée | 6 | | | | 6 | | | |

Dans les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 12 gènes sont réprimés, 2 sont stimulés.

Dans les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 41 gènes sont réprimés.

Le phosmet et ses métabolites affectent 43 des 51 marqueurs, dont 12 simultanément dans les deux lignées.

26. Propyl paraben

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | | | 1 | +2 | 2 | -2 | | |
| Domage à l'ADN | 1 | -3 | | | | | | |
| Cycle cellulaire | 2 | -2 | | | 2 | -4 | | |
| Neurotoxicité | | | | | | | | |
| Réponse hormonale | 1 | -2 | | | | | 1 | +2,3 |
| Contrôle des protéines | | | | | 1 | -4 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 4 | | 1 | | 5 | | 1 | |
| Total voie métabolique mobilisée | 4 | | | | 4 | | | |

Pour les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 4 gènes sont réprimés, 1 est stimulé.

Pour les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 5 gènes sont réprimés, 1 est stimulé.

Le propylparaben et ses métabolites affectent 8 gènes, dont 2 simultanément dans les deux lignées.

27. Quinoline

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|----------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Stress cellulaire | 1 | -2 | | | 5 | -6 | 1 | +3,4 |
| Domage à l'ADN | 2 | -2 | | | 4 | -4 | 1 | +2,3 |
| Cycle cellulaire | 3 | -2 | | | 4 | -5 | | |
| Neurotoxicité | | | 1 | +2,6 | 1 | -3 | | |
| Réponse hormonale | 2 | -3 | | | 2 | -4 | 1 | +3,6 |
| Contrôle des protéines | | | | | 2 | -4 | 2 | +2,2 |
| Total gène réprimé ou stimulé | 11 | | 1 | | 18 | | 5 | |
| Total voie métabolique mobilisée | 5 | | | | 6 | | | |

Pour les cellules hépatiques, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 11 gènes sont réprimés, 1 est stimulé.

Pour les cellules neuronales, aux 2 concentrations et aux 2 temps d'exposition, 18 gènes sont réprimés, 5 sont stimulés.

La quinoline et ses métabolites affectent 20 gènes, dont 8 simultanément dans les deux lignées.

28. Roténone

| Groupe de gènes | Cellules hépatiques | | | | Cellules neuronales | | | |
|--------------------------------------|---------------------|------------|----|-------------|---------------------|------------|----|-------------|
| | Nb | Répression | Nb | Stimulation | Nb | Répression | Nb | Stimulation |
| Réponse au stress | 5 | -6 | | | 5 | -100 | | |
| Domage à l'ADN | 7 | -7 | | | 7 | -100 | | |
| Cycle cellulaire | 5 | -7 | | | 6 | -50 | | |
| Neurotoxicité | 4 | -3 | | | 3 | -50 | | |
| Réponse hormonale | 4 | -6 | | | 3 | -235 | | |
| Contrôle architectural des protéines | 4 | -5 | | | 3 | -50 | | |
| Total gène réprimé ou stimulé | 29 | | | | 27 | | | |
| Total voie pathologique | 6 | | | | 6 | | | |

Exposées au roténone, les cellules hépatiques voient leurs capacités à faire face aux 6 voies pathologiques réduites.

Exposées au roténone et ses métabolites produits par les cellules hépatiques, les cellules neuronales voient leurs capacités à faire face aux 6 voies pathologiques testées réduites.

Le roténone réprime l'expression de 33 gènes, dont 23 simultanément dans les deux lignées.

Le tableau 3 présente l'ensemble des données sous forme synthétique. On a classé les substances suivant le nombre de gènes mobilisés pour les cellules neuronales et ensuite suivant le type de mobilisation (réprimé et/ou stimulé dans les cellules hépatiques et/ou neuronales).

Tableau 3 : Synthèse des résultats

| Substance | Cellules hépatiques | | Cellules neuronales | |
|------------------|--|-----------|---------------------|------------|
| | Nombre de gènes mobilisés – ou + (niveau maximum de mobilisation) | | | |
| Ethylène glycol | 28 (-50) | | 48 (-100) | |
| Paraquat | 39 (-180) | | 42 (-80) | |
| Acide benzoïque | 45 (-100) | | 38 (-70) | |
| Abamectine | 33 (-360) | | 38 (-2000) | |
| Perméthrine | 8 (-2) | | 35 (-20) | |
| 3-aminophénol | 20 (-15) | | 32 (-18) | |
| 2- butoxyéthanol | 30 (-60) | | 27 (-100) | |
| Roténone | 29 (-7) | | 27 (-235) | |
| Fénazaquine | 22 (-200) | | 11 (-180) | |
| Dicofol | 1 (-4) | | 40 (-50) | |
| Lindane | 29 (-50) | | 22 (-9) | |
| Carbaryl | 7 (-7) | 4 (+8) | 45 (-90) | |
| Phosmet | 12 (-5) | 2 (+8) | 41 (-33) | |
| Métoxychlore | 28 (-7) | 1 (+3,5) | 34 (-20) | |
| Bisphénol A | 3 (-3) | 6 (+6,5) | 20 (-8) | |
| Benzophénone-3 | 2 (-5) | 1 (+3) | 16 (-11) | |
| Acétonitrile | 1 (-2) | 2 (+4,5) | 14 (-5) | |
| Fipronil | 4 (-4) | 2 (+4,9) | 6 (-12) | |
| 4-aminobiphényl | | 4 (+12) | 25 (-12) | |
| Heptachlore | | 1 (+4,3) | 17 (-100) | |
| Chlorpyriphos | 45 (-33) | | 43 (-40) | 1 (+2) |
| 1-4 dioxane | 5 (-3) | | 12 (-20) | 1 (+3,7) |
| Aldicarb | 22 (-100) | 4 (+3,2) | 34 (-50) | 5 (+2,6) |
| Quinoline | 11 (-3) | 1 (+2,6) | 18 (-6) | 5 (+3,6) |
| Acrylamide | 18 (-2000) | 3 (35,4) | 19 (-666) | 1 (+4,6) |
| Acétaminophène | 17 (-20) | 1 (+2,2) | 16 (-12) | 1 (+3,5) |
| Propyl paraben | 4 (-3) | 1 (+2) | 5 (-4) | 1 (+2,3) |
| Aldrine | 4 (-2) | 10 (+9,8) | 3 (-2) | 7 (+152,2) |

V- ANALYSE ET DISCUSSION

Les résultats ci-dessus montrent que beaucoup des substances testées forcent les cellules à déréguler l'expression de gènes connus pour marquer l'entrée dans les voies pathologiques que nous avons sélectionnées. Ceci ne signifie pas que la substance induira nécessairement ces pathologies chez l'Homme. En effet, les cellules disposent en règle générale de capacités pour corriger les dérégulations et leur permettre de s'échapper de la voie pathologique et, en l'absence de cette capacité de correction, la cellule peut d'elle-même, ou sous l'effet de signaux extérieurs, déclencher son apoptose (suicide) afin d'éviter de « contaminer » ses congénères avec la pathologie dont elle souffre. Il faut cependant remarquer que ces capacités de correction ne sont pas universelles et que certaines cellules deviennent rebelles et ignorent le signal apoptotique.

Il serait donc excessif d'affirmer que telle substance provoque nécessairement telle pathologie parce qu'elle a engagé la cellule dans cette voie. Néanmoins, l'effet adverse de la substance sur la cellule est un avertissement de son potentiel pathologique, qui peut s'exprimer dans une partie de la population, du fait du polymorphisme génétique, du sexe, de l'âge ou de l'état sanitaire de la personne, de son ethnie, etc.

Nous allons donc traduire les résultats obtenus sur les cellules en « potentiels pathologiques » des substances étudiées, qui doivent être considérés avec les réserves émises ci-dessus..

Les potentiels pathologiques des insecticides perméthrine, abamectine, méthoxychlore, carbaryl, chlorpyrifos, aldicarb, lindane, phosmet, heptachlor et dicofol sont : cytotoxicité, réaction inflammatoire, cancérigène génotoxique et non génotoxique, neurotoxicité, perturbation endocrinienne, toxicité pour la reproduction, induction des maladies conformationnelles (Alzheimer, Parkinson...).

Les potentiels pathologiques de l'insecticide aldrine sont : cancérigène génotoxique, perturbation endocrinienne, toxicité pour la reproduction, induction des maladies conformationnelles (Alzheimer, Parkinson...).

Les potentiels pathologiques de l'insecticide fipronil sont : cytotoxicité, réaction inflammatoire, cancérigène génotoxique, neurotoxicité.

Les potentiels pathologiques des additifs alimentaires quinoléine (E104) et propylparaben (E214) sont : cytotoxicité, réaction inflammatoire, cancérigène génotoxique et non génotoxique, neurotoxicité, perturbation endocrinienne, toxicité pour la reproduction, induction des maladies conformationnelles (Alzheimer, Parkinson...).

Les potentiels pathologiques des ingrédients de produits cosmétiques 3-aminophénol, bisphénol A, acétonitril, acrylamide, 4-aminobiphényl, benzophénone-3 sont : cytotoxicité, réaction inflammatoire, cancérigène génotoxique et non génotoxique, neurotoxicité, perturbation endocrinienne, toxicité pour la reproduction, induction des maladies conformationnelles (Alzheimer, Parkinson...).

Les potentiels pathologiques de l'ingrédient de produits cosmétiques 1-4 dioxane sont : cytotoxicité, réaction inflammatoire, cancérigène génotoxique et non génotoxique.

| | Substance | Effets documentés sur animaux | Effets documentés sur les humains | Effets prédits par le PTS pour l'homme |
|---|-------------------|--|---|--|
| 1 | 1-4 Dioxane | Cancérogène confirmé | 2B Irritant pour les yeux, la peau et le système respiratoire, une exposition prolongée peut causer de l'eczéma 5 décès de personnes travaillant dans une usine de textile après une forte exposition | Toxicité chronique, cancérogène, neurotoxique |
| 2 | 2 Butoxyéthanol | Cancérogène Hématotoxique et plus particulièrement chez le rat qui est plus sensible | 2B Cas d'une exposition aiguë de 7 personnes : dyspnée, nausée, malaise, puis de façon récurrente : maux de tête, irritation des yeux et appareil respiratoire et après développement d'angiome La substance est irritante pour les yeux, la peau et le système respiratoire | |
| 3 | 3 Aminophénol | Irritant pour la peau de lapin | Agent sensibilisant avec comme résultat des dermatites Dans de rares cas, l'inhalation a causé de l'asthme | Toxicité aiguë et chronique très marquée, cancérogène, neurotoxique, troubles endocriniens |
| 4 | 4 Amino biphényle | Cancérogène Mutagène Formation de micronoyau, d'aberrations chromosomiques Échanges des chromatides sœurs | 1 Carcinogène (cancers de la vessie) Mutagène | |
| 5 | Abamectine | Irritant pour les yeux | L'ingestion d'une forte dose peut amener à un coma, hypotension et difficultés respiratoires. | Cancérogène, toxicité aiguë et chronique pour toutes les fonctions |
| 6 | Acétaminophène | Cancérogène sur certaines souches de souris ou de rats mais pas sur d'autres Toxique (cyanose...) pour les chats | 3 Éruption cutanée et autres réactions allergiques possibles, nausées, anorexie ... En cas de surdosage : nécroses fatales du tissu hépatiques, des reins et un coma hypoglycémique peut arriver. Cancers observés en Australie | Cancérogène, neurotoxiques, troubles du développement |
| 7 | Acétonitrile | Prostration à cause des attaques dues au cyanure (métabolite) Une application sur la peau cause une toxicité Les espèces réagissent différemment et aux différents modes d'exposition Hépatotoxique | 4 Après une intoxication : douleur, oppression à la poitrine, nausée, tachycardie, hypotension, courte et faible respiration, maux de tête, fièvre, attaque 2 cas mortels de travailleurs et 1 cas mortel d'enfant ayant ingéré des cosmétiques contenant cette substance Toxique pour toutes les voies d'exposition | Toxicité aiguë et chronique, cancérogène, neurotoxique, inflammation, troubles endocriniens, troubles du développement |
| 8 | Acide benzoïque | Toxique pour les chats | 4 Allergies | |

| | | | | |
|----|-----------------|---|--|--|
| | | | Population à risque : asthmatique Chocs anaphylactiques, douleurs gastriques, nausée, vomissements... | |
| 9 | Acrylamide | Cancérogène Mutagène Neurotoxique | 2B Cas reportés de sensibilité de la peau et e neurotoxique, hépatotoxicité | Cancérogène, neurotoxique, mutagène et troubles du développement |
| 10 | Aldicarb | Forte toxicité aiguë | 3 Toxicité aiguë par voie orale et dermique | Cancérogène, toxicité aiguë et chronique pour toutes les fonctions |
| 11 | Aldrine | Cancers observés sur souris mais pas sur rats | 2B Après exposition : maux de tête, nausée, vomissement ..., convulsions, tachycardie ... | |
| 12 | Benzophénone 3 | | | |
| 13 | Bisphénol A | Très irritant pour les yeux Faible toxicité aiguë | Photo allergique Irritation de la peau et des yeux | Toxicité aiguë et chronique, cancérogène, neurotoxique, etc., toutes fonctions affectées |
| 14 | Carbaryl | Cancers observés sur rats mais pas sur souris La toxicité aiguë varie considérablement entre les espèces (faible pour les oiseaux, très élevée pour les abeilles et vers de terre) Touche la reproduction des mammifères et du développement périnatal (fertilité, diminution de la viabilité des BB, malformations...) | 3 Pas de rapport de toxicité chronique Pas d'effet neurotoxique démontré | Cancérogène, toxicité aiguë et chronique pour toutes les fonctions |
| 15 | Chlorpyrifos | La toxicité varie suivant les espèces et les facteurs environnementaux | 4 Toxique (nausée, vomissement, vertiges ...) Irritant pour les yeux et la peau | Très toxique pour toutes les fonctions |
| 16 | Dicofol | Cancers observés sur souris mâles | 3 Très irritant pour les yeux Dommages au foie et aux reins | |
| 17 | Ethylène glycol | Faible toxicité aiguë Action sur le développement chez les souris et les rats Tératogène | 4 Irritation de la peau Le foie est très sensible aux intoxications Désordres neurologiques | |
| 18 | Fénazaquine | | | |
| 19 | Fipronil | Sensibilité différente suivant les espèces | Irritant pour les yeux | |
| 20 | Heptachlore | Cancérogène : développement de cancer du foie | 2B Neurologique et neurotoxique | |
| 21 | Lindane | Cancérogène Toxique | Anémies et 4 cas de leucémies Augmentation des cancers des poumons pour les agriculteurs | Cancérogène, neurotoxique |

| | | | | |
|----|----------------|---|---|--|
| | | | Toxicité aiguë élevée | |
| 22 | Methoxychlore | Foetotoxique Dommages au foie et à l'intestin | 4 Toxicité faible | Cancérogène, tératogène, neurotoxique, perturbateur endocrinien |
| 23 | Paraquat | Hyperexcitabilité, convulsions, incoordination, congestion pulmonaire, œdème | 2B Après ingestion : brûlures, nausées, vomissements, après 2 ou 3 jours, toxicité au foie et aux reins, avec développement d'ictère, albuminurie, détresse respiratoire puis mort Irritant pour les muqueuses, la peau et les yeux | |
| 24 | Perméthrine | Effets sur le système nerveux central, hypertrophie du foie | 3 Irritant pour les yeux Pour une exposition chronique : oppression et douleurs pulmonaires, dyspnée... | Cancérogène, toxicité aiguë et chronique pour toutes les fonctions |
| 25 | Phosmet | Irritant immédiat pour les yeux et la peau de lapin Toxicité Foetotoxique | Cas relevé de mort d'enfant après empoisonnement : hypoglycémie élevée. | Cancérogène, toxicité aiguë et chronique pour toutes les fonctions |
| 26 | Propylparabene | Cancérogène, perturbateur endocrinien, arthrose, anesthésiant, vasodilatateur, déclencheur de crampes | Allergies Dermites de contact Irritant pour la muqueuse intestinale Effet spermicide Irritant pour les yeux | Cancérogène, perturbe hormones et immunité, toxicité chronique |
| 27 | Quinoléine | Carcinomes du foie chez les rats et souris Tératogène | Léthargie, détresse respiratoire, prostration et coma Irritant pour la peau et peut causer un dommage permanent à la cornée Paralyse les muscles respiratoires | Cancérogène, troubles du développement |
| 28 | Roténone | Vomissements, mouvements désordonnés, raideur des muscles, convulsions, détresse respiratoire Très toxique pour les poissons | 4 Conjonctivite, dermite, pharyngite, rhinite Par ingestion : nausée, vomissement. Un empoisonnement chronique peut engendrer une hypertrophie du foie et des reins 1 décès d'enfant après ingestion | |

VI- CRITIQUE DE LA METHODE

Les auteurs du présent travail sont conscients qu'il ne représente qu'une première étape et qu'il est largement perfectible.

D'abord, le nombre de cellules testées est restreint, seules des lignées établies ont été testées. Des lignées primitives doivent également être analysées.

D'autres lignées cellulaires, comme les cellules de l'intestin, des reins (organes aussi exposés aux produits toxiques) ou encore des cellules de tissus impliqués dans la réponse hormonale (prostate, ovaires, tissus mammaires) pourront aussi être testées.

Le contrôle de la réponse des cellules neuronales à la substance pure n'a pas été effectué.

La liste des marqueurs biologiques a été limitée à 51 répartis en 6 voies pathologiques. Un certain nombre des familles révélatrices d'autres activités pathologiques doivent également être testées. D'autre part, le regroupement est arbitraire, car de nombreux gènes sont classés dans une famille donnée et ont également un rôle dans une, voire plusieurs autres familles. De plus, l'expression d'un gène est souvent couplée à celle d'un (ou plusieurs) autre gène. Un gène donné peut ainsi être sollicité directement par la substance ou indirectement via un autre gène qui agira par ricochet.

On aurait aussi aimé connaître la réponse à des temps d'exposition de la cellule à la substance plus courts (dizaines de minutes, heures) pour observer une réaction au « choc » ou plus longs (de l'ordre de la semaine) pour observer un éventuel retour à la normale des cellules exposées.

De même, une gamme de concentration de la substance plus large, notamment du côté des très faibles concentrations, serait intéressante à tester pour examiner un éventuel effet hormésis*. Nous avons choisi comme concentration la plus élevée l'IC50, craignant dans un premier temps des réponses cellulaires trop faibles. Au vu des résultats, nous aurions probablement pu nous contenter de choisir $C1=(IC50)/10$ ou $(IC50)/100$ afin d'analyser plus finement la réponse de la cellule mise dans des conditions moins extrêmes.

Une autre critique de nos expériences serait d'avoir exposé les cellules à des concentrations autres que les concentrations dites physiologiques. Ces concentrations sont en effet dérivées des « Doses Journalières Admissibles » (DJA) pour une personne. Or la DJA est obtenue le plus souvent par les données de toxicité aiguë obtenues sur des modèles animaux, après application d'un facteur correctif pour tenir compte de l'espèce et du poids.

L'activité la plus dangereuse d'une substance, parce que la moins perceptible à court (semaines) et même à moyen terme (mois, année), n'est pas la toxicité aiguë, mais celle qui se manifeste au bout de plusieurs années, voire des décennies. Ensuite, même si une personne est exposée en dessous du seuil de la DJA, son organisme peut être largement en excès par rapport à ce seuil. D'abord, du fait de la durée de vie de la substance dans l'organisme, qui peut se compter quelques fois en années (la demi-vie du DDT chez l'Homme est de 20 ans) et ainsi s'y accumuler. D'autre part, du fait de sa concentration locale dans certains tissus ou organes, qui peut excéder la DJA. Ainsi, beaucoup de cancérigènes et pesticides sont solubles dans les tissus adipeux ou à forte teneur en lipides* (cerveau) et peuvent s'y concentrer fortement. Plusieurs substances peuvent ainsi se « retrouver » et inter-réagir. Ceci peut amener à des substances toxiques nouvelles. Il faut aussi tenir compte du polymorphisme* humain, permettant à certains de tolérer la DJA.

Enfin, même la notion de dose est critiquable. Ainsi, une molécule d'hormone - ou d'analogue d'hormone trouvée dans notre environnement -, qui est de l'ordre du millième de milliardième de milliardième de gramme, suffit à forcer une cellule réceptrice à se diviser et éventuellement à proliférer.

Notion de toxicité cellulaire / organes / organisme

La toxicogénomique explore la toxicité sur des cellules. Or un tissu ou un organe n'est pas la simple somme de ses cellules, un individu n'est pas non plus la simple somme de ses tissus et organes.

Se pose donc la question de la pertinence de la toxicogénomique pour évaluer la toxicité au niveau systémique (ensemble de l'individu).

Si un produit est toxique au niveau des cellules, il sera nécessairement toxique pour l'individu mais n'induera pas forcément de pathologie. La toxicogénomique est un premier crible pour identifier les substances certainement dangereuses. Elle n'est pas suffisante car des toxicités plus systémiques* peuvent survenir, comme par exemple celles induites par des métabolites*. Pour les substances auxquelles le consommateur ou le patient est largement exposé (additifs alimentaires, médicaments), il conviendra donc de rechercher cette toxicité qui échapperait éventuellement à la toxicogénomique. Le recours à des volontaires informés et consentants est alors incontournable, dans le cadre des règles des essais cliniques et à l'aide de méthodes non invasives chaque fois que possible.

Concernant enfin le matériel mis en œuvre dans la toxicogénomique, il est certain que la technique des puces à ADN est encore dans une phase évolutive. Cependant, la sollicitation par la substance testée de plusieurs gènes impliqués dans une même voie pathologique permet de renforcer le fait que cette substance soit potentiellement un risque pour déclencher la pathologie.

La technologie des puces à ADN a besoin d'être encore approfondie et précisée en terme de nombres de gènes à tester, facilité de mise en œuvre, d'exploitation des données et d'analyse des résultats.

Quoi qu'il en soit, nos résultats démontrent qu'il existe un potentiel pathologique pour les substances étudiées et que cette étude est le premier pas vers des études plus approfondies et peut-être plus ciblées en fonction de l'utilisation que l'on veut faire de ces substances.

VII- CONCLUSIONS

Les résultats ci-dessus démontrent que la toxicogénomique est une méthode bien adaptée au crible rapide et pertinent de la toxicité pour l'Homme des substances chimiques. **La toxicogénomique d'une substance est 100 fois plus rapide et 100 fois moins onéreuse que le test sur modèles animaux** (par référence aux chiffres annoncés dans le projet REACH). Surtout, elle n'a pas à faire le pari - trop souvent délétère pour notre santé - que nous partagerions le comportement de l'animal vis-à-vis de la substance testée. Elle présente de plus deux avantages supplémentaires tout à fait déterminants. Elle permet la compréhension des mécanismes cellulaires d'action adverse, d'où sa pertinence pour évaluer le risque toxique à court, moyen et surtout au long termes. Ensuite, elle a la capacité unique d'explorer simultanément, en une seule expérience, un grand nombre de voies pathologiques potentielles : cancer, neuropathologies, réponses inflammatoires, problèmes métaboliques, du développement de l'embryon, de la reproduction, ...

La toxicogénomique permet aussi l'étude scientifique de la toxicologie chez n'importe quelle espèce (animale terrestre, poisson, plante), à condition de mettre en œuvre les cellules et les gènes de l'espèce considérée. La toxicogénomique est pour ces raisons appelée à devenir la référence en matière d'évaluation du risque toxique, pour la santé humaine comme pour la préservation de l'environnement, la biodiversité en particulier.

Le présent travail est basé sur une toxicogénomique « artisanale ». Or la méthode est susceptible d'être complètement robotisée depuis la culture de la cellule testée jusqu'à l'obtention du résultat final, et un grand nombre de plates-formes similaires peuvent être mises en œuvre simultanément et gérées par ordinateur, ouvrant la possibilité d'examiner simultanément nombre de substances et leurs mélanges, sur divers jeux de cellules en culture. On dénombre en effet dans le corps humain près de 250 types de cellules différentes. Notre génome renferme de l'ordre de 25 000 gènes, dont plus de 1 000 ont été identifiés comme révélateurs d'activités toxiques. De plus, le patrimoine génétique de l'espèce humaine renferme nombre de sites « polymorphiques »* (différents entre les individus), qui confèrent des activités biologiques particulières. Il s'agit d'évaluer aussi les risques toxiques pour les porteurs de ces variants génétiques, une autre capacité unique de la toxicogénomique. Enfin, il faut explorer la toxicité de la substance à diverses concentrations et pour divers temps d'exposition. On voit donc que l'implantation à grande échelle de plates-formes toxicogénomiques permettrait de faire aisément et rapidement face aux millions de test qu'il faudrait effectuer pour répondre à ces exigences.

En conclusion, notre étude démontre l'immense potentiel de la toxicogénomique pour contrôler la nocivité des produits chimiques pour notre santé. Comme nous l'avons rappelé dans l'introduction, il est urgent d'éliminer de notre environnement les substances nocives responsables des pathologies majeures que sont par exemple le cancer et les démences. Du fait de la libre circulation des biens entre les pays européens, il revient à l'Union européenne, et donc à la Commission européenne, de mettre en œuvre l'évaluation fiable des risques toxiques, c'est-à-dire d'abandonner le test sur modèle animal dans le projet REACH. Puisque la toxicogénomique répond à toutes les critiques faites à ce projet, cette méthode devrait y être implantée. Concrètement, et afin de faciliter à la fois le démarrage de l'évaluation fiable de la toxicité et la formation des toxicologues selon cette méthode, la Commission européenne pourrait implanter sur le site d'ECVAM à Ispra (Italie) un Centre européen de toxicogénomique en charge de l'évaluation des 100 000 substances chimiques. Une étude sommaire montre que la création d'un tel centre, capable d'évaluer 1 000 substances par jour à deux concentrations et deux temps d'expositions sur deux lignées cellulaires, reviendrait à moins de 300 millions d'euros. Ses performances pourraient être décuplées à relativement peu de frais supplémentaires. Ce coût estimé est de l'ordre de quelques pour cent seulement de celui du projet REACH initial (11 milliards d'euros), la conception et la réalisation de ce Centre européen de toxicologie scientifique pourraient être achevées en 18 mois. Les résultats des tests des 100 000 substances seraient alors à disposition dans les deux années suivantes.

L'équipe scientifique et les partenaires industriels responsables du présent travail sont prêts à mettre à disposition des instances européennes leur expérience et leurs connaissances pour aider à

concevoir et monter un tel centre. Ils proposent de procéder en deux étapes : organiser un colloque européen de toxicologie pour confronter les vues des toxicologues et établir à l'attention de la Commission européenne un rapport scientifique sur la pertinence de la toxicogénomique ; si ce rapport est favorable, monter une installation pilote pour aider à la conception du futur Centre européen de toxicologie scientifique.

Les conséquences d'une telle initiative lucide de la Commission européenne seraient immenses. En termes de santé publique d'abord. Nous estimons, à partir des données de mortalité et de morbidité du cancer par exemple, qu'en Europe, chaque année, un million de décès prématurés pourrait être évité si les produits chimiques cancérigènes étaient éliminés. Cette élimination diviserait par deux l'incidence des cancers en Europe en 5 ans. Cette initiative bénéficierait également aux générations à venir, en évitant de polluer de façon difficilement réversible les ressources naturelles (sol, nappe phréatique, eaux côtières, atmosphère) dont elles vont hériter, et aussi d'obérer leur patrimoine génétique, soit en le fragilisant dès avant la naissance (des analyses du cordon ombilical de nouveau-nés révèlent la présence routinière de dizaines de substances chimiques, dont celles étudiées dans le présent travail), soit en y introduisant des modifications permanentes pouvant affaiblir leurs aptitudes biologiques (cf. reproduction, allergies, cancer du cerveau) ou intellectuelles (cf. autisme).

L'initiative européenne pour adopter la toxicogénomique aurait aussi des avantages économiques directs. Nul doute en effet que la méthode s'imposera sous peu comme obligatoire et incontournable. En acquérir et protéger aujourd'hui le savoir-faire nous mettrait à l'abri de l'obligation demain d'acheter les brevets correspondants, et même permettrait à l'Europe d'exporter son savoir-faire dans les pays étrangers, notamment ceux qui voudraient vendre leurs produits ainsi testés dans l'Union européenne. Elle pourrait ainsi définir les standards mondiaux d'évaluation de la toxicité.

ANNEXES

Glossaire

ADN (acide désoxyribo-nucléique) : nom de la longue molécule chimique qui porte l'information génétique (ou héréditaire), c'est-à-dire l'information qui est transmise de cellule mère à cellule fille.

Brin antisens (nonsens) : l'ADN est une molécule longue et linéaire qui se présente sous la forme d'une double hélice, c'est-à-dire formée non pas d'une seule chaîne de molécules mais de deux chaînes dont l'une est le complément de l'autre. Ces deux chaînes sont liées et enroulées ensemble. Plutôt que le terme "chaîne", on emploie le terme "brin". Le brin antisens est celui qui ne porte pas l'information génétique mais qui est complémentaire du brin qui la porte.

Brin sens : c'est le brin qui porte l'information génétique, c'est-à-dire celui qui sera utilisé par la cellule pour produire les protéines.

Cancérogène : processus de formation d'un cancer.

Capacité immunitaire : capacité de l'organisme à se défendre contre un agent pathogène.

Cellule : la plus petite unité de l'organisme. Le corps est formé de cellules. A l'origine, tout être vivant provient d'une seule cellule (œuf). Cette cellule se divise pour donner deux cellules filles qui en font de même et en ainsi de suite un grand nombre de fois. A partir d'un certain stade, chaque cellule se différencie, c'est-à-dire qu'elle acquiert une fonction qui sera la sienne dans l'organisme. Par exemple, certaines cellules deviennent des cellules nerveuses, d'autres des cellules de peau, etc. Ainsi se forment les tissus et les organes et, finalement, l'organisme.

Cellule tumorale : cellule faisant partie d'une tumeur, d'un cancer.

Communication neuronale : transmission de l'information entre cellules nerveuses.

Condition physiologique : : paramètres d'acidité, taux de molécules (glucose, acides gras, etc.) qui permettent les conditions normales de fonctionnement de l'organisme.

Confluence : contact entre cellules en culture. Culture à confluence : culture dans laquelle toutes les cellules se touchent entre elles et touchent le bord de la boîte de culture. Ceci se produit quand les cellules initialement mises en culture ont proliféré de façon à occuper tout l'espace disponible en une seule couche.

Cycle cellulaire : cycle de vie de la cellule (naissance, préparation de la division, division ou mort).

Développement : passage de l'œuf à l'embryon multicellulaire, puis au fœtus, voire encore tous les stades d'évolution de l'organisme jusqu'à atteindre le stade adulte.

Division / Prolifération cellulaire : ces deux termes ont un sens équivalent puisque chaque cellule se divise pour donner deux cellules filles. La conséquence de la division cellulaire est donc que les cellules prolifèrent.

Endocrine : glande ou cellule dont le produit est déversé à l'intérieur du corps, dans le sang, et peut agir loin de son site de production comme par exemple, l'hypophyse, la thyroïde, etc.

GABAergique : qui fonctionne avec du GABA (acide gamma-amino-butérique), qui est un neurotransmetteur, c'est-à-dire une molécule qui transmet un message d'un neurone à l'autre.

Génomique : étude de la fonction des gènes.

Gène : fragment d'ADN qui code pour une protéine.

Hépatocarcinome : cancer du foie.

Hormésis : effet des très faibles concentrations d'une substance chimique. On peut constater un effet à une très faible concentration alors que des concentrations plus élevées ont pu être sans effet.

Hormone : substance produite par une glande et qui agit sur des cellules généralement situées loin de son lieu de production.

Ic50 : concentration pour laquelle 50 % des cellules en culture seront détruites.

Internaliser : amener à l'intérieur de la cellule.

Lignées établies : cellules qui sont à la fois immortelles et transformées.

Lignées germinales : cellules qui vont produire les ovules et les spermatozoïdes, c'est-à-dire des cellules qui contiennent l'information génétique qui sera transmise aux enfants.

Lignées immortelles : cellules qui se divisent de façon illimitée.

Lignée transformée : cellules dont la division échappe à tout contrôle (par exemple, cellules métastatiques).

Neuroblastome : cancer du système nerveux.

Neurone : cellule nerveuse qui génère et transmet l'influx nerveux.

Neurotoxicité : capacité d'être toxique pour le système nerveux.

Noyau : compartiment de la cellule dans lequel se trouve l'ADN.

Maladie conformationnelle : maladie dont on pense qu'elle serait causée par l'accumulation, au sein des cellules, de protéines mal conformées et donc inaptes à remplir leur fonction.

Marqueur : gène qui signale la possibilité d'une voie pathologique.

Messager (ARN messager) : molécule complémentaire de l'ADN et qui, après avoir subi certaines transformations, sert de modèle pour la production d'une protéine.

Métabolisation : transformation d'une molécule chimique, qui a lieu surtout dans le foie, et qui vise à rendre la molécule apte à pénétrer dans l'organisme ou à en être éliminée.

Métabolite : molécule issue de la métabolisation, c'est-à-dire molécule résultant de la transformation de la substance d'origine.

Paracrine : hormone qui agit sur des cibles proches de l'endroit où elle a été produite.

Patrimoine génétique : ensemble des informations transmises de la cellule mère aux cellules filles ; ensemble des informations génétiques d'un individu, qui les a reçues pour moitié de sa mère et pour moitié de son père.

Phase G1 : la première étape du cycle cellulaire, avant que la cellule ne commence à dupliquer son ADN pour se diviser.

Polymorphisme : différences qui existent entre les patrimoines génétiques des différents individus de la même espèce.

Potentiel pathologique : capacité d'induire une maladie.

Puces à ADN : dispositif permettant de mettre en évidence les gènes qui s'expriment dans une cellule à un moment donné.

QSAR (*Quantitative Structure Activity Relationship*) : méthodes de modélisation informatique des effets d'une substance dont on connaît la structure chimique. Ces méthodes reposent sur la constitution d'une base de données sur les effets constatés (le plus souvent chez l'animal) de certains groupements chimiques.

Réponse hormonale : hormone produite par la cellule (ou l'organisme) en réponse à un signal (par exemple, l'insuline est produite quand le taux de glucose augmente).

Réponse inflammatoire : réaction de défense qui se produit suite à une agression des cellules.

SNP (*Single Nucleotide Polymorphisme*) : différence d'une seule base au sein de l'ADN entre deux individus différents.

Stress cellulaire : conditions qui placent la cellule dans un état anormal (variation de température, absence de nutriments, etc.). La cellule va mettre en place des mécanismes pour survivre dans ces conditions anormales.

Synapse : jonction entre deux neurones.

Systémique : qui concerne l'organisme entier.

Toxicogénomique : étude de l'expression d'un ensemble de gènes sous l'effet d'une substance potentiellement toxique.

Transcription : synthèse d'ARN messager par copie à partir de l'ADN.

Transmission axonale : transmission de l'influx nerveux le long de l'axone, qui est une partie du neurone.

Liste des gènes utilisés dans le projet

Nos connaissances sur les gènes choisis pour figurer sur les puces à ADN sont fondées sur les synthèses existantes dans des bases de données spécialisées, ainsi que sur les articles scientifiques cités dans ces bases dont, principalement : GenAtlas (<http://www.dsi.univ-paris5.fr/genatlas/>), Gene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>), Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>) et OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>).

1. **A2M** : Macroglobuline alpha 2

Nom anglais : Alpha-2-macroglobulin

Commentaire base de données Gene : la macroglobuline alpha 2 est un inhibiteur de protéase et un transporteur de cytokines. Elle inhibe plusieurs protéases, dont la trypsine, la thrombine et la collagénase. A2M est impliqué dans la maladie d'Alzheimer en raison de sa capacité à favoriser la clairance et la dégradation d'A-béta, le constituant majeur de dépôts béta-amyloïdes.

Fonction : inhibe, dans le sang, plusieurs protéases, dont la trypsine, la thrombine et la collagénase ; assure le transport de cytokines ; bloque la dégradation de protéines, en particulier amyloïdes.

Effets : une inhibition de ce gène peut favoriser l'apparition de la maladie d'Alzheimer, de sclérose en plaques, de diabète de type 2 et autres maladies conformationnelles ou auto-immunes. L'inhibition ou la stimulation de ce gène peuvent induire des troubles de la coagulation sanguine.

Références bibliographiques :

Biochim Biophys Acta. 2004 Nov 5;1690(3):203-7.

Significantly increased fractions of transformed to total alpha2-macroglobulin concentrations in plasma from patients with multiple sclerosis.

Jensen PE, Humle Jorgensen S, Datta P, Sorensen PS.

Hum Mol Genet. 2003 Nov 1;12(21):2765-76. Epub 2003 Sep 9

Genetic association of Alzheimer's disease with multiple polymorphisms in alpha-2-macroglobulin.

Saunders AJ, Bertram L, Mullin K, Sampson AJ, Latifzai K, Basu S, Jones J, Kinney D, MacKenzie-Ingano L, Yu S, Albert MS, Moscarillo TJ, Go RC, Bassett SS, Daly MJ, Laird NM, Wang X, Velicelebi G, Wagner SL, Becker DK, Tanzi RE, Blacker D.

Neurology. 2002 Sep 10;59(5):756-8

Genetic association of alpha2-macroglobulin polymorphisms with AD in southern Italy.

Zappia M, Cittadella R, Manna I, Nicoletti G, Andreoli V, Bonavita S, Gambardella A, Quattrone A.

Neuropathol Appl Neurobiol. 2002 Aug;28(4):308-13

Genetic association of argyrophilic grain disease with polymorphisms in alpha-2 macroglobulin and low-density lipoprotein receptor-related protein genes.

Ghebremedhin E, Schultz C, Thal DR, Del Tredici K, Rueb U, Braak H.

2. **ACHE** : Acétylcholinestérase

Nom anglais : Acetylcholinesterase

Commentaire base de données Gene : l'acétylcholinestérase hydrolyse le neurotransmetteur, l'acétylcholine, à la jonction neuromusculaire et dans les synapses cholinergiques cérébrales. Ainsi, elle met fin à la transmission du signal nerveux. On la trouve également sur la membrane des globules rouges, où elle constitue l'antigène de groupe sanguin Yt. L'acétylcholinestérase existe sous de multiples formes moléculaires qui possèdent des propriétés catalytiques similaires mais diffèrent par leur assemblage d'oligomères et par leur mode de liaison à la surface de la membrane cellulaire. Elle est codée par le seul gène ACHE. La diversité structurelle parmi les produits du gène provient de l'épissage alternatif de l'ARNm et des associations post-traductionnelles de sous-unités catalytiques et structurelles. La forme majeure de l'acétylcholinestérase est présente dans le cerveau, les muscles et d'autres tissus. Il s'agit de la forme hydrophile, qui forme des oligomères liés par des ponts disulfides avec des sous-unités contenant des lipides ou collagènes. L'autre forme issue de l'épissage alternatif, exprimée surtout dans les tissus érythrocytaires, diffère par sa partie C terminale et contient un peptide hydrophobe sécrétable avec un site d'ancrage GPI. Elle s'associe aux membranes par l'intermédiaire de groupements phosphoinositides ajoutés post-traductionnellement.

Fonction : intervient dans la transmission de l'influx nerveux entre nerf et muscle, et à l'intérieur de certaines structures cérébrales.

Effets : l'inhibition de ce gène peut entraîner un mauvais développement musculaire ou nerveux si l'expression du gène est altérée pendant la vie embryonnaire, ou encore induire des troubles de comportements fondamentaux tels que la prise de nourriture ou la reproduction, ou d'autres comportements sous contrôle de structures cérébrales cholinergiques.

Références bibliographiques :

Neurol Sci. 2002 Sep;23 Suppl 2:S95-6.

Cerebrospinal fluid levels of biomarkers and activity of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase in AD patients before and after treatment with different AChE inhibitors.

Parnetti L, Amici S, Lanari A, Romani C, Antognelli C, Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Pottel H, Blennow K, Gallai V.

Oncogene. 2002 Dec 5;21(55):8428-41.

Complex regulation of acetylcholinesterase gene expression in human brain tumors.

Perry C, Sklan EH, Birikh K, Shapira M, Trejo L, Eldor A, Soreq H.

J Biol Chem. 2002 Sep 27;277(39):36129-36. Epub 2002 Jul 24.

A cyclic AMP-dependent pathway regulates the expression of acetylcholinesterase during myogenic differentiation of C2C12 cells.

Siow NL, Choi RC, Cheng AW, Jiang JX, Wan DC, Zhu SQ, Tsim KW.

Biochem Biophys Res Commun. 2004 Mar 5;315(2):502-8.

Activation/deactivation of acetylcholinesterase by H₂O₂: more evidence for oxidative stress in vitiligo.

Schallreuter KU, Elwary SM, Gibbons NC, Rokos H, Wood JM.

3. **ALB** : Albumine

Nom anglais : Albumin

Commentaire base de données Gene : l'albumine est une protéine monomérique soluble qui constitue environ la moitié des protéines sériques. Elle est surtout un transporteur de stéroïdes, acides gras et hormones thyroïdiennes et joue un rôle dans la stabilisation du volume du fluide extracellulaire. Des mutations de ce gène, sur le chromosome 4, provoquent la production de nombreuses protéines anormales. L'albumine est une protéine sérique non glycosylée globulaire de poids moléculaire 65 000. Le gène de l'albumine humaine comporte 19 961 nucléotides depuis le site cap supposé jusqu'au premier site d'addition poly(A). Il est divisé en 15 exons placés symétriquement au sein des 3 domaines et dont on pense qu'ils se seraient formés par triplication d'un domaine simple primordial. L'albumine est synthétisée dans le foie en tant que préproalbumine, laquelle comporte un peptide N terminal qui sera enlevé avant que la protéine en formation ne sorte du réticulum endoplasmique. Le produit, la proalbumine, est coupé dans l'appareil de Golgi pour produire l'albumine sécrétée.

Fonction : cette protéine synthétisée dans le foie est sécrétée dans le sang où elle sert de transporteur pour des stéroïdes, des acides gras ou l'hormone thyroïdienne. Elle joue également un rôle dans la stabilisation du volume de liquide extracellulaire, dans la régulation de la glycémie, donc, dans l'homéostasie de l'organisme.

Effets : sur des patients dépourvus d'albumine, il a été observé de forts taux de cholestérol, une grave ostéoporose juvénile et le décès par cancer. La perturbation de l'expression de ce gène peut donc entraîner des troubles métaboliques.

Références bibliographiques :

Thromb Haemost. 2004 Mar;91(3):610-8.

Serum albumin predicts cardiac adverse events in patients with advanced atherosclerosis - interrelation with traditional cardiovascular risk factors.

Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Sabeti S, Schlager O, Wagner O, Minar E.

J Biol Chem. 2003 Nov 28;278(48):47376-87. Epub 2003 Sep 11.

Human glycated albumin affects glucose metabolism in L6 skeletal muscle cells by impairing insulin-induced insulin receptor substrate (IRS) signaling through a protein kinase C alpha-mediated mechanism.

Miele C, Riboulet A, Maitan MA, Oriente F, Romano C, Formisano P, Giudicelli J, Beguinot F, Van Obberghen E.

Int J Biochem Cell Biol. 2002 Sep;34(9):1115-24.

Thermodynamic analysis of human serum albumin interactions with glucose: insights into the diabetic range of glucose concentration.

Mohamadi-Nejad A, Moosavi-Movahedi AA, Hakimelahi GH, Sheibani N.

4. APAF1 : Facteur activateur de protéase apoptotique 1

Nom anglais : Apoptotic protease activating factor

Commentaire base de données Gene : ce gène code pour une protéine cytoplasmique qui déclenche l'apoptose. Cette protéine contient plusieurs copies du domaine WD-40, un domaine de recrutement de caspase (CARD), et un domaine ATPase (NB-ARC). En se liant au cytochrome c et au dATP, cette protéine forme un apoptosome oligomérique. L'apoptosome se lie et coupe la préprotéine caspase 9, dont il libère la forme mature, active. La caspase 9 activée stimule la cascade des caspases qui mène la cellule à l'apoptose. L'épissage alternatif fournit plusieurs transcrits qui codent pour différentes isoformes.

Fonction : cette protéine ubiquitaire déclenche l'apoptose en activant les caspases, c'est-à-dire, force la cellule à se suicider. Elle joue donc un rôle important dans le développement (les tissus et organes acquièrent leur morphologie grâce à l'élimination de cellules surnuméraires) et dans l'immunité (les cellules anormales - cancéreuses, par exemple - doivent être détruites). Elle peut être activée par P53 quand il y a eu des dommages de l'ADN.

Effets : l'inhibition de ce gène peut donc favoriser l'apparition de tumeurs (surtout des mélanomes) et les métastases. Si cette inhibition intervient pendant la vie embryonnaire, de graves malformations du fœtus sont possibles.

Références bibliographiques :

Pigment Cell Res. 2005 Feb;18(1):59-62.

Decreased expression of Apaf-1 with progression of melanoma.

Mustika R, Budiyo A, Nishigori C, Ichihashi M, Ueda M.

Oncogene. 2004 Oct 28;23(50):8292-300.

Allelic imbalance of APAF-1 locus at 12q23 is related to progression of colorectal carcinoma.

Umetani N, Fujimoto A, Takeuchi H, Shinozaki M, Bilchik AJ, Hoon DS.

Br J Cancer. 2004 Sep 13;91(6):1089-95.

Reduced Apaf-1 expression in human cutaneous melanomas.

Dai DL, Martinka M, Bush JA, Li G.

5. AR : Récepteur aux androgènes

Nom anglais : Androgen receptor

Commentaire base de données Gene : le gène du récepteur aux androgènes a plus de 90 kb et code pour une protéine ayant 3 domaines fonctionnels majeurs : le domaine N terminal, le domaine de liaison à l'ADN et le domaine de liaison aux androgènes. La protéine fonctionne comme un facteur de transcription activé par les hormones stéroïdes. Après liaison avec le ligand hormonal, le récepteur se dissocie de protéines accessoires, s'introduit dans le noyau, se dimérise, et enfin, stimule la transcription des gènes de réponse aux androgènes. Ce gène contient 2 segments de répétition polymorphique de trinuécléotides qui codent des segments polyglutamine et polyglycine dans le domaine de transactivation N terminal de la protéine. L'expansion des segments polyglutamine cause l'atrophie musculaire spinale bulbaire (maladie de Kennedy). Des mutations dans ce gène sont aussi associées à l'insensibilité complète aux androgènes (CAIS).

Fonction : lorsqu'un androgène (hormone stéroïde) se lie à ce récepteur, ce dernier va induire l'expression de plusieurs gènes. Des mutations de ce gène ont été associées au syndrome d'insensibilité aux androgènes. Ce gène intervient dans la différenciation sexuelle masculine.

Effets : l'inhibition de ce gène peut entraîner des troubles de cette différenciation sexuelle : cryptorchidie, hypospadias, etc. La stimulation de ce gène peut favoriser le cancer de la prostate.

Références bibliographiques :

- Eur J Endocrinol.* 2005 Mar;152(3):419-25
Androgen receptor gene CAG and GGC repeat lengths in cryptorchidism.
 Ferlin A, Garolla A, Bettella A, Bartoloni L, Vinanzi C, Roverato A, Foresta C.
- Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Apr 1;329(1):100-4
GGC and StuI polymorphism on the androgen receptor gene in endometrial cancer patients.
 Sasaki M, Karube A, Karube Y, Watari M, Sakuragi N, Fujimoto S, Dahiya R.
- Breast Cancer Res Treat.* 2004 Dec;88(3):239-46
Increased frequency of long androgen receptor CAG repeats in male breast cancers.
 MacLean HE, Brown RW, Beilin J, Warne GL, Zajac JD.
- J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb;90(2):1041-6. Epub 2004 Nov 9
Correlating androgen and estrogen steroid receptor expression with coronary calcification and atherosclerosis in men without known coronary artery disease.
 Liu PY, Christian RC, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA.
- IUBMB Life.* 2004 Jul;56(7):417-26
Androgen receptor gene methylation and exon one CAG repeat length in ovarian cancer: differences from breast cancer.
 Kassim S, Zoheiry NM, Hamed WM, Going JJ, Craft JA.
- Cancer Res.* 2005 Jan 1;65(1):54-65
Xenoestrogen action in prostate cancer: pleiotropic effects dependent on androgen receptor status.
 Wetherill YB, Fisher NL, Staubach A, Danielsen M, de Vere White RW, Knudsen KE.
- J Cancer Res Clin Oncol.* 2004 May;130(5):253-8. Epub 2004 Feb 13
Androgen receptor (AR) expression is an independent unfavorable prognostic factor in gastric cancer.
 Kominea A, Konstantinopoulos PA, Kapranos N, Vandoros G, Gkermepesi M, Andricopoulos P, Artelaris S, Savva S, Varakis I, Sotiropoulou-Bonikou G, Papavassiliou AG.
- J Neurochem.* 2001 Jun;77(5):1319-26
Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons.
 Hammond J, Le Q, Goodyer C, Gelfand M, Trifiro M, LeBlanc A.

6. **ATF6** : Facteur activateur de transcription 6

Nom anglais : Activating transcription factor 6

Commentaire base de données Gene : ATF6 est un facteur de transcription transmembranaire du réticulum endoplasmique, régulé par le stress et qui active la transcription de molécules du réticulum endoplasmique.

Fonction : c'est une protéine de stress ubiquitaire activée quand des protéines mal repliées s'accumulent dans le réticulum endoplasmique. Elle participe au contrôle qualité des protéines.

Effets : l'inhibition de ce gène peut permettre l'accumulation de protéines mal repliées, et donc, favoriser les maladies conformationnelles (Alzheimer, sclérose en plaques, etc.) ou des réactions auto-immunes.

Références bibliographiques :

J Hepatol. 2003 May;38(5):605-14

Activation of the ATF6, XBP1 and grp78 genes in human hepatocellular carcinoma: a possible involvement of the ER stress pathway in hepatocarcinogenesis.

Shuda M, Kondoh N, Imazeki N, Tanaka K, Okada T, Mori K, Hada A, Arai M, Wakatsuki T, Matsubara O, Yamamoto N, Yamamoto M.

7. **ATM** : Gène muté dans l'ataxie télangiectasie

Nom anglais : Ataxia telangiectasia mutated

Commentaire base de données Gene : la protéine codée par ce gène appartient à la famille de kinases PI3/PI4. Cette protéine est une importante kinase point de contrôle du cycle cellulaire qui phosphoryle ; ainsi, elle agit comme régulateur d'une grande variété de **downstream proteins**, dont les protéines suppresseurs de tumeurs p53 et BRCA1, la kinase point de contrôle CHK2, les protéines points de contrôle RAD17 et RAD9, et la protéine de réparation de l'ADN NBS1. On pense que cette

protéine et la kinase proche ATR seraient des contrôleurs majeurs des voies de points de contrôle du cycle cellulaire qui sont requis pour la réponse cellulaire aux dommages à l'ADN et pour la stabilité du génome. Des mutations dans ce gène sont associées à l'ataxie télangiectasie, une maladie autosomale récessive. Au moins trois différents transcrits, résultant de l'épissage alternatif et qui codent pour des isoformes différentes, ont été identifiés.

Fonction : cette protéine ubiquitaire régule certaines étapes du cycle cellulaire ; elle intervient dans la réparation de dommages causés à l'ADN (irradiation) et dans la stabilité du génome ou des télomères. Elle peut activer p53 ou BRCA1 et agir donc comme antioncogène. Elle joue un rôle important dans le développement, en particulier du système nerveux et de la reproduction.

Effets : l'inhibition de ce gène peut favoriser les lymphomes, leucémies et tumeurs.

Références bibliographiques :

Genes Chromosomes Cancer. 2005 Jan;42(1):1-9

Cancer risk according to type and location of ATM mutation in ataxia-telangiectasia families.

Cavaciuti E, Lauge A, Janin N, Ossian K, Hall J, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N.

DNA Repair (Amst). 2004 Aug-Sep;3(8-9):889-900

DNA damage-induced activation of ATM and ATM-dependent signaling pathways.

Kurz EU, Lees-Miller SP.

Ann Neurol. 2004 Jun;55(6):891-5

Adult-onset ataxia telangiectasia due to ATM 5762ins137 mutation homozygosity.

Sutton IJ, Last JI, Ritchie SJ, Harrington HJ, Byrd PJ, Taylor AM.

Blood. 2003 May 1;101(9):3622-7. Epub 2003 Jan 2

Missense mutation and defective function of ATM in a childhood acute leukemia patient with MLL gene rearrangement.

Oguchi K, Takagi M, Tsuchida R, Taya Y, Ito E, Isoyama K, Ishii E, Zannini L, Delia D, Mizutani S.

Blood. 2002 Aug 15;100(4):1430-7

ATM mutations are associated with inactivation of the ARF-TP53 tumor suppressor pathway in diffuse large B-cell lymphoma.

Gronbaek K, Worm J, Ralfkiaer E, Ahrenkiel V, Hokland P, Guldborg P.

8. BAX : Protéine X associée à BCL2

Nom anglais : BCL2-associated X protein

Commentaire base de données Gene : la protéine codée par ce gène appartient à la famille de protéines BCL2. Les membres de la famille BCL2 forment des hétéro ou homodimères et agissent comme anti ou pro régulateurs de l'apoptose impliqués dans une grande variété d'activités cellulaires. Cette protéine forme un hétérodimère avec BCL2 et agit comme activateur apoptotique. Il a été rapporté que cette protéine interagit avec le canal anionique mitochondrial voltage dépendant (VDAC), dont elle augmente l'ouverture, ce qui mène à une diminution du potentiel de membrane et à la libération de cytochrome c. L'expression de ce gène est régulée par le suppresseur de tumeurs P53 et il a été montré qu'elle était impliquée dans l'apoptose induite par P53. Six transcrits d'épissage alternatif, qui codent pour différentes isoformes, ont été documentés pour ce gène.

Fonction : cette protéine ubiquitaire active l'apoptose ; elle est régulée par p53. Elle est également présente à certains moments du cycle menstruel et pourrait donc jouer un rôle dans la fonction de reproduction chez la femme.

Effets : l'inhibition de ce gène peut favoriser diverses tumeurs.

Références bibliographiques :

Int J Mol Med. 2004 Oct;14(4):697-706

Bax is an important determinant for radiation sensitivity in esophageal carcinoma cells.

Kim R, Inoue H, Toge T.

World J Gastroenterol. 2005 Feb 7;11(5):721-5

Correlation between expression of gastrin, somatostatin and cell apoptosis regulation gene bcl-2/bax in large intestine carcinoma.

Mao JD, Wu P, Xia XH, Hu JQ, Huang WB, Xu GQ.

Endocr J. 2004 Aug;51(4):399-405

Immunohistochemical analysis of bcl-2, Bax and Bak expression in thyroid glands from patients with Graves' disease.

Hiromatsu Y, Kaku H, Mukai T, Miyake I, Fukutani T, Koga M, Shoji S, Toda S, Koike N.

World J Gastroenterol. 2004 Nov 15;10(22):3251-4

Detection of bcl-2 and bax expression and bcl-2/JH fusion gene in intrahepatic cholangiocarcinoma.

Guo LL, Xiao S, Guo Y.

Br J Cancer. 2004 Sep 13;91(6):1081-8

Upregulation of p16(INK4A) and Bax in p53 wild/p53-overexpressing crypts in ulcerative colitis-associated tumours.

Yoshida T, Matsumoto N, Mikami T, Okayasu I.

Pituitary. 2003;6(3):127-33

Correlation of bcl-2 and bax with apoptosis in human pituitary adenomas.

Sambaziotis D, Kapranos N, Kontogeorgos G.

9. BCL2 : Lymphome des cellules B 2

Nom anglais : B-cell / CLL lymphoma 2

Commentaire base de données Gene : ce gène code pour une protéine membranaire mitochondriale qui bloque l'apoptose de certaines cellules comme les lymphocytes. L'expression constitutive de BCL2, comme dans le cas de la translocation de BCL2 sur le locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines, pourrait être la cause du lymphome folliculaire. Deux transcrits, produits par épissage alternatif, différent par leur partie C terminale.

Fonction : cette protéine exprimée surtout dans le système lymphatique (immunitaire) et les testicules inhibe l'apoptose par inhibition des caspases, en compétition avec BAX, en particulier pour les lymphocytes. L'expression des gènes BAX et BCL2 est régulée par p53. Si seul BAX est activé, la cellule se suicide. Si BAX et BCL2 sont activés, la cellule survit.

Effets : la stimulation de ce gène peut favoriser l'apparition de cancers, en particulier, des lymphomes, car cette stimulation peut empêcher le suicide de cellules anormales.

Références bibliographiques :

J Cancer Res Clin Oncol. 2004 Jul;130(7):423-8

Resistance to chemotherapy-induced apoptosis via decreased caspase-3 activity and overexpression of antiapoptotic proteins in ovarian cancer.

Yang X, Zheng F, Xing H, Gao Q, Wei W, Lu Y, Wang S, Zhou J, Hu W, Ma D.

J Int Med Res. 2004 Jul-Aug;32(4):367-74

Low frequency of bcl-2 expression in large non-polypoid colonic neoplasms.

Yamada H, Hasegawa H, Iino H, Eguchi H, Fujii H.

Blood. 2004 May 1;103(9):3355-61. Epub 2004 Feb 5

Kostmann syndrome: severe congenital neutropenia associated with defective expression of Bcl-2, constitutive mitochondrial release of cytochrome c, and excessive apoptosis of myeloid progenitor cells.

Carlsson G, Aprikyan AA, Tehranchi R, Dale DC, Porwit A, Hellstrom-Lindberg E, Palmblad J, Henter JI, Fadeel B.

Leukemia. 2004 Mar;18(3):491-8

Quantitative analysis of bcl-2 expression in normal and leukemic human B-cell differentiation.

Menendez P, Vargas A, Bueno C, Barrena S, Almeida J, De Santiago M, Lopez A, Roa S, San Miguel JF, Orfao A.

10. BZRP : Récepteur périphérique aux benzodiazépines

Nom anglais : Benzodiazepine receptor (peripheral)

Commentaire base de données Gene : présent surtout dans les mitochondries des tissus périphériques, PBR interagit avec certaines benzodiazépines et a des affinités différentes de son homologue endogène. PBR apparaît comme un facteur clé dans le flux de cholestérol vers l'intérieur des mitochondries qui permet le début de la synthèse d'hormones stéroïdes. On pense que les patients atteints de *lipoid adrenal hyperplasia* congénitale, qui ne peuvent pas synthétiser les stéroïdes, auraient

une lésion génétique sur BZRP. Une forme courte, PBR-S, est aussi exprimée dans les mêmes tissus mais à un niveau environ 10 fois inférieur à celui de PBR.

Fonction : contrôle le transfert du cholestérol vers les mitochondries pour permettre la synthèse des hormones stéroïdes ; contrôle aussi le transfert de l'hème (constituant de l'hémoglobine) et des porphyrines (constituant des cytochromes).

Effets : la stimulation de ce gène a été constatée dans certains cancers, en particulier celui du colon ou du sein.

Références bibliographiques :

Clin Cancer Res. 2004 Mar 15;10(6):2058-64

Immunohistochemical assessment of the peripheral benzodiazepine receptor in breast cancer and its relationship with survival.

Galiegue S, Casellas P, Kramar A, Tinel N, Simony-Lafontaine J.

J Recept Signal Transduct Res. 2003;23(2-3):225-38

Expression of peripheral benzodiazepine receptor (PBR) in human tumors: relationship to breast, colorectal, and prostate tumor progression.

Han Z, Slack RS, Li W, Papadopoulos V.

Clin Cancer Res. 2002 Oct;8(10):3205-9.

Overexpression of the peripheral benzodiazepine receptor is a relevant prognostic factor in stage III colorectal cancer.

Maaser K, Grabowski P, Sutter AP, Hopfner M, Foss HD, Stein H, Berger G, Gavish M, Zeitz M, Scherubl H.

11. C12orf8 : Réticuloplasmine

Nom anglais : Chromosome 12 open reading frame 8 (autre nom : ERp29)

Commentaire base de données Gene : ce gène code pour une réticuloplasmine, une protéine qui réside dans la lumière du réticulum endoplasmique. La séquence de cette protéine a des similarités avec la famille des disulfides isomérasés. Toutefois, il lui manque le motif thiorédoxine caractéristique de cette famille, ce qui suggère que cette protéine n'a pas la fonction d'une disulfide isomérase. Cette protéine se dimérise et on pense qu'elle joue un rôle dans la formation des protéines sécrétées dans le réticulum endoplasmique.

Fonction : contrôle la conformation des protéines sécrétées dans le réticulum endoplasmique, en particulier dans la thyroïde (contrôle de la thyroglobuline).

Effets : l'inhibition de ce gène peut permettre l'accumulation de protéines mal repliées, et donc, favoriser les maladies conformationnelles (Alzheimer, sclérose en plaques, etc.) ou des réactions auto-immunes. Une altération de l'expression de ce gène peut aussi favoriser des troubles thyroïdiens.

Références bibliographiques :

Gene. 2002 Feb 20;285(1-2):127-39

Genomic organization and promoter characterization of the gene encoding a putative endoplasmic reticulum chaperone, ERp29.

Sargsyan E, Baryshev M, Backlund M, Sharipo A, Mkrtchian S.

12. CALR : Calréticuline

Nom anglais : Calreticulin

Commentaire base de données Gene : la calréticuline est une protéine multifonctionnelle qui a un rôle majeur dans le stockage de Ca⁺⁺ dans la lumière du réticulum endoplasmique. On la trouve aussi dans le noyau, ce qui suggère qu'elle aurait un rôle dans la régulation de la transcription. Elle se lie au peptide synthétique KLGFFKR, lequel est presque identique à une séquence d'acides aminés du domaine de liaison avec l'ADN de la superfamille des récepteurs nucléaires. La calréticuline se lie aux anticorps du sérum de certains patients atteints de lupus systémique et du syndrome de Sjogren, qui contient des anticorps anti-Ro/SSA. Elle est très conservée entre espèces et elle se situe dans le réticulum endoplasmique et sarcoplasmique, où elle peut se lier au calcium. La terminaison amine de la calréticuline interagit avec le domaine de liaison à l'ADN du récepteur aux glucocorticoïdes et empêche ce récepteur de se lier à son ligand spécifique. La calréticuline peut inhiber la liaison du

récepteur aux androgènes à son ligand spécifique et peut inhiber l'activité transcriptionnelle *in vivo* des récepteurs aux androgènes et à l'acide rétinoïque, ainsi que la différenciation neuronale induite par l'acide rétinoïque. Ainsi, la calréticuline est un important modulateur de la régulation de la transcription par les récepteurs nucléaires aux hormones. Le lupus érythémateux systémique est associé à une augmentation du titrage des autoanticorps anti-calréticuline mais la calréticuline n'est pas un antigène Ro/SS-A, contrairement à ce que certaines publications ont pu suggérer. L'augmentation du titrage d'autoanticorps anti-calréticuline humaine a été trouvée chez des enfants atteints de *complete congenital heart block of both the IgG and IgM classes*.

Fonction : cette protéine très répandue et exprimée surtout pendant le développement embryonnaire stocke et régule les ions calcium dans le réticulum endoplasmique ; peut inhiber des récepteurs nucléaires, en particulier aux glucocorticoides, lesquels diminuent la réponse inflammatoire ; assiste le repliement des protéines dans le réticulum endoplasmique ; peut inhiber la différenciation neuronale.

Effets : la perturbation de l'expression de ce gène peut donc avoir de multiples effets : troubles musculaires, y compris cardiaques, inflammation, maladies conformationnelles chez l'adulte, troubles du développement cardiaque ou neuronal chez l'embryon.

Références bibliographiques :

Cancer Sci. 2004 Dec;95(12):955-61.

Diagnostic potential in bladder cancer of a panel of tumor markers (calreticulin, gamma -synuclein, and catechol-o-methyltransferase) identified by proteomic analysis.

Iwaki H, Kageyama S, Isono T, Wakabayashi Y, Okada Y, Yoshimura K, Terai A, Arai Y, Iwamura H, Kawakita M, Yoshiki T.

Cancer Lett. 2004 Jan 20;203(2):225-31.

Differential downregulation of endoplasmic reticulum-residing chaperones calnexin and calreticulin in human metastatic melanoma.

Dissemond J, Busch M, Kothen T, Mors J, Weimann TK, Lindeke A, Goos M, Wagner SN.

J Biol Chem. 2002 Nov 29;277(48):46696-705. Epub 2002 Sep 24.

Calreticulin differentially modulates calcium uptake and release in the endoplasmic reticulum and mitochondria.

Arnaudeau S, Frieden M, Nakamura K, Castelbou C, Michalak M, Demaurex N.

J Biol Chem. 2002 Aug 30;277(35):32369-78. Epub 2002 Jun 13.

Regulation of calreticulin expression during induction of differentiation in human myeloid cells. Evidence for remodeling of the endoplasmic reticulum.

Clark RA, Li SL, Pearson DW, Leidal KG, Clark JR, Denning GM, Reddick R, Krause KH, Valente AJ.

13. CDC25C : Cycle de division cellulaire 25C

Nom anglais : Cell division cycle 25C

Commentaire base de données Gene : ce gène est très conservé dans l'évolution et joue un rôle clé dans la régulation de la division cellulaire. Il code pour une tyrosine phosphatase qui appartient à la famille des phosphatases Cdc25. Cette protéine entraîne la déphosphorylation de CDC2 lié à la cycline B et déclenche l'entrée en mitose. On pense aussi qu'elle supprime l'arrêt de croissance induit par p53. De multiples transcrits variants générés par épissage alternatif ont été décrits, toutefois, l'intégralité de plusieurs d'entre eux n'est pas connue.

Fonction : déclenche la division cellulaire ; pourrait supprimer un ordre d'apoptose donné par p53.

Effets : la stimulation de ce gène peut favoriser l'apparition de tumeurs.

Références bibliographiques :

Mol Cell. 2004 Dec 3;16(5):725-36.

DNA damage-induced downregulation of Cdc25C is mediated by p53 via two independent mechanisms: one involves direct binding to the cdc25C promoter.

St Clair S, Giono L, Varmeh-Ziaie S, Resnick-Silverman L, Liu WJ, Padi A, Dastidar J, DaCosta A, Mattia M, Manfredi JJ.

Mol Biol Cell. 2003 Jul;14(7):2984-98. Epub 2003 Apr 17.

Functional cdc25C dual-specificity phosphatase is required for S-phase entry in human cells.
Turowski P, Franckhauser C, Morris MC, Vaglio P, Fernandez A, Lamb NJ.

14. CDK4 : Kinase dépendante de cycline 4

Nom anglais : Cyclin-dependent kinase 4

Commentaire base de données Gene : la protéine codée par ce gène est un membre de la famille des protéines kinases Ser/Thr. Cette protéine est très similaire aux produits des gènes *cdc28* de *S. cerevisiae* *cdc28* et *cdc2* de *S. pombe*. C'est une sous-unité catalytique du complexe protéine kinase qui est important pour la progression de phase G1 du cycle cellulaire. L'activité de cette kinase est limitée à la phase G1-S, laquelle est contrôlée par les sous-unités régulatrices de cyclines de type D et l'inhibiteur de CDK p16 (INK4a). Il a été montré que cette kinase était responsable de la phosphorylation du produit du gène rétinoblastome (Rb). Des mutations de ce gène ainsi que des gènes de protéines associées, dont les cyclines de type D, p16 (INK4a) et Rb, ont toutes été associées à la tumorigénèse dans divers types de cancers. De multiples sites de polyadénylation de ce gène ont été trouvés.

Fonction : régulation du cycle cellulaire au point de contrôle G1->S

Effets : des mutations de ce gène ont été associées à différents cancers.

Références bibliographiques :

Histol Histopathol. 2004 Apr;19(2):401-11. *Erratum in: Histol Histopathol.* 2004 Jul;19(3):1013

Amplification of CDK4, MDM2, SAS and GLI genes in leiomyosarcoma, alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma.

Ragazzini P, Gamberi G, Pazzaglia L, Serra M, Magagnoli G, Ponticelli F, Ferrari C, Ghinelli C, Alberghini M, Bertoni F, Picci P, Benassi MS.

Mol Biol Rep. 2003 Dec;30(4):207-13.

Early overexpression of Cdk4 and possible role of KRF and c-myc in chewing tobacco mediated oral cancer development.

Mishra R, Das BR.

Hepatology. 2003 Mar;37(3):534-43.

Cyclins and cyclin-dependent kinases: comparative study of hepatocellular carcinoma versus cirrhosis.

Masaki T, Shiratori Y, Rengifo W, Igarashi K, Yamagata M, Kurokohchi K, Uchida N, Miyauchi Y, Yoshiji H, Watanabe S, Omata M, Kuriyama S.

Exp Mol Pathol. 2002 Dec;73(3):198-208.

MDM2 and CDK4 expression in carcinosarcoma of the esophagus: comparison with squamous cell carcinoma and review of the literature.

Nikitakis NG, Drachenberg CB, Papadimitriou JC.

Melanoma Res. 2002 Feb;12(1):51-5.

Rarity of CDK4 germline mutations in familial melanoma.

Goldstein AM, Chidambaram A, Halpern A, Holly EA, Guerry IV D, Sagebiel R, Elder DE, Tucker MA.

15. CDKN1A : Inhibiteur de kinase dépendante de cycline 1A

Nom anglais : Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21, Cip1)

Commentaire base de données Gene : ce gène code pour un puissant inhibiteur de kinase dépendante de cycline. La protéine codée se lie aux complexes cycline-CDK2 ou -CDK4 et les inhibe, jouant ainsi le rôle d'un régulateur de la progression du cycle cellulaire en phase G1. L'expression de ce gène est étroitement contrôlée par la protéine suppresseur de tumeur p53, et rend compte de l'arrêt du cycle cellulaire en G1 provoqué par p53 en réponse à de nombreuses situations de stress. Cette protéine peut interagir avec l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire (PCNA), un facteur accessoire d'ADN polymérase, et joue un rôle de régulation en phase S de réplication d'ADN et de réparation de dommages à l'ADN. Il a été rapporté que cette protéine était spécifiquement clivée par les caspases CASP3-like, ce qui mène ainsi à une activation spectaculaire de CDK2 et peut intervenir

dans l'exécution de l'apoptose suite à l'activation des caspases. Deux variants d'épissage alternatif, lesquels codent pour une protéine identique, ont été trouvés.

Fonction : puissant régulateur du cycle cellulaire en phase G1. Son action est contrôlée par p53, qui bloque le cycle cellulaire en G1 en réponse à des dommages de l'ADN ou autres stress. Durant le développement embryonnaire, cette protéine contrôle la différenciation des muscles, du squelette, des alvéoles pulmonaires.

Effets : l'inhibition de ce gène facilite l'apoptose. Chez l'adulte, l'inhibition de ce gène peut donc favoriser l'apparition de différents cancers. Chez l'embryon, elle peut provoquer des malformations, en particulier musculaires ou pulmonaires.

Références bibliographiques :

Clin Cancer Res. 2004 Aug 1;10(15):5168-77.

Cyclin D1, p53, and p21Waf1/Cip1 expression is predictive of poor clinical outcome in serous epithelial ovarian cancer.

Bali A, O'Brien PM, Edwards LS, Sutherland RL, Hacker NF, Henshall SM.

Anticancer Res. 2004 Sep-Oct;24(5B):3225-31.

P21WAF1/CIP1 protein and tongue cancer prognosis.

Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Martinez JA, Gil-Montoya JA, Esteban F, Gonzalez-Moles S, Bravo-Perez M, Bascones A.

Int J Colorectal Dis. 2004 Jul;19(4):325-33. Epub 2004 Apr 2.

Immunohistochemical expression of cyclin D1, cyclin E, p21/waf1 and p27/kip1 in inflammatory bowel disease: correlation with other cell-cycle-related proteins (Rb, p53, ki-67 and PCNA) and clinicopathological features.

Ioachim EE, Katsanos KH, Michael MC, Tsianos EV, Agnantis NJ.

Bone. 2004 Jan;34(1):26-36.

Overexpression of FGFR3, Stat1, Stat5 and p21Cip1 correlates with phenotypic severity and defective chondrocyte differentiation in FGFR3-related chondrodysplasias.

Legeai-Mallet L, Benoist-Lasselin C, Munnich A, Bonaventure J.

Aging Cell. 2003 Dec;2(6):295-304.

Real-time imaging of transcriptional activation in live cells reveals rapid up-regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor gene CDKN1A in replicative cellular senescence.

Herbig U, Wei W, Dutriaux A, Jobling WA, Sedivy JM.

World J Gastroenterol. 2004 Apr 15;10(8):1125-31.

Expression of p21(WAF1) and p53 and polymorphism of p21(WAF1) gene in gastric carcinoma.

Xie HL, Su Q, He XS, Liang XQ, Zhou JG, Song Y, Li YQ.

Urol Oncol. 2002 Mar-Apr;7(2):63-6.

p21 gene codon 31 polymorphism is associated with bladder cancer.

Chen WC, Wu HC, Hsu CD, Chen HY, Tsai FJ.

16. CREB1 : cAMP responsive element binding protein 1

Nom anglais : cAMP responsive element binding protein 1

Commentaire base de données Gene : ce gène code pour un facteur de transcription membre de la famille des leucine zipper family of DNA binding proteins. Cette protéine se lie, en tant qu'homodimère, à l'élément de réponse cAMP, un palindrome octamérique. La protéine est phosphorylée par plusieurs kinases et induit la transcription de gènes en réponse à la stimulation hormonale de la voie cAMP. L'épissage alternatif de ce gène donne lieu à deux transcrits qui codent pour différentes isoformes.

Fonction : induit l'expression de gènes en réponse aux stimulations hormonales de la voie cAMP. Assure la survie des neurones, en inhibant leur suicide. Intervient dans l'inflammation de type arthrite rhumatoïde. Intervient dans la spermatogénèse.

Effets : l'inhibition de ce gène peut favoriser l'apparition de difficultés motrices, de maladies inflammatoires, mais aussi une diminution de la fertilité (surtout masculine). Des niveaux très bas d'expression de ce gène ont été constatés *post-mortem* dans le cerveau de personnes ayant commis un suicide. Des niveaux bas d'expression de ce gène ont aussi été constatés dans certains cancers.

Références bibliographiques :

Urol Oncol. 2002 Mar-Apr;7(2):63-6.

p21 gene codon 31 polymorphism is associated with bladder cancer.

Chen WC, Wu HC, Hsu CD, Chen HY, Tsai FJ.

Exp Mol Med. 2003 Oct 31;35(5):365-70.

Chronic activation of CREB and p90RSK in human epileptic hippocampus.

Park SA, Kim TS, Choi KS, Park HJ, Heo K, Lee BI.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Apr;24(4):697-702. Epub 2004 Feb 12.

Involvement of neuron-derived orphan receptor-1 (NOR-1) in LDL-induced mitogenic stimulus in vascular smooth muscle cells: role of CREB.

Rius J, Martinez-Gonzalez J, Crespo J, Badimon L.

Arthritis Rheum. 2004 Apr;50(4):1132-45.

Cyclooxygenase 2-derived prostaglandin E2 production by corticotropin-releasing hormone contributes to the activated cAMP response element binding protein content in rheumatoid arthritis synovial tissue.

McEvoy AN, Bresnihan B, FitzGerald O, Murphy EP.

Mol Psychiatry. 2003 Jun;8(6):611-8.

Sequence variations in CREB1 cosegregate with depressive disorders in women.

Zubenko GS, Hughes HB 3rd, Stiffler JS, Brechbiel A, Zubenko WN, Maher BS, Marazita ML.

Eur J Endocrinol. 2003 May;148(5):579-86.

Expression of cAMP response element-binding protein and sodium iodide symporter in benign non-functioning and malignant thyroid tumours.

Luciani P, Buci L, Conforti B, Tonacchera M, Agretti P, Elisei R, Vivaldi A, Cioppi F, Biliotti G, Manca G, Vitti P, Serio M, Peri A.

FEBS Lett. 2002 Sep 11;527(1-3):109-13.

Human gastrin-releasing peptide receptor mediates sustained CREB phosphorylation and transactivation in HuTu 80 duodenal cancer cells.

Qu X, Xiao D, Weber HC.

Mol Cell Endocrinol. 2002 Feb 22;187(1-2):115-24.

The expanding family of CREB/CREM transcription factors that are involved with spermatogenesis.
Don J, Stelzer G.

17. **CTSB** : **Cathepsine B**

Nom anglais : Cathepsin B

Commentaire base de données Gene : la protéine codée par ce gène est une cystéine protéinase lysosomale composée d'un dimère de chaînes lourde et légère liées par un pont disulfide, toutes deux produites à partir d'un précurseur unique. Elle est aussi connue en tant que sécrétase de protéine précurseur d'amyloïde et joue un rôle dans le traitement protéolytique de la protéine précurseur d'amyloïde (*amyloid precursor protein*, APP). Il a été suggéré qu'un traitement protéolytique incomplet d'APP serait un facteur causal de la maladie d'Alzheimer, la cause la plus courante de démence. La surexpression de la protéine codée, laquelle est membre de la famille de peptidases C1, a été associée à l'adénocarcinome oesophagien et d'autres tumeurs. Au moins cinq transcrits variants codant pour la même protéine ont été observés pour ce gène.

Fonction : protéinase qui dégrade le précurseur de la protéine amyloïde.

Effets : l'inhibition de ce gène peut résulter dans l'accumulation de protéine amyloïde, laquelle favoriserait l'apparition de la maladie d'Alzheimer. La stimulation de ce gène a été associée à l'adénocarcinome oesophagien et d'autres tumeurs.

Références bibliographiques :

Biol Chem. 2003 Jun;384(6):845-54. Review

Molecular regulation of human cathepsin B: implication in pathologies.

Yan S, Sloane BF.

Virology. 2004 Mar 15;320(2):301-12.

Simultaneous human papilloma virus type 16 E7 and cdk inhibitor p21 expression induces apoptosis and cathepsin B activation.

Kaznelson DW, Bruun S, Monrad A, Gjerlov S, Birk J, Ropke C, Norrild B.

Cancer Res. 2004 Jan 1;64(1):27-30.

Cathepsin B mediates caspase-independent cell death induced by microtubule stabilizing agents in non-small cell lung cancer cells.

Broker LE, Huisman C, Span SW, Rodriguez JA, Kruyt FA, Giaccone G.

Clin Chim Acta. 2003 Mar;329(1-2):53-60.

Cathepsin B and H activities and cystatin C concentrations in cerebrospinal fluid from patients with leptomeningeal metastasis.

Nagai A, Terashima M, Harada T, Shimode K, Takeuchi H, Murakawa Y, Nagasaki M, Nakano A, Kobayashi S.

Biol Chem. 2002 Jul-Aug;383 (7-8):1297-303.

Determination of cathepsin B expression may offer additional prognostic information for ovarian cancer patients.

Scorilas A, Fotiou S, Tsiambas E, Yotis J, Kotsiandri F, Sameni M, Sloane BF, Talieri M.

18. CTSD : Cathepsine D

Nom anglais : Cathepsine D

Commentaire base de données Gene : la protéine codée par ce gène est une aspartyl protéase lysosomale composée d'un dimère de chaînes lourde et légère, toutes deux produites à partir d'un précurseur unique. Cette protéinase, membre de la famille de peptidases C1, a une spécificité similaire à celle de la pepsine A, quoique plus étroite. La transcription de ce gène est initiée à partir de plusieurs sites, dont un qui est aussi un site de départ pour un transcrit régulé par les oestrogènes. Des mutations de ce gène sont impliquées dans la pathogenèse de plusieurs maladies, dont le cancer du sein et, vraisemblablement, la maladie d'Alzheimer.

Fonction : impliquée dans la différenciation cellulaire et l'apoptose.

Effets : la stimulation de ce gène peut favoriser la prolifération cellulaire et la dissémination locale des cellules, c'est-à-dire, les phases précoces de différents cancers. Elle peut aussi induire la croissance de tumeurs en agissant sur les cellules endothéliales (vascularisation de la tumeur). L'inhibition de ce gène a aussi été constatée dans certaines tumeurs.

Références bibliographiques :

Int J Oncol. 2004 Mar;24(3):473-85.

Cathepsin D protein levels in colorectal tumors: divergent expression patterns suggest complex regulation and function.

Iacobuzio-Donahue C, Shuja S, Cai J, Peng P, Willett J, Murnane MJ.

Clin Exp Metastasis. 2004;21(2):91-106. Review.

Cathepsin D expression levels in nongynecological solid tumors: clinical and therapeutic implications.

Leto G, Tumminello FM, Crescimanno M, Flandina C, Gebbia N.

Exp Cell Res. 2002 Jul 15;277(2):210-9.

Procathepsin D interacts with prosaposin in cancer cells but its internalization is not mediated by LDL receptor-related protein.

Laurent-Matha V, Lucas A, Huttler S, Sandhoff K, Garcia M, Rochefort H.

Endocrinology. 2003 Dec;144(12):5322-8. Epub 2003 Sep 11.

Cyclooxygenase-2 overexpression inhibits cathepsin D-mediated cleavage of plasminogen to the potent antiangiogenic factor angiostatin.

Perchick GB, Jabbour HN.

Am J Pathol. 2003 Apr;162(4):1183-90.

Cathepsin D specifically cleaves the chemokines macrophage inflammatory protein-1 alpha, macrophage inflammatory protein-1 beta, and SLC that are expressed in human breast cancer.

Wolf M, Clark-Lewis I, Buri C, Langen H, Lis M, Mazzucchelli L.

Med Sci Monit. 2002 May;8(5):BR184-6.

Immunohistochemical investigations of cathepsin D activity in the structures of cholesteatoma.
Chodynicky S, Chyczewski L, Olszewska E.

19. CYP19A1 : Aromatase

Nom anglais : Cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1

Commentaire base de données Gene : ce gène code pour un membre de la superfamille d'enzymes des cytochromes P450. Ces enzymes sont des monooxygénases qui catalysent plusieurs réactions impliquées dans le métabolisme des substances chimiques et la synthèse du cholestérol, des stéroïdes et autres lipides. Cette protéine est localisée dans le réticulum endoplasmique et catalyse la dernière étape de la biosynthèse d'oestrogènes, trois hydroxylations successives de l'anneau A des androgènes. Des mutations de ce gène peuvent induire aussi bien une augmentation qu'une diminution de l'activité de l'aromatase ; les phénotypes associés suggèrent que les oestrogènes sont à la fois des hormones stéroïdes sexuelles et des acteurs de la croissance et de la différenciation. Le gène donne lieu à deux variants transcrits.

Fonction : cette enzyme catalyse la dernière étape de la synthèse d'oestrogènes. Elle joue un rôle dans le développement, la fonction de reproduction, le métabolisme lipidique.

Effets : une inhibition de ce gène pourrait mener à certains cancers (sein, utérus, testicules) mais aussi à une diminution de la densité osseuse après la ménopause et augmenter, donc, le risque de fractures, également chez les hommes âgés. Une faible expression de ce gène a aussi été associée à des troubles du développement sexuel et à des troubles de la croissance.

Références bibliographiques :

Neurosci Lett. 2004 Sep 30;368(3):279-84.

Aromatase, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis, is expressed by human and rat glioblastomas.

Yague JG, Lavaque E, Carretero J, Azcoitia I, Garcia-Segura LM.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Aug;13(8):1407-11.

The CYP19 gene codon 39 Trp/Arg polymorphism increases breast cancer risk in subsets of premenopausal Japanese.

Hirose K, Matsuo K, Toyama T, Iwata H, Hamajima N, Tajima K.

Semin Reprod Med. 2004 Feb;22(1):45-50. Review.

Aromatase and endometriosis.

Bulun SE, Fang Z, Imir G, Gurates B, Tamura M, Yilmaz B, Langoi D, Amin S, Yang S, Deb S.

J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89(6):2803-10.

A polymorphic CYP19 TTTA repeat influences aromatase activity and estrogen levels in elderly men: effects on bone metabolism.

Gennari L, Masi L, Merlotti D, Picariello L, Falchetti A, Tanini A, Mavilia C, Del Monte F, Gonnelli S, Lucani B, Gennari C, Brandi ML.

J Clin Endocrinol Metab. 2004 May;89(5):2434-41.

Local aromatase expression in human prostate is altered in malignancy.

Ellem SJ, Schmitt JF, Pedersen JS, Frydenberg M, Risbridger GP.

J Steroid Biochem Mol Biol. 2001 Dec;79(1-5):19-25. Review.

Role of aromatase in endometrial disease.

Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Zhou J, Sebastian S.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Mar 19;99(6):4055-60.

Testosterone attenuates expression of vascular cell adhesion molecule-1 by conversion to estradiol by aromatase in endothelial cells: implications in atherosclerosis.

Mukherjee TK, Dinh H, Chaudhuri G, Nathan L.

J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2000 Jul;5(3):251-8. Review.

Biology of aromatase in the mammary gland.

Simpson ER.

20. DRD2 : Récepteur à la dopamine D2

Nom anglais : Dopamine receptor D2

Commentaire base de données Gene : ce gène code pour le sous-type D2 du récepteur à la dopamine. Ce récepteur couplé à la protéine G inhibe l'activité adénylyl cyclase. Une mutation **missense** de ce gène cause la dystonie myoclonique ; d'autres mutations ont été associées à la schizophrénie. L'épissage alternatif de ce gène donne lieu à deux transcrits codant pour différentes isoformes. Un troisième variant a été décrit mais il n'a pas été déterminé si cette forme est normale ou due à un épissage aberrant.

Fonction : intervient dans la communication neuronale. Joue un rôle dans la régulation de l'appétit et de l'hormone de croissance. Des mutations de ce gène ont été associées à la schizophrénie, l'alcoolisme, ou à la dystonie myoclonique (contractions musculaires brèves).

Effets : l'inhibition de ce gène peut favoriser l'apparition de troubles du comportement (addictions), de difficultés cognitives, de troubles moteurs.

Références bibliographiques :

Neurotox Res. 2004;6(5):373-7.

IDRD2 TaqIA polymorphism is associated with urinary homovanillic acid levels in a sample of Spanish male alcoholic patients.

Ponce G, Hoenicka J, Rodriguez-Jimenez R, Gozalo A, Jimenez M, Monasor R, Aragues M, Rubio G, Jimenez-Arriero MA, Ramos JA, Palomo T.

Pharmacogenomics J. 2004;4(2):102-9.

Stress-induced cigarette craving: effects of the DRD2 TaqI RFLP and SLC6A3 VNTR polymorphisms.

Erblich J, Lerman C, Self DW, Diaz GA, Bovbjerg DH.

J Clin Endocrinol Metab. 2004 May;89(5):2452-62.

Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors.

Pivonello R, Ferone D, de Herder WW, Kros JM, De Caro ML, Arvigo M, Annunziato L, Lombardi G, Colao A, Hofland LJ, Lamberts SW.

Mol Psychiatry. 2004 Mar;9(3):293-8.

Association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and functional polymorphisms of the dopamine D(2) receptor gene.

Kishida I, Kawanishi C, Furuno T, Kato D, Ishigami T, Kosaka K.

J Neurol Sci. 2004 Apr 15;219(1-2):55-61.

Increased prefrontal D2 protein in Tourette syndrome: a postmortem analysis of frontal cortex and striatum.

Minzer K, Lee O, Hong JJ, Singer HS.

Neuroimage. 2003 May;19(1):145-55.

Dopamine receptors and transporters in the brain reward circuits of type 1 and 2 alcoholics measured with human whole hemisphere autoradiography.

Tupala E, Hall H, Mantere T, Rasanen P, Sarkioja T, Tiihonen J.

Mol Psychiatry. 2002;7(9):1002-5.

Association and linkage disequilibrium between a functional polymorphism of the dopamine-2 receptor gene and schizophrenia in a genetically homogeneous Portuguese population.

Schindler KM, Pato MT, Dourado A, Macedo A, Azevedo MH, Kennedy JL, Pato CN.

21. EGF : Facteur de croissance de l'épiderme

Nom anglais : Epidermal growth factor

Commentaire base de données Gene : ce facteur de croissance a un puissant effet sur la différenciation de cellules spécifiques *in vivo* et il est aussi un puissant agent mitotique pour une variété de cellules d'origine ectodermique ou mésodermique en culture. Le précurseur de ce facteur de croissance existerait en tant que molécule liée à la membrane, molécule clivée par protéolyse pour générer l'hormone peptidique de 53 acides aminés qui stimule la division cellulaire.

Fonction : stimule la multiplication et la différenciation des cellules ectodermiques et mésodermiques.

Effets : une perturbation de l'expression de ce gène peut induire des retards de croissance.

Références bibliographiques :

- Clin Perinatol.* 2004 Mar;31(1):183-92. Review.
Epidermal growth factor and necrotizing enterocolitis.
 Dvorak B.
- Am J Physiol Cell Physiol.* 2003 Oct;285(4):C977-93. Epub 2003 Jun 4.
Key role of PLC-gamma in EGF protection of epithelial barrier against iNOS upregulation and F-actin nitration and disassembly.
 Banan A, Zhang LJ, Shaikh M, Fields JZ, Farhadi A, Keshavarzian A.
- Oncogene.* 2003 Jul 24;22(30):4745-51.
Inhibition of the antiproliferative effect of TGFbeta by EGF in primary human ovarian cancer cells.
 Dunfield LD, Nachtigal MW.
- Asian J Androl.* 2002 Dec;4(4):255-8.
Clinical significance of EGF and EGFR expression changes in cryptorchid boys.
 Yang GS, Lu RK, Chen ZD.
- Radiat Res.* 2003 Apr;159(4):439-52.
Epidermal growth factor and ionizing radiation up-regulate the DNA repair genes XRCC1 and ERCC1 in DU145 and LNCaP prostate carcinoma through MAPK signaling.
 Yacoub A, McKinstry R, Hinman D, Chung T, Dent P, Hagan MP.
- Mol Psychiatry.* 2002;7(7):673-82.
Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients.
 Futamura T, Toyooka K, Iritani S, Niizato K, Nakamura R, Tsuchiya K, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H.
- J Pediatr Surg* 2003 Nov;38(11):1656-60.
The expression of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta1 in the stenotic tissue of congenital pelvi-ureteric junction obstruction in children.
 Yang Y, Zhou X, Gao H, Ji SJ, Wang C.
- Diabetes Obes Metab.* 2001 Dec;3(6):457-62.
Insulin-like growth factor I, epidermal growth factor and transforming growth factor beta expression and their association with intrauterine fetal growth retardation, such as development during human pregnancy.
 Hernandez-Valencia M, Zarate A, Ochoa R, Fonseca ME, Amato D, De Jesus Ortiz M.

22. **EPHX1** : Epoxide hydrolase 1

Nom anglais : Epoxide hydrolase

Commentaire base de données Gene : l'epoxide hydrolase joue un rôle important aussi bien dans l'activation que dans la détoxification de produits chimiques exogènes comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques.

Fonction : cette protéine exprimée dans le foie participe à la détoxification de produits chimiques, en particulier, les polycarbures aromatiques polycycliques.

Effets : des mutations de ce gène ont été associées à différents cancers. Lorsque ce gène est inhibé, les produits chimiques susceptibles d'être dégradés par cette enzyme demeurent intacts et peuvent ainsi causer des dommages.

Références bibliographiques :

- Cancer Detect Prev.* 2003;27(2):139-46.
Associations between genetic polymorphisms of Phase I and II metabolizing enzymes, p53 and susceptibility to esophageal adenocarcinoma.
 Casson AG, Zheng Z, Chiasson D, MacDonald K, Riddell DC, Guernsey JR, Guernsey DL, McLaughlin J.
- Br J Cancer.* 2003 Aug 18;89(4):702-6.
Association of microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and lung cancer risk.
 Gsur A, Zidek T, Schnattinger K, Feik E, Haidinger G, Hollaus P, Mohn-Staudner A, Armbruster C, Madersbacher S, Schatzl G, Trieb K, Vutuc C, Micksche M.
- Int J Mol Med.* 2003 Mar;11(3):321-9.

Genetic susceptibility for emphysematous changes of the lung in Japanese.
Budhi A, Hiyama K, Isobe T, Oshima Y, Hara H, Maeda H, Kohno N.
Environ Mol Mutagen. 2003;41(1):69-76.

Polymorphisms for chemical metabolizing genes and risk for cervical neoplasia.
Sierra-Torres CH, Au WW, Arrastia CD, Cajas-Salazar N, Robazetti SC, Payne DA, Tying SK.
Eur J Hum Genet. 2002 Sep;10(9):569-73.

Two exonic single nucleotide polymorphisms in the microsomal epoxide hydrolase gene are jointly associated with preeclampsia.
Laasanen J, Romppanen EL, Hiltunen M, Helisalmi S, Mannermaa A, Punnonen K, Heinonen S.
Hepatology. 2002 Jul;36(1):195-201.

Polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase gene and severity of HCV-related liver disease.
Sonzogni L, Silvestri L, De Silvestri A, Gritti C, Foti L, Zavaglia C, Bottelli R, Mondelli MU, Civardi E, Silini EM.

Pharmacogenetics. 2001 Nov;11(8):703-8.

Genetic polymorphisms of microsomal and soluble epoxide hydrolase and the risk of Parkinson's disease.
Farin FM, Janssen P, Quigley S, Abbott D, Hassett C, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, Longstreth WT Jr, Omiecinski CJ, Checkoway H.

23. ERN1 : Signal réticulum endoplasmique à noyau 1

Nom anglais : Endoplasmic reticulum to nucleus signalling 1

Commentaire base de données Gene : la protéine codée par ce gène est un homologue humain du produit du gène Ire1 de la levure. Cette protéine possède une activité kinase intrinsèque et une activité endoribonucléase et joue un rôle important dans la modification de l'expression des gènes en réponse à des signaux de stress ayant leur origine dans le réticulum endoplasmique. Deux transcrits d'épissage alternatif codant différentes isoformes ont été trouvés pour ce gène.

Fonction : cette protéine de stress exprimée surtout dans le foie et les muscles contrôle l'expression de divers gènes, en réponse à un dommage.

Effets : une stimulation de ce gène signale que la cellule a subi des dommages et tente de les réparer.

Références bibliographiques :

Neurochem Int. 2004 Oct;45(5):765-72

JAB1 participates in unfolded protein responses by association and dissociation with IRE1.

Oono K, Yoneda T, Manabe T, Yamagishi S, Matsuda S, Hitomi J, Miyata S, Mizuno T, Imaizumi K, Katayama T, Tohyama M.

24. ESR1 : Récepteur aux oestrogènes 1

Nom anglais : Estrogen receptor 1

Commentaire base de données Gene : le récepteur aux oestrogènes est un facteur de transcription activé par son ligand, composé de plusieurs domaines importants pour la liaison avec l'hormone, la liaison avec l'ADN et l'activation de la transcription. L'épissage alternatif donne lieu à plusieurs transcrits, qui diffèrent surtout dans leur région 5' non traduite. Les récepteurs traduits montrent moins de variabilité.

Fonction : contrôle l'expression de différents gènes impliqués dans la réponse aux oestrogènes et peut être inhibé par BRCA1 ; joue un rôle dans la densité osseuse.

Effets : la perturbation de l'expression de ce gène peut mener à certaines tumeurs, en particulier, le cancer du sein ou des ovaires. Une inhibition pourrait aussi favoriser l'ostéoporose.

Références bibliographiques :

Histopathology. 2005 Feb;46(2):153-7

Expression of oestrogen receptor and loss of E-cadherin are diagnostic for gastric metastasis of breast carcinoma.

van Velthuysen ML, Taal BG, van der Hoeven JJ, Peterse JL.

J Bone Miner Res. 2004 Nov;19(11):1758-65. Epub 2004 Sep 20.

- Association between exercise and pubertal BMD is modulated by estrogen receptor alpha genotype.*
Suuriniemi M, Mahonen A, Kovanen V, Alen M, Lyytikainen A, Wang Q, Kroger H, Cheng S.
J Dermatol Sci. 2004 Sep;35(3):181-6.
- Association of estrogen receptor 1 intron 1 C/T polymorphism in Korean vitiligo patients.*
Jin SY, Park HH, Li GZ, Lee HJ, Hong MS, Park HJ, Park HK, Seo JC, Yim SV, Chung JH, Lee MH.
Biol Psychiatry. 2004 Dec 1;56(11):844-52.
- Reduced glucocorticoid and estrogen receptor alpha messenger ribonucleic acid levels in the amygdala of patients with major mental illness.*
Perlman WR, Webster MJ, Kleinman JE, Weickert CS.
Gynecol Oncol. 2004 Dec;95(3):637-45.
- Overexpression of estrogen receptor-alpha in the endometrial carcinoma cell line Ishikawa: inhibition of growth and angiogenic factors.*
Ali SH, O'Donnell AL, Mohamed S, Mousa S, Dandona P.
JAMA. 2004 Nov 3;292(17):2105-14.
- Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes.*
Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST, Brandi ML, Grinberg D, Karassa FB, Langdahl B, van Meurs JB, Mosekilde L, Scollen S, Albagha OM, Bustamante M, Carey AH, Dunning AM, Enjuanes A, van Leeuwen JP, Mavilia C, Masi L, McGuigan FE, Nogues X, Pols HA, Reid DM, Schuit SC, Sherlock RE, Uitterlinden AG; GENOMOS Study.
Hepatology. 2004 Aug;40(2):318-26.
- Association of estrogen receptor alpha polymorphisms with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection.*
Deng G, Zhou G, Zhai Y, Li S, Li X, Li Y, Zhang R, Yao Z, Shen Y, Qiang B, Wang Y, He F.
Neurogenetics. 2004 Jun;5(2):129-33. Epub 2004 May 7.
- The estrogen receptor 1 G594A polymorphism is associated with migraine susceptibility in two independent case/control groups.*
Colson NJ, Lea RA, Quinlan S, MacMillan J, Griffiths LR.
J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2000 Jul;5(3):271-81. Review
- Estrogen receptor alpha in human breast cancer: occurrence and significance.*
Ali S, Coombes RC.

25. **FOS** : Virus oncogène de souris, ostéosarcome

Nom anglais : v-fos FBJ murine osteosarcoma viral oncogene

Commentaire base de données Gene : la famille de gènes Fos est composée de 4 membres : FOS, FOSB, FOSL1 et FOSL2. Ces gènes codent pour des protéines *leucine zipper*, lesquelles peuvent former des dimères avec des protéines de la famille JUN, formant ainsi le complexe facteur de transcription AP-1. Sous cette forme, les protéines FOS sont impliquées dans la régulation de la prolifération, la différenciation et la transformation cellulaires. Dans certains cas, l'expression du gène FOS a aussi été associée à la mort cellulaire apoptotique.

Fonction : cette protéine exprimée dans le système nerveux central et surtout pendant la période foetale régule la prolifération et la différenciation cellulaires ; pourrait aussi induire l'apoptose ; intervient dans la survie et l'excitabilité des cellules nerveuses.

Effets : la stimulation de ce gène a été observée dans plusieurs cancers (oesophage, thyroïde).

Références bibliographiques :

World J Gastroenterol. 2004 Feb 15;10(4):476-80.

Expression of Egr-1, c-fos and cyclin D1 in esophageal cancer and its precursors: An immunohistochemical and in situ hybridization study.

Wu MY, Zhuang CX, Yang HX, Liang YR.

Neoplasma. 2003;50(1):26-30.

P53 and C-FOS overexpression in patients with thyroid cancer: an immunohistochemical study.

Kataki A, Sotirianakos S, Memos N, Karayiannis M, Messaris E, Leandros E, Manouras A, Androulakis G.

Biochem Biophys Res Commun. 2003 Apr 25;304(1):143-7.

p21waf1/cip1 is down-regulated in conjunction with up-regulation of c-Fos in the lymphocytes of rheumatoid arthritis patients.

Hikasa M, Yamamoto E, Kawasaki H, Komai K, Shiozawa K, Hashiramoto A, Miura Y, Shiozawa S. *J Dent Res.* 2002 Aug;81(8):525-30.

Gene expression profiling of ameloblastoma and human tooth germ by means of a cDNA microarray.

Heikinheimo K, Jee KJ, Niini T, Aalto Y, Happonen RP, Leivo I, Knuutila S.

Clin Hemorheol Microcirc. 2002;26(2):117-23.

Effects of fluid shear stress on expression of proto-oncogenes c-fos and c-myc in cultured human umbilical vein endothelial cells.

Li C, Zeng Y, Hu J, Yu H.

26. GADD45A : Facteur d'arrêt de croissance, inductible par des dommages à l'ADN, alpha

Nom anglais : Growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha

Commentaire base de données Gene : ce gène est un membre d'un groupe de gènes dont les niveaux de transcription sont augmentés à la suite de situations stressantes d'arrêt de croissance et d'exposition à des agents capables d'endommager l'ADN. La protéine codée par ce gène répond au stress environnemental en intervenant dans l'activation de la voie p38/JNK par l'intermédiaire de la kinase MTK1/MEKK4. La transcription de ce gène suite à un dommage à l'ADN est induite par des mécanismes aussi bien dépendants qu'indépendants de p53.

Fonction : répond au stress environnemental et aux dommages à l'ADN en inhibant la croissance cellulaire et peut déclencher l'apoptose. Ce gène est exprimé avec CDKN1A sous l'effet de radiations ionisantes. Stimule les mécanismes de réparation de l'ADN.

Effets : l'inhibition de ce gène favorise la croissance tumorale (ovaires, mélanome, pancréas)

Références bibliographiques :

Radiat Res. 2002 Apr;157(4):478-82.

Early induction of CDKN1A (p21) and GADD45 mRNA by a low dose of ionizing radiation is due to their dose-dependent post-transcriptional regulation.

Daino K, Ichimura S, Neno M.

Anticancer Res. 2004 Nov-Dec;24(6):3955-60.

Checkpoint effectors CDKN1A and Gadd45 correlate with oxidative DNA damage in human prostate carcinoma.

Giovannini C, Chieco P, Bertaccini A, Gramantieri L, Lacchini M, Martorana G.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Sep 14;101(37):13618-23. Epub 2004 Sep 7. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Oct 19;101(42):15271. Zhou, Jin-Rhong [corrected to Zhou, Jin-Rong].

NF-kappa B-mediated repression of growth arrest- and DNA-damage-inducible proteins 45alpha and gamma is essential for cancer cell survival.

Zerbini LF, Wang Y, Czibere A, Correa RG, Cho JY, Ijiri K, Wei W, Joseph M, Gu X, Grall F, Goldring MB, Zhou JR, Libermann TA.

J Biol Chem. 2003 Nov 28;278(48):48030-40. Epub 2003 Sep 23.

G2/M arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in ovarian cancer cells mediated through the induction of GADD45 via an exonic enhancer.

Jiang F, Li P, Fornace AJ Jr, Nicosia SV, Bai W.

Histol Histopathol. 2002;17(3):805-11.

GADD153 is an independent prognostic factor in melanoma: immunohistochemical and molecular genetic analysis.

Korabiowska M, Cordon-Cardo C, Betke H, Schlott T, Kotthaus M, Stachura J, Brinck U.

Clin Cancer Res. 2002 Aug;8(8):2475-9. Review. No abstract available.

Gadd45a: an elusive yet attractive candidate gene in pancreatic cancer.
Hildesheim J, Fornace AJ Jr.

27. GPX1 : Glutathion peroxydase 1

Nom anglais : Glutathione peroxidase 1

Commentaire base de données Gene : ce gène code pour un membre de la famille des glutathion peroxydases. La glutathion peroxydase intervient dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène ; c'est l'une des plus importantes enzymes antioxydantes chez les humains. Il a été rapporté que la protéine codée par ce gène protège de l'apoptose induite par CD-95 dans les cellules de cancer du sein en culture et inhibe la 5-lipoxygénase dans des cellules sanguines. Sa surexpression retarde la croissance des cellules endothéliales et augmente la résistance aux agressions toxiques. Cette protéine est l'une des rares protéines des vertébrés supérieurs connues pour contenir de la sélénocystéine, laquelle se trouve sur le site actif de la glutathion peroxydase et est codée par le codon stop TGA. De plus, cette protéine est caractérisée par un polymorphisme polyalanine dans la région N terminale, qui comporte trois allèles avec 5, 6 ou 7 répétitions alanine (ALA) dans cette séquence. L'allèle avec 5 répétitions ALA est significativement associé au risque de cancer du sein. Deux transcrits d'épissage alternatif codant pour des isoformes distinctes ont été trouvés pour ce gène.

Fonction : c'est l'un des agents antioxydants les plus importants chez l'homme. Elle élimine les radicaux libres, qui favorisent de nombreuses pathologies. Par leur pouvoir de provoquer des mutations de l'ADN, les radicaux libres peuvent induire des cancers. Ils peuvent aussi induire des inflammations ou des atteintes au tissu collagène qui soutient les organes. Ils attaquent aussi les membranes riches en lipides, les cellules nerveuses y sont donc très sensibles.

Effets : une inhibition de ce gène peut donc favoriser beaucoup de pathologies différentes qui se manifesteront ou non selon d'autres facteurs allant dans le même sens ou l'état général de santé de la personne.

Références bibliographiques :

Xenotransplantation. 2004 Jan;11(1):53-9.

Enhanced expression of glutathione peroxidase protects islet beta cells from hypoxia-reoxygenation.

Lepore DA, Shinkel TA, Fiscaro N, Mysore TB, Johnson LE, d'Apice AJ, Cowan PJ.

J Urol. 2004 Aug;172(2):728-32.

Increased risk of bladder cancer associated with a glutathione peroxidase 1 codon 198 variant.

Ichimura Y, Habuchi T, Tsuchiya N, Wang L, Oyama C, Sato K, Nishiyama H, Ogawa O, Kato T.

Bull Exp Biol Med. 2002 Jun;133(6):606-8.

Activity of glutathione-metabolizing and antioxidant enzymes in malignant and benign tumors of human lungs.

Korotkina RN, Matskevich GN, Devlikanova AS, Vishnevskii AA, Kunitsyn AG, Karelin AA.

Cancer Res. 2003 Jun 15;63(12):3347-51.

Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium.

Hu YJ, Diamond AM.

28. GSS : Glutathion synthétase

Nom anglais : Glutathione synthetase

Commentaire base de données Gene : le glutathion est important pour diverses fonctions biologiques, dont la protection des cellules contre les dommages oxydatifs des radicaux libres, la détoxification des xénobiotiques ou le transport membranaire. La protéine codée par ce gène agit en tant qu'homodimère pour catalyser la seconde étape de la biosynthèse du glutathion, c'est-à-dire, la conversion ATP dépendante de gamma-L-glutamyl-L-cystéine en glutathion. Les défauts de ce gène sont la cause de la déficience en glutathion synthétase.

Fonction : cette enzyme assure aussi la protection contre les radicaux libres, la détoxification des substances chimiques, le transport membranaire.

Effets : en permettant la persistance dans l'organisme de radicaux libres ou de diverses substances chimiques, l'inhibition de ce gène permettra que se manifestent les effets délétères de ces substances. Une faible expression de ce gène a été associée à une acidose tissulaire, de l'anémie et des dommages du système nerveux central.

Références bibliographiques :

Hum Genet. 2005 Apr;116(5):384-9. Epub 2005 Feb 17.

Genotype, enzyme activity, glutathione level, and clinical phenotype in patients with glutathione synthetase deficiency.

Njalsson R, Ristoff E, Carlsson K, Winkler A, Larsson A, Norgren S.

J Neurosci Res. 2004 Feb 15;75(4):508-15.

Increased transcription and activity of glutathione synthase in response to deficiencies in folate, vitamin E, and apolipoprotein E.

Tchantchou F, Graves M, Ashline D, Morin A, Pimenta A, Ortiz D, Rogers E, Shea TB.

29. GSTM3 : Glutathion S-transférase M3

Nom anglais : Glutathione S-transferase M3

Commentaire base de données Gene : les formes cytosolique et membranaire de la glutathion S-transférase sont codées par deux familles distinctes de supergènes. A ce jour, huit classes distinctes de glutathion S-transférase soluble cytoplasmique ont été identifiées chez les mammifères : alpha, kappa, mu, omega, pi, sigma, thêta et dzéta. Ce gène code pour une glutathion S-transférase qui appartient à la classe mu. La classe d'enzymes mu intervient dans la détoxification de composés électrophiles, dont des substances cancérigènes, des médicaments, des toxines de l'environnement et des produits du stress oxydatif, par conjugaison avec le glutathion. Les gènes codant la classe d'enzymes mu sont organisés en *cluster* sur le chromosome 1p13.3 et sont connus pour être très polymorphiques. Ces variations génétiques peuvent altérer la susceptibilité individuelle aux substances cancérigènes et toxiques, elles peuvent aussi affecter l'efficacité et la toxicité de certains médicaments. Des mutations de ce gène mu ont été liées à une légère augmentation du nombre de cancers, probablement dus à l'exposition aux toxines de l'environnement.

Fonction : cette enzyme assure la détoxification de composés électrophiles (médicaments, cancérigènes, toxines de l'environnement, etc.) Elle est aussi impliquée dans la physiologie de la reproduction (maintenance de la lignée germinale). Elle est surtout exprimée dans le système nerveux central et assure l'intégrité de la barrière sang / cerveau, empêchant le passage de nombreuses substances chimiques dans le cerveau.

Effets : des mutations de ce gène peuvent influencer la sensibilité de l'individu à certains agents cancérigènes ou sa réaction à certains médicaments.

Références bibliographiques :

Carcinogenesis. 2002 May;23(5):803-7.

Polymorphism at GSTM1, GSTM3 and GSTT1 gene loci and susceptibility to oral cancer in an Indian population.

Buch SC, Notani PN, Bhisey RA.

30. HOXD1 : Homéo Box D1

Nom anglais : Homeo Box D1

Commentaire base de données Gene : ce gène appartient à la famille de gènes homéobox. Ces derniers codent pour une famille de facteurs de transcription très conservée et qui joue un rôle important dans la morphogénèse dans tous les organismes multicellulaires. Les mammifères possèdent quatre ensembles de gènes homéobox similaires : HOXA, HOXB, HOXC et HOXD, situés sur différents chromosomes, constitués de 9 à 11 gènes disposés en tandem. Ce gène est l'un des différents gènes homéobox HOXD situés sur les régions chromosomiques 2q31-2q37. Des délétions ayant supprimé la totalité de l'ensemble HOXD ou la partie 5' de cet ensemble ont été associées à de graves anomalies des membres ou génitales. Le produit de ce gène pourrait jouer un rôle dans l'établissement de *derivatives* mésodermiques pendant l'embryogenèse.

Fonction : les gènes homéobox déterminent la morphogénèse. Ce sont des facteurs de transcription, c'est-à-dire, des gènes qui contrôlent l'expression d'autres gènes ; leur altération peut donc avoir des effets en cascade. HOXD1 participe à la mise en place des membres, de l'appareil génital.

Effets : la perturbation de l'expression de ce gène peut conduire à des malformations du fœtus.

Références bibliographiques :

Lung Cancer. 2002 Jul;37(1):41-7.

Human lung cancer cells and tissues partially recapitulate the homeobox gene expression profile of embryonic lung.

Lechner JF, Wang Y, Siddiq F, Fugaro JM, Wali A, Lonardo F, Willey JC, Harris CC, Pass HI.
Curr Mol Med. 2002 Feb;2(1):13-23. Review.

Homeobox genes and human genetic disorders.

Zhao Y, Westphal H.

Mol Biol Rep. 2000;27(4):195-201.

Isolation and characterization of the human homeobox gene HOX D1.

Appukuttan B, Sood R, Ott S, Makalowska I, Patel RJ, Wang X, Robbins CM, Brownstein MJ, Stout JT.

31. HSPA5 : Protéine 5 de choc thermique de 70kDa

Nom anglais : Heat shock 70kDa protein 5

Commentaire base de données Gene : lorsque des cellules K12 de hamster chinois sont privées de glucose, la synthèse de plusieurs protéines, appelées protéines régulées par le glucose (GRPs), est notablement augmentée. Hendershot *et al* (1994) [PubMed 8020977] ont fait remarquer que l'une d'elles, GRP78 (HSPA5), que l'on nomme aussi protéine de liaison aux chaînes lourdes d'immunoglobulines (BiP), est un membre de la famille des protéines de choc thermique 70 (HSP70) et qu'elle est impliquée dans le repliement et l'assemblage des protéines dans le réticulum endoplasmique. Comme beaucoup de protéines du réticulum endoplasmique interagissent avec GRP78, celle-ci pourrait jouer un rôle clé dans l'organisation du transport de protéines dans la cellule.

Fonction : son expression est augmentée en cas de privation de glucose, elle signale donc un stress. Elle assiste l'assemblage et le repliement des protéines dans le réticulum endoplasmique, ainsi que le transport des protéines dans la cellule.

Effets : l'inhibition de ce gène peut donc favoriser l'apparition de maladies conformationnelles (Alzheimer, sclérose en plaques, etc.) ou auto-immunes. La stimulation de ce gène peut inhiber l'apoptose, et donc, favoriser la survie de cellules incapables d'assurer leur fonction (autre possible cause de maladies auto-immunes ou de cancer).

Références bibliographiques :

Exp Cell Res. 2005 May 1;305(2):244-52.

Decreased cell survival and DNA repair capacity after UVC irradiation in association with down-regulation of GRP78/BiP in human R5a cells.

Zhai L, Kita K, Wano C, Wu Y, Sugaya S, Suzuki N.

J Hepatol. 2003 May;38(5):605-14.

Activation of the ATF6, XBP1 and grp78 genes in human hepatocellular carcinoma: a possible involvement of the ER stress pathway in hepatocarcinogenesis.

Shuda M, Kondoh N, Imazeki N, Tanaka K, Okada T, Mori K, Hada A, Arai M, Wakatsuki T, Matsubara O, Yamamoto N, Yamamoto M.

Breast Cancer Res Treat. 2000 Jan;59(1):15-26.

Overexpression of the glucose-regulated stress gene GRP78 in malignant but not benign human breast lesions.

Fernandez PM, Tabbara SO, Jacobs LK, Manning FC, Tsangaris TN, Schwartz AM, Kennedy KA, Patierno SR.

32. HSPA9B : Protéine 9B de choc thermique de 70kDa

Nom anglais : Heat shock 70kDa protein 9B (mortalin 2)

Autres dénominations : CSA; MOT; MOT2; GRP75; HSPA9; PBP74; mot-2; MGC4500; MTHSP75

Commentaire base de données Gene : le produit codé par ce gène appartient à la famille des protéines de choc thermique 70 qui contient des membres dont l'expression est constitutive et des membres dont l'expression peut être induite par la chaleur. Les premières sont appelées protéines **heat-shock cognate**. Ce gène code pour l'une de ces protéines. Cette protéine joue un rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Elle peut aussi agir en tant que chaperonne.

Fonction : contrôle la prolifération cellulaire, ainsi que le repliement et la maturation des protéines.
Effets : l'altération de l'expression de ce gène peut donc mener à des maladies conformationnelles, auto-immunes, inflammatoires, ou à des cancers.

Références bibliographiques :

Exp Cell Res. 2003 May 15;286(1):96-101.

Overexpressed mortalin (mot-2)/mthsp70/GRP75 and hTERT cooperate to extend the in vitro lifespan of human fibroblasts.

Kaul SC, Yaguchi T, Taira K, Reddel RR, Wadhwa R.

FEBS Lett. 2000 Jun 2;474(2-3):159-64

Inactivation of p53 and life span extension of human diploid fibroblasts by mot-2.

Kaul SC, Reddel RR, Sugiharac T, Mitsui Y, Wadhwa R.

33. JUN : Homologue de virus oncogène 17, sarcome

Nom anglais : v-jun sarcoma virus 17 oncogene homolog

Commentaire base de données Gene : ce gène serait l'équivalent du gène de virus de sarcome aviaire 17. Il code pour une protéine très similaire à la protéine virale et qui interagit directement avec des séquences cibles de l'ADN qui régulent l'expression des gènes. Ce gène n'a pas d'introns. Il est situé sur 1p32-p31, une région chromosomique impliquée dans des translocations et des délétions liées à des malignités humaines.

Fonction : facteur de transcription qui contrôle l'expression d'autres gènes en relation avec la prolifération cellulaire.

Effets : l'altération de l'expression de ce gène peut mener à des cancers.

Références bibliographiques :

J Biol Chem. 2004 Oct 22;279(43):44713-22. Epub 2004 Aug 09.

c-Jun regulates the stability and activity of the p53 homologue, p73.

Toh WH, Siddique MM, Boominathan L, Lin KW, Sabapathy K.

Neuropsychopharmacology. 2003 Aug;28(8):1506-14. Epub 2003 Jun 11.

Increased expression of c-Jun transcription factor in cerebellar vermis of patients with schizophrenia.

Todorova VK, Elbein AD, Kyosseva SV.

Neurosci Lett. 1996 Jul 12;212(2):95-8.

Jun expression is found in neurons located in the vicinity of subacute plaques in patients with multiple sclerosis.

Martin G, Segui J, Diaz-Villoslada P, Montalban X, Planas AM, Ferrer I.

Clin Exp Rheumatol. 1995 Jan-Feb;13(1):51-7.

Modified expression of c-Fos and c-Jun proteins and production of interleukin-1 beta in patients with rheumatoid arthritis.

Kontny E, Ziolkowska M, Dudzinka E, Filipowicz-Sosnowska A, Ryzewska A.

34. MDM2 : Oncoprotéine MDM2

Nom anglais : Mdm2, transformed 3T3 cell double minute 2, p53 binding protein

Commentaire base de données Gene : ce gène est la cible du facteur de transcription protéine de tumeur p53. La protéine codée est une phosphoprotéine nucléaire qui se lie et inhibe la transactivation par la protéine de tumeur p53, ce qui fait partie d'une boucle d'autorégulation négative. La surexpression de ce gène peut induire une inactivation excessive de la protéine de tumeur p53 et ainsi diminuer la fonction de suppresseur de tumeur de cette dernière. Cette protéine a une activité de ligase ubiquitine E3, laquelle cible la protéine de tumeur p53 pour une dégradation protéasomique. Cette protéine affecte aussi le cycle cellulaire, l'apoptose et la tumorigénèse par l'interaction avec d'autres protéines, dont le rétinoblastome 1 et la protéine ribosomale L5. Plus de 40 transcrits variants d'épissage alternatif ont été isolés aussi bien à partir de tissus normaux que de tissus tumoraux.

Fonction : intervient dans le cycle cellulaire et l'apoptose, en particulier en interagissant avec p53.

Effets : la stimulation de ce gène peut inhiber p53 et favoriser l'apparition de cancers.

Références bibliographiques :

Neuropathol Appl Neurobiol. 2005 Apr;31(2):191-202.

Discovery of a perinecrotic 60 kDa MDM2 isoform within glioma spheroids and glioblastoma biopsy material.

Bell HS, Whittle IR, Bader SA, Wharton SB.

Curr Cancer Drug Targets. 2005 Feb;5(1):9-20. Review.

p53-independent activities of MDM2 and their relevance to cancer therapy.

Zhang Z, Zhang R.

Curr Cancer Drug Targets. 2005 Feb;5(1):27-41. Review.

MDM2 and human malignancies: expression, clinical pathology, prognostic markers, and implications for chemotherapy.

Rayburn E, Zhang R, He J, Wang H.

Curr Cancer Drug Targets. 2005 Feb;5(1):21-6. Review.

MDM2 splice variants and their therapeutic implications.

Harris LC.

J Neurooncol. 2004 Jun;68(2):113-21.

Prognostic value of Mdm2, p53 and p16 in patients with astrocytomas.

Ranuncolo SM, Varela M, Morandi A, Lastiri J, Christiansen S, Bal de Kier Joffe E, Pallotta MG, Puricelli L.

Mod Pathol. 2003 Nov;16(11):1109-16.

Loss of heterozygosity at 12q14-15 often occurs in stage I soft tissue sarcomas and is associated with MDM2 amplification in tumors at various stages.

Taubert H, Schuster K, Brinck U, Bartel F, Kappler M, Lautenschlager C, Bache M, Trump C, Schmidt H, Holzhausen HJ, Wurl P, Schlott T.

35. NFKB1 : Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1

Nom anglais : Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1

Commentaire base de données Gene : ce gène code pour une protéine de 105 kD qui peut être traitée de façon cotraductionnelle par le protéasome 26S pour produire une protéine de 50 kD. La protéine de 105 kD est un inhibiteur de transcription spécifique de la protéine Rel et la protéine de 50 kD est une sous-unité de liaison à l'ADN du complexe protéique NF-kappa B (NFKB). NFKB est un régulateur de transcription activé par différents stimuli intra et extracellulaires comme les cytokines, les radicaux libres, l'irradiation ultraviolette et des produits viraux ou bactériens. Le NFKB activé pénètre dans le noyau et stimule l'expression de gènes impliqués dans une grande variété de fonctions biologiques. L'activation inappropriée de NFKB a été associée à de nombreuses maladies inflammatoires, tandis qu'une inhibition prolongée de NFKB mène à un développement inapproprié de cellules du système immunitaire ou à une plus longue croissance cellulaire.

Fonction : ce gène est activé par de nombreux stimuli intra et extracellulaires (radicaux libres, rayonnement ionisant, infections bactériennes ou virales...). Il agit alors en tant que facteur de transcription et contrôle l'expression d'autres gènes.

Effets : l'activation inappropriée (stimulation) est associée à des maladies inflammatoires (arthrite). Elle a aussi été associée à la maladie de Parkinson.

L'inhibition interfère avec le développement et la croissance des cellules immunitaires.

L'altération de l'expression de ce gène, dans un sens ou dans l'autre, peut, par des mécanismes différents, favoriser l'apparition ou le développement de cancers.

Références bibliographiques :

Oncogene. 2005 Apr 18; [Epub ahead of print]

Suppression of NF-kappaB and NF-kappaB-regulated gene expression by sulforaphane and PEITC through IkappaBalpha, IKK pathway in human prostate cancer PC-3 cells.

Xu C, Shen G, Chen C, Gelinas C, Kong AN.

Cancer Biol Ther. 2004 Oct;3(10):1007-17. Epub 2004 Oct 2.

NF-kappaB activates IL-6 expression through cooperation with c-Jun and IL6-API site, but is independent of its IL6-NFkappaB regulatory site in autocrine human multiple myeloma cells.

Xiao W, Hodge DR, Wang L, Yang X, Zhang X, Farrar WL.

J Cell Biochem. 2004 Oct 1;93(2):257-70.

L-ascorbic acid represses constitutive activation of NF-kappaB and COX-2 expression in human acute myeloid leukemia, HL-60.

Han SS, Kim K, Hahm ER, Lee SJ, Surh YJ, Park HK, Kim WS, Jung CW, Lee MH, Park K, Yang JH, Yoon SS, Riordan NH, Riordan HD, Kimler BF, Park CH, Lee JH, Park S.

Chembiochem. 2004 Oct 4;5(10):1348-58. Review.

NF-kappaB: a multifaceted transcription factor regulated at several levels.

Schmitz ML, Mattioli I, Buss H, Kracht M.

Clin Cancer Res. 2004 Jun 15;10(12 Pt 1):4140-9.

Evaluation of nuclear factor-kappaB, urokinase-type plasminogen activator, and HBx and their clinicopathological significance in hepatocellular carcinoma.

Chan CF, Yau TO, Jin DY, Wong CM, Fan ST, Ng IO.

Mol Endocrinol. 2004 Jun;18(6):1396-410. Epub 2004 Mar 31.

A cytoplasmic substrate of mitogen-activated protein kinase is responsible for estrogen receptor-alpha down-regulation in breast cancer cells: the role of nuclear factor-kappaB.

Holloway JN, Murthy S, El-Ashry D.

Pigment Cell Res. 2004 Apr;17(2):173-80.

Comparative expression of NFkappaB proteins in melanocytes of normal skin vs. benign intradermal naevus and human metastatic melanoma biopsies.

McNulty SE, del Rosario R, Cen D, Meyskens FL Jr, Yang S.

FEBS Lett. 2003 Aug 14;549(1-3):87-93.

alpha-Melanocyte-stimulating hormone induces cell death in mast cells: involvement of NF-kappaB.

Sarkar A, Sreenivasan Y, Manna SK.

36. NOS2A : Nitric oxide synthase 2A

Nom anglais : Nitric oxide synthase 2A

Commentaire base de données Gene : l'oxyde nitrique est un radical libre réactif qui agit comme médiateur biologique dans plusieurs processus, dont la neurotransmission et les activités antimicrobienne et antitumorale. Ce gène code pour une synthèse d'oxyde nitrique exprimée dans le foie et inductible par une combinaison de lipopolysaccharide et certaines cytokines. Trois pseudogènes liés sont situés dans la région du syndrome de Smith-Magenis sur le chromosome 17. L'épissage alternatif de ce gène donne lieu à deux transcrits codant pour des isoformes différentes.

Fonction : cette enzyme intervient dans la défense immunitaire et contre le cancer.

Effets : la perturbation de l'expression de ce gène a été observée dans différents cancers et processus inflammatoires, mais aussi dans certaines maladies parasitaires comme la leishmaniose ou la malaria, où il semble que la stimulation de ce gène puisse aider l'organisme à lutter contre l'infection. Cette stimulation serait donc le signe d'une atteinte immunitaire.

Références bibliographiques :

J Cell Mol Med. 2005 Jan-Mar;9(1):135-42.

Relationship of eNOS gene variants to diseases that have in common an endothelial cell dysfunction.

Heltianu C, Costache G, Gafencu A, Diaconu M, Bodeanu M, Cristea C, Azibi K, Poenaru L, Simionescu M.

World J Gastroenterol. 2005 Jan 7;11(1):46-50.

Expression of nitric oxide synthase in human gastric carcinoma and its relation to p53, PCNA.

Wang YZ, Cao YQ, Wu JN, Chen M, Cha XY.

World J Gastroenterol. 2004 Nov 15;10(22):3278-83.

A novel genetic polymorphism of inducible nitric oxide synthase is associated with an increased risk of gastric cancer.

Shen J, Wang RT, Wang LW, Xu YC, Wang XR.

Oncol Rep. 2004 Nov;12(5):1007-11.

Reduced expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in a multidrug resistant variant of the MCF-7 human breast cancer cell line.

Lahiri M, Martin JH.

J Oral Pathol Med. 2002 Nov;31(10):605-11.

Immunohistochemical analysis of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and heat shock proteins (HSPs) in ameloblastomas.

Kumamoto H, Suzuki T, Ooya K.

Genes Immun. 2002 Aug;3(5):299-301.

Genetic determinants of rheumatoid arthritis: the inducible nitric oxide synthase (NOS2) gene promoter polymorphism.

Pascual M, Lopez-Nevot MA, Caliz R, Koeleman BP, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Martin J.

World J Gastroenterol. 2004 Mar 1;10(5):725-8.

Relationship between inducible nitric oxide synthase expression and angiogenesis in primary gallbladder carcinoma tissue.

Niu XJ, Wang ZR, Wu SL, Geng ZM, Zhang YF, Qing XL.

Methods Mol Med. 2002;72:469-74.

Systemic nitric oxide production in human malaria. II. Analysis of mononuclear cell nitric oxide synthase type 2 antigen expression.

Saunders JR, Misukonis MA, Weinberg JB, Anstey NM.

37. PGR : Récepteur de la progestérone

Nom anglais : Progesterone receptor

Commentaire base de données Gene : la progestérone joue un rôle central dans les événements de la reproduction associés à l'établissement et au maintien de la grossesse. Le récepteur de la progestérone, un membre de la superfamille des récepteurs aux stéroïdes, est le médiateur des effets physiologiques de la progestérone. Le gène PGR utilise des promoteurs et sites de début de traduction pour produire 2 isoformes, PRA et PRB, qui sont identiques sauf pour 165 acides aminés supplémentaires présents seulement dans la partie N terminale de PRB. Bien que PRA et PRB partagent plusieurs domaines structuraux, ce sont des facteurs de transcription distincts qui induisent chacun ses propres effets physiologiques avec peu de recouvrements.

Fonction : ce récepteur d'hormone stéroïde induit les effets de la progestérone, c'est-à-dire, la régulation de l'activité de reproduction chez la femme, y compris le début et le bon déroulement de la grossesse. L'une des deux isoformes de ce gène est nécessaire au bon développement des glandes mammaires au moment de la puberté.

Effets : la perturbation de l'expression de ce gène a été observée dans certains cancers, en particulier, ceux des ovaires ou des seins.

Références bibliographiques :

Clin Cancer Res. 2004 Apr 15;10(8):2751-60.

Breast cancer patients with progesterone receptor PR-A-rich tumors have poorer disease-free survival rates.

Hopp TA, Weiss HL, Hilsenbeck SG, Cui Y, Allred DC, Horwitz KB, Fuqua SA.

Psychoneuroendocrinology. 2004 Oct;29(9):1138-41.

Association between a functional polymorphism in the progesterone receptor gene and panic disorder in women.

Ho HP, Westberg L, Annerbrink K, Olsson M, Melke J, Nilsson S, Baghaei F, Rosmond R, Holm G, Bjorntorp P, Andersch S, Allgulander C, Eriksson E.

Clin Cancer Res. 2003 Sep 15;9(11):4190-9.

Consequences of loss of progesterone receptor expression in development of invasive endometrial cancer.

Hanekamp EE, Gielen SC, Smid-Koopman E, Kuhne LC, de Ruyter PE, Chadha-Ajwani S, Brinkmann AO, Grootegoed JA, Burger CW, Huikeshoven FJ, Blok LJ.

Mol Endocrinol. 2003 Apr;17(4):575-88. Epub 2003 Jan 2. Erratum in: *Mol Endocrinol.* 2003 Sep;17(9):1892

Insulin-like growth factor-I inhibits progesterone receptor expression in breast cancer cells via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin pathway: progesterone receptor

as a potential indicator of growth factor activity in breast cancer.

Cui X, Zhang P, Deng W, Oesterreich S, Lu Y, Mills GB, Lee AV.

Biol Reprod. 2002 Oct;67(4):1327-36.

Progesterone receptor as an indicator of sperm function.

Gadkar S, Shah CA, Sachdeva G, Samant U, Puri CP.

J Clin Endocrinol Metab. 2002 Nov;87(11):5325-31.

Progesterone production and actions in the human central nervous system and neurogenic tumors.

Inoue T, Akahira J, Suzuki T, Darnel AD, Kaneko C, Takahashi K, Hatori M, Shirane R, Kumabe T, Kurokawa Y, Satomi S, Sasano H.

38. PPARA : Peroxisome proliferative activated receptor, alpha

Nom anglais : Peroxisome proliferative activated receptor, alpha

Commentaire base de données Gene : les proliférateurs de peroxisomes incluent des médicaments hypolipémiants, des herbicides, des antagonistes de leukotriènes et des **plasticizers** ; ce terme vient du fait que ces substances induisent une augmentation de la taille et du nombre des peroxisomes. Les peroxisomes sont des organites cellulaires que l'on trouve dans les plantes et les animaux et qui contiennent des enzymes pour la respiration et le métabolisme du cholestérol et des lipides. On pense que l'action des proliférateurs de peroxisomes se fait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, appelés PPARs, qui appartiennent à la superfamille des récepteurs d'hormones stéroïdes. Les PPARs affectent l'expression de gènes cibles impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaires, les réponses immunitaire et inflammatoire. Trois sous-types proches (alpha, beta/delta, gamma) ont été identifiés. Ce gène code pour le sous-type PPAR-alpha, qui est un facteur de transcription nucléaire. Plusieurs transcrits variants d'épissage alternatif ont été décrits pour ce gène, mais la nature complète de quelques uns seulement a été définie.

Fonction : ce gène peut être activé par des substances telles que pesticides, plastifiants, médicaments hypolipémiants, etc. Il fait partie de la famille des récepteurs d'hormones stéroïdes. Il contrôle dans le noyau l'expression de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, la différenciation, les réponses immunitaires et inflammatoires. Il régule le métabolisme des lipides.

Effets : la perturbation de l'expression de ce gène peut mener à certaines maladies métaboliques liées aux lipides (hyperlipidémie, cholestérolémie, etc.), ainsi qu'à des troubles cardiovasculaires induits par ces déséquilibres lipidiques.

L'inhibition de ce gène peut mener à des cancers, suite à une prolifération cellulaire incontrôlée.

Références bibliographiques :

Breast Cancer Res. 2004;6(5):R546-55. Epub 2004 Jul 23.

A retinoid X receptor (RXR)-selective retinoid reveals that RXR-alpha is potentially a therapeutic target in breast cancer cell lines, and that it potentiates antiproliferative and apoptotic responses to peroxisome proliferator-activated receptor ligands.

Crowe DL, Chandraratna RA.

J Biol Chem. 2004 Jun 4;279(23):24053-63. Epub 2004 Mar 29.

Identification of the CREB-binding protein/p300-interacting protein CITED2 as a peroxisome proliferator-activated receptor alpha coregulator.

Tien ES, Davis JW, Vanden Heuvel JP.

J Biol Chem. 2003 Aug 29;278(35):32852-60. Epub 2003 Jun 16.

Peroxisome proliferator-activated receptor alpha induces hepatic expression of the human bile acid glucuronidating UDP-glucuronosyltransferase 2B4 enzyme.

Barbier O, Duran-Sandoval D, Pineda-Torra I, Kosykh V, Fruchart JC, Staels B.

Mol Genet Metab. 2002 Dec;77(4):274-81.

Identification of the PPARA locus on chromosome 22q13.3 as a modifier gene in familial combined hyperlipidemia.

Eurlings PM, van der Kallen CJ, Geurts JM, Flavell DM, de Bruin TW.

Int J Cancer. 2003 May 1;104(5):597-602.

Expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human urinary bladder carcinoma and growth inhibition by its agonists.

Yoshimura R, Matsuyama M, Segawa Y, Hase T, Mitsuhashi M, Tsuchida K, Wada S, Kawahito Y, Sano H, Nakatani T.

Diabetes. 2003 Dec;52(12):2874-81.

Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle.

Russell AP, Feilchenfeldt J, Schreiber S, Praz M, Crettenand A, Gobelet C, Meier CA, Bell DR, Kralli A, Giacobino JP, Deriaz O.

Cell Mol Biol Lett. 2003;8(1):49-53.

Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is downregulated in the failing human heart.
Karbowska J, Kochan Z, Smolenski RT.

39. **PTGS2** : Cyclooxygénase (COX2)

Nom anglais : Prostaglandin-endoperoxide synthase 2

Commentaire base de données Gene : la prostaglandine-endoperoxide synthétase (PTGS) ou cyclooxygénase est l'enzyme clé dans la biosynthèse des prostaglandines. Elle agit à la fois en tant que dioxygénase et que peroxydase. Il existe deux isoenzymes de PTGS : une PTGS1 constitutive et une PTGS2 inductible, qui diffèrent quant à leur régulation et leur distribution tissulaire. Ce gène code pour PTGS2, laquelle a une identité de séquence en amino acides de 86 à 89 % avec les protéines de souris, de rat, de mouton, de vache, de cheval et de lapin. La PTGS2 humaine est exprimée dans un nombre limité de types cellulaires et est régulée par des événements stimulants spécifiques, ce qui suggère qu'elle serait responsable de la biosynthèse des prostanoïdes impliqués dans l'inflammation et la mitogenèse. L'expression de ce gène est dérégulée dans les tumeurs épithéliales.

Fonction : intervient dans la synthèse des prostaglandines et joue donc un rôle dans les processus inflammatoires.

Effets : la perturbation de ce gène peut mener à des maladies inflammatoires (intestinale, par exemple, ou musculaire telle une forme de myopathie) ou à certains cancers.

Références bibliographiques :

J Cancer Res Clin Oncol. 2005 Apr;131(4):226-8. Epub 2004 Dec 14.

Expression of COX-2 and HER-2/neu and estrogen and progesterone receptor in primary squamous cell carcinomas of the endometrium.

Horn LC, Faber S, Bilek K, Leo C

Clin Cancer Res. 2004 Sep 1;10(17):5870-9

Subepithelial myofibroblasts express cyclooxygenase-2 in colorectal tubular adenomas.

Adegboyega PA, Ololade O, Saada J, Mifflin R, Di Mari JF, Powell DW.

Dig Dis Sci. 2004 Nov-Dec;49(11-12):1906-11

Cyclooxygenase-2 expression in the hereditary mixed polyposis syndrome.

Brazowski E, Misonzhnick-Bedny F, Rozen P.

Oncol Rep. 2004 Aug;12(2):403-9

Overexpression of cyclooxygenase-2 in childhood ependymomas: role of COX-2 inhibitor in growth and multi-drug resistance in vitro.

Kim SK, Lim SY, Wang KC, Kim YY, Chi JG, Choi YL, Shin HJ, Cho BK.

World J Gastroenterol. 2004 Oct 1;10(19):2809-13

Roles of Helicobacter pylori infection and cyclooxygenase-2 expression in gastric carcinogenesis.

Sun WH, Yu Q, Shen H, Ou XL, Cao DZ, Yu T, Qian C, Zhu F, Sun YL, Fu XL, Su H.

Br J Cancer. 2003 Apr 22;88(8):1217-22

Oesophageal squamous cell neoplasia in head and neck cancer patients: upregulation of COX-2 during carcinogenesis.

Maaser K, Daubler P, Barthel B, Heine B, von Lampe B, Stein H, Hoffmeister B, Scherer H, Scherubl H.

Mol Cells. 2004 Feb 29;17(1):35-8.

The correlation between cyclooxygenase-2 expression and hepatocellular carcinogenesis.

Sung YK, Hwang SY, Kim JO, Bae HI, Kim JC, Kim MK.

40. RAD50 : Homologue de RAD50

Nom anglais : RAD50 homolog (*S. cerevisiae*)

Commentaire base de données Gene : la protéine codée par ce gène est très similaire à Rad50 de *Saccharomyces cerevisiae*, une protéine impliquée dans la réparation des cassures du double brin d'ADN. Cette protéine forme un complexe avec MRE11 et NBS1. Le complexe protéique se lie à l'ADN et déploie de nombreuses activités enzymatiques requises pour joindre les terminaisons non homologues d'ADN. Cette protéine, en coopération avec ses partenaires, est importante pour la réparation du double brin d'ADN, l'activation des points de contrôle du cycle cellulaire, la maintenance des télomères et la recombinaison méiotique. Des études **knockout** sur des homologues de souris suggèrent que ce gène est essentiel pour la croissance et la viabilité cellulaires. Deux transcrits variants d'épissage alternatif de ce gène, qui codent pour des protéines différentes, ont été observés.

Fonction : répare les éventuelles cassures du double brin d'ADN, active les points de contrôle du cycle cellulaire, assure la maintenance des télomères ou la viabilité des recombinaisons méiotiques. Ce gène est essentiel pour la croissance et la viabilité cellulaire, ainsi que pour la stabilité du génome.

Effets : l'inhibition de ce gène peut permettre la prolifération de cellules dont l'ADN aurait subi des mutations, ce qui peut mener à des cancers ou à une transmission de ces mutations à la descendance si les mutations se produisent dans les cellules germinales.

Références bibliographiques :

J Biol Chem. 2004 Aug 13;279(33):34802-10. Epub 2004 Jun 4

Replication protein A and the Mre11.Rad50.Nbs1 complex co-localize and interact at sites of stalled replication forks.

Robison JG, Elliott J, Dixon K, Oakley GG

FEBS Lett. 2003 Oct 9;553(1-2):56-62

Nitric oxide-dependent cytoskeletal changes and inhibition of endothelial cell migration contribute to the suppression of angiogenesis by RAD50 gene transfer.

Kook H, Ahn KY, Lee SE, Na HS, Kim KK.

Pathobiology. 2001;69(4):219-24

Expression of MRE11 complex (MRE11, RAD50, NBS1) and hRap1 and its relation with telomere regulation, telomerase activity in human gastric carcinomas.

Matsutani N, Yokozaki H, Tahara E, Tahara H, Kuniyasu H, Kitadai Y, Haruma K, Chayama K, Tahara E, Yasui W

41. RAD51 : Homologue de RAD51

Nom anglais : RAD51 homolog (RecA homolog, *E. coli*)(*S. cerevisiae*)

Commentaire base de données Gene : la protéine codée par ce gène est un membre de la famille de protéines RAD51. Les membres de cette famille sont très similaires à la protéine bactérienne RecA et à Rad51 de *Saccharomyces cerevisiae* et sont connus pour être impliqués dans la réparation et la recombinaison homologue de l'ADN. Cette protéine peut interagir avec les protéines RPA de liaison à l'ADN simple brin et RAD52. On pense qu'elle joue un rôle dans l'appariement homologue et le transfert de brins d'ADN. Cette protéine interagirait aussi avec BRCA1 et BRCA2, lesquels peuvent être importants pour la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN. Il a été montré que BRCA2 régulaient aussi bien la localisation intracellulaire que la capacité de liaison à l'ADN de cette protéine. La perte de ces contrôles après inactivation de BRCA2 pourrait être un événement clé menant à l'instabilité génomique et à la tumorigenèse. Deux transcrits variants d'épissage alternatif de ce gène, codant pour différentes protéines, ont été décrits. Il existe des transcrits variants qui utilisent des signaux polyA alternatifs.

Fonction : participe à la recombinaison homologue au niveau du transfert de brins d'ADN au cours de la division cellulaire ; répare l'ADN.

Effets : l'inhibition de ce gène provoque l'instabilité du génome et peut provoquer des cancers.

Références bibliographiques :

- Oncogene*. 2004 Jan 15;23(2):546-53
Rad51 overexpression promotes alternative double-strand break repair pathways and genome instability.
Richardson C, Stark JM, Ommundsen M, Jasin M.
- Cancer Res*. 2003 May 15;63(10):2596-605
p53 interacts with hRAD51 and hRAD54, and directly modulates homologous recombination.
Linke SP, Sengupta S, Khabie N, Jeffries BA, Buchhop S, Miska S, Henning W, Pedoux R, Wang XW, Hofseth LJ, Yang Q, Garfield SH, Sturzbecher HW, Harris CC
- J Cancer Res Clin Oncol*. 2002 Apr;128(4):219-22. Epub 2002 Feb 6
Autoantibodies in sera of pancreatic cancer patients identify recombination factor Rad51 as a tumour-associated antigen.
Maacke H, Hundertmark C, Miska S, Voss M, Kalthoff H, Sturzbecher HW.
- Nucleic Acids Res*. 2002 Feb 1;30(3):740-8
Differential effects of Rad52p overexpression on gene targeting and extrachromosomal homologous recombination in a human cell line.
Yanez RJ, Porter AC.
- Cancer Res*. 2002 Jan 1;62(1):219-25
Elevated levels of Rad51 recombination protein in tumor cells.
Raderschall E, Stout K, Freier S, Suckow V, Schweiger S, Haaf T.

42. RAN : Membre de la famille oncogène RAS

Nom anglais : RAN, member RAS oncogene family

Commentaire base de données Gene : RAN (protéine nucléaire liée à ras) est une petite protéine se liant au GTP qui appartient à la superfamille RAS, laquelle est essentielle pour la translocation de l'ARN et des protéines à travers les pores du noyau. La protéine RAN est aussi impliquée dans le contrôle de la synthèse d'ADN et de la progression du cycle cellulaire. La localisation nucléaire de RAN requiert la présence du régulateur de condensation de chromosome 1 (RCC1). Des mutations de RAN interrompent la synthèse d'ADN. En raison de ses nombreuses fonctions, il est probable que RAN interagisse avec plusieurs autres protéines. RAN régule la formation et l'organisation du réseau de microtubules indépendamment de son rôle dans l'échange de macromolécules entre le noyau et le cytosol. RAN pourrait être une molécule clé de signal de régulation de la polymérisation des microtubules pendant la mitose. RCC1 génère une forte concentration locale de RAN-GTP autour de la chromatine laquelle, en retour, induit la **nucleation** locale de microtubules. RAN est un coactivateur du récepteur aux androgènes (AR) qui se lie de façon différentielle à différentes longueurs de polyglutamine au sein du récepteur aux androgènes. L'expansion de répétitions polyglutamine au sein d'AR est liée à la maladie de Kennedy (atrophie musculaire spinale et bulbaire liée à l'X). La coactivation RAN d'AR diminue avec l'expansion de polyglutamine au sein d'AR. Cette faible coactivation peut mener à l'insensibilité partielle aux androgènes pendant le développement de la maladie de Kennedy.

Fonction : cette protéine ubiquitaire et exprimée aussi dans le placenta assure le transport des ARN et des protéines hors du noyau ; contrôle la synthèse de l'ADN en phase S et la progression du cycle cellulaire ; contrôle la production et la mise en place des microtubules en phase M ; active les récepteurs androgènes. Elle est donc essentielle au bon déroulement de la division cellulaire.

Effets : la perturbation de l'expression de ce gène peut mener à des malformations fœtales ou, chez l'adulte, à un mauvais fonctionnement de certains tissus et organes suite à une mauvaise régénération des cellules.

Références bibliographiques :

- J Cell Sci*. 2003 Dec 1;116(Pt 23):4791-8
Ran modulates spindle assembly by regulating a subset of TPX2 and Kid activities including Aurora A activation.
Trieselmann N, Armstrong S, Rauw J, Wilde A.
- Virology*. 2003 Dec 5;317(1):13-23

The E7 oncoprotein of high-risk human papillomavirus type 16 enters the nucleus via a nonclassical Ran-dependent pathway.

Angeline M, Merle E, Moroianu J.

J Cell Sci. 2002 Dec 1;115(Pt 23):4685-93

Chromosomal association of Ran during meiotic and mitotic divisions.

Hinkle B, Slepchenko B, Rolls MM, Walther TC, Stein PA, Mehlmann LM, Ellenberg J, Terasaki M
Cell Biol Int. 2002;26(1):99-108

GTP-binding proteins G(salpa), G(ialpha), and Ran identified in mitochondria of human placenta.

Kuzynerewicz I, Thomson M.

Genes Dev. 2004 Mar 1;18(5):512-27. Epub 2004 Mar 10

Phosphorylation of RCC1 in mitosis is essential for producing a high RanGTP concentration on chromosomes and for spindle assembly in mammalian cells.

Li HY, Zheng Y.

43. ROBO1 : Récepteur de guidance axonale, homologue 1 (Drosophila)

Nom anglais : Roundabout, axon guidance receptor, homolog 1 (Drosophila)

Commentaire base de données Gene : les systèmes nerveux bilatéraux symétriques ont des structures spéciales de ligne médiane qui établissent une partition entre les deux moitiés d'images en miroir. Certains axones se projettent vers ou à travers la ligne médiane en réponse à des chémoattracteurs émanant de la ligne médiane. Dans la drosophile, le gène **roundabout**, un membre de la superfamille de gènes des immunoglobulines, code pour une protéine de membrane qui est à la fois un récepteur de guidance axonale et un récepteur d'adhésion cellulaire. Ce récepteur est impliqué dans la décision des axones de traverser la ligne médiane du système nerveux central. La protéine codée par ce gène est structurellement similaire à la protéine **roundabout** de la drosophile. Deux transcrits variants codant pour différentes isoformes ont été décrits pour ce gène.

Fonction : récepteur de la guidance axonale, impliqué dans la décision d'un axone de traverser la ligne médiane séparant les parties gauche et droite du système nerveux ; ce gène est donc essentiel pour la neurogénèse et pour la formation correcte des structures cérébrales pendant le développement embryonnaire.

Effets : la perturbation de l'expression de ce gène peut mener à de graves malformations du système nerveux central de l'embryon.

Références bibliographiques :

Oncogene. 2002 May 2;21(19):3020-8.

Tumour specific promoter region methylation of the human homologue of the Drosophila Roundabout gene DUTT1 (ROBO1) in human cancers.

Dallol A, Forgacs E, Martinez A, Sekido Y, Walker R, Kishida T, Rabbitts P, Maher ER, Minna JD,
L a t i f F .

44. SOD1 : Superoxyde dismutase 1

Nom anglais : Superoxyde dismutase 1

Commentaire base de données Gene : la protéine codée par ce gène lie les ions cuivre et zinc et est l'une des deux isozymes responsables de la destruction des radicaux libres superoxyde dans l'organisme. L'isozyme codée est une protéine cytoplasmique soluble, qui agit en tant qu'homodimère pour convertir les radicaux superoxyde naturels mais toxiques en oxygène moléculaire et peroxyde d'hydrogène. L'autre isozyme est une protéine mitochondriale. Des mutations de ce gène ont été considérées comme la cause de sclérose latérale amyotrophique familiale. De rares transcrits variants ont été décrits pour ce gène.

Fonction : contribue à la détoxification de radicaux libres ; intervient dans le fonctionnement de neurones moteurs ; répond au stress oxydatif.

Effets : des mutations de ce gène ont été associées à des atrophies musculaires. Une dégénérescence de neurones moteurs de moelle épinière en culture a été constatée suite à l'inhibition de ce gène. Cette inhibition pourra permettre aux dégâts causés par les radicaux libres de se manifester, en particulier dans le système nerveux et musculaire.

Références bibliographiques :

J Neurol Sci. 2004 Oct 15;225(1-2):19-25

Familial amyotrophic lateral sclerosis with His46Arg mutation in Cu/Zn superoxide dismutase presenting characteristic clinical features and Lewy body-like hyaline inclusions.

Ohi T, Nabeshima K, Kato S, Yazawa S, Takechi S.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Oct 19;101(42):15094-9. Epub 2004 Oct 8

The rate and equilibrium constants for a multistep reaction sequence for the aggregation of superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis.

Khare SD, Caplow M, Dokholyan NV

IUBMB Life. 2003 Oct-Nov;55(10-11):629-34

Interplay of Cu,Zn superoxide dismutase and nitric oxide synthase in neurodegenerative processes.

Rotilio G, Aquilano K, Ciriolo MR.

J Neural Transm Suppl. 2001;(61):71-84

Antioxidant proteins in fetal brain: superoxide dismutase-1 (SOD-1) protein is not overexpressed in fetal Down syndrome.

Gulesserian T, Engidawork E, Fountoulakis M, Lubec G

Bull Exp Biol Med. 2002 Jun;133(6):606-8

Activity of glutathione-metabolizing and antioxidant enzymes in malignant and benign tumors of human lungs.

Korotkina RN, Matskevich GN, Devlikanova ASH, Vishnevskii AA, Kunitsyn AG, Karelin AA

Med Sci Monit. 2002 Sep;8(9):RA210-5

Superoxide dismutase--applications and relevance to human diseases.

Noor R, Mittal S, Iqbal J.

Biochem Biophys Res Commun. 2002 Jul 19;295(3):603-9.

Effect of Cu,Zn superoxide dismutase on cholesterol metabolism in human hepatocarcinoma (HepG2) cells.

Mondola P, Seru R, Santillo M, Damiano S, Bifulco M, Laezza C, Formisano P, Rotilio G, Ciriolo MR.

Neurochem Int. 2004 Jan;44(1):25-33.

Overexpression of superoxide dismutase 1 protects against beta-amyloid peptide toxicity: effect of estrogen and copper chelators.

Celsi F, Ferri A, Casciati A, D'Ambrosi N, Rotilio G, Costa A, Volonte C, Carri MT

45. **TFF1** : **Trefoil factor 1**

Nom anglais : Trefoil factor 1

Commentaire base de données Gene : Les membres de la famille des **trefoil** se caractérisent par la présence d'au moins une copie du motif en trèfle, un domaine de 40 acides aminés qui contient trois disulfides conservés. Ce sont des protéines de sécrétion stables, exprimées dans la muqueuse gastro-intestinale. Leur fonction n'est pas définie mais elles pourraient protéger la muqueuse de lésions, stabiliser la couche de mucus et contribuer à la cicatrisation de l'épithélium. Ce gène, qui est exprimé dans la muqueuse gastrique, a aussi été étudié en raison de son expression dans des tumeurs humaines. Ce gène et deux autres gènes liés de la famille des **trefoil** sont situés dans un **cluster** sur le chromosome 21.

Fonction : ce gène principalement exprimé dans la muqueuse gastro-intestinale la protégerait en assurant sa stabilité et en aidant à la réparation d'éventuels dommages. Dans la mesure où l'intégrité de cette muqueuse est nécessaire pour empêcher la pénétration d'éléments pathogènes dans l'organisme, ce gène a aussi un rôle dans l'immunité.

Effets : l'inhibition de ce gène pourrait permettre une prolifération cellulaire et a été associée à certains cancers gastriques. La stimulation de ce gène a été observée dans des cas de maladies inflammatoires intestinales ; cette stimulation serait donc le signe que la muqueuse est endommagée et que les cellules tentent de la réparer.

Références bibliographiques :

Scand J Clin Lab Invest. 2004 Apr;64(2):146-56

Immunoassays of human trefoil factors 1 and 2: measured on serum from patients with inflammatory bowel disease.

Vestergaard EM, Brynskov J, Ejlskjær K, Clausen JT, Thim L, Nexø E, Poulsen SS

Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 May 11;101(19):7409-14. Epub 2004 May 3

Helicobacter pylori interacts with the human single-domain trefoil protein TFF1.

Clyne M, Dillon P, Daly S, O'Kennedy R, May FE, Westley BR, Drumm B.

Int J Biol Markers. 2003 Oct-Dec;18(4):301-10

Cytosolic levels of an estrogen-induced breast cancer-associated peptide (TFF1/pS2) in colorectal cancer: clinical significance and relationship with steroid receptors.

Vizoso FJ, Fagilde MC, Corte MD, Corte MG, Gava R, Bongera M, Allende MT, Garcia-Muniz JL.

Lab Invest. 2003 Oct;83(10):1403-13.

Aberrant expression of trefoil factor family 1 in biliary epithelium in hepatolithiasis and cholangiocarcinoma.

Sasaki M, Tsuneyama K, Nakanuma Y.

46. TH : Tyrosine hydroxylase

Nom anglais : Tyrosine hydroxylase

Commentaire base de données Gene : la tyrosine hydroxylase est impliquée dans la conversion de phénylalanine en dopamine. En tant que facteur limitant de la synthèse des catécholamines, la tyrosine hydroxylase joue un rôle clé dans la physiologie des neurones adrénergiques.

Fonction : cette enzyme joue un rôle clé et constitue l'étape limitante de la synthèse de plusieurs neuromédiateurs (dopamine, adrénaline, noradrénaline). Ces neuromédiateurs assurent la communication entre cellules nerveuses du cerveau et, pour le système noradrénergique, interviennent dans l'activité du système nerveux sympathique, c'est-à-dire, régulent des fonctions telles que le rythme cardiaque, le péristaltisme intestinal, etc.

Effets : l'altération de l'expression de ce gène peut mener à des troubles neurodégénératifs tels la maladie de Parkinson et pourrait aussi jouer un rôle dans le développement de neuroblastomes, un type de cancer observé surtout chez les enfants et affectant le système nerveux sympathique.

Références bibliographiques :

Pharmacogenetics. 2004 Feb;14(2):73-81

Nicotine dependence in a prospective population-based study of adolescents: the protective role of a functional tyrosine hydroxylase polymorphism.

Anney RJ, Olsson CA, Lotfi-Miri M, Patton GC, Williamson R

Ann Neurol. 2003;54 Suppl 6:S56-65

Tyrosine hydroxylase deficiency causes progressive encephalopathy and dopa-nonresponsive dystonia.

Hoffmann GF, Assmann B, Brautigam C, Dionisi-Vici C, Haussler M, de Klerk JB, Naumann M, Steenbergen-Spanjers GC, Strassburg HM, Wevers RA.

Exp Dermatol. 2003 Feb;12(1):61-70

Tyrosine hydroxylase isoenzyme I is present in human melanosomes: a possible novel function in pigmentation.

Marles LK, Peters EM, Tobin DJ, Hibberts NA, Schallreuter KU

Clin Cancer Res. 2003 Feb;9(2):812-9

Real-time analysis of tyrosine hydroxylase gene expression: a sensitive and semiquantitative marker for minimal residual disease detection of neuroblastoma.

Lambooy LH, Gidding CE, van den Heuvel LP, Hulsbergen-van de Kaa CA, Ligtenberg M, Bokkerink JP, De Abreu RA

J Neurochem. 2002 Aug;82(4):801-8

Glial cell line-derived neurotrophic factor up-regulates the expression of tyrosine hydroxylase gene in human neuroblastoma cell lines.

Xiao H, Hirata Y, Isobe K, Kiuchi K.

47. THBS1 : Thrombospondine 1

Nom anglais : Thrombospondin 1

Commentaire base de données Gene : la protéine codée par ce gène est une sous-unité d'une protéine homotrimérique liée par des ponts disulfides. Cette protéine est une glycoprotéine adhésive qui intervient dans les interactions de cellule à cellule et de cellule à matrice. Cette protéine peut se lier au fibrinogène, à la fibronectine, à la laminine, au collagène de type V et aux intégrines alpha-V/beta-1. Il a été montré que cette protéine jouait un rôle dans l'aggrégation des plaquettes, l'angiogenèse et la tumorigénèse.

Fonction : cette protéine joue un rôle dans les interactions entre cellules et les interactions des cellules avec la matrice extracellulaire, c'est-à-dire un rôle dans la cohésion des tissus. Elle est importante pour l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation et le maintien des vaisseaux sanguins.

Effets : les tumeurs étant richement vascularisées, une inhibition de ce gène, en permettant la prolifération de cellules endothéliales (qui forment les vaisseaux sanguins), peut permettre l'accroissement de tumeurs.

Références bibliographiques :

Clin Cancer Res. 2004 Jun 15;10(12 Pt 1):4150-7

Clinical significance of thrombospondin 1 expression in hepatocellular carcinoma.

Poon RT, Chung KK, Cheung ST, Lau CP, Tong SW, Leung KL, Yu WC, Tuszynski GP, Fan ST

J Surg Res. 2004 Nov;122(1):135-42

The role of thrombospondin-1 in human disease.

Esemuede N, Lee T, Pierre-Paul D, Sumpio BE, Gahtan V.

Angiogenesis. 2003;6(4):295-301

Increased expression of VEGF-receptors (FLT-1, KDR, NRP-1) and thrombospondin-1 is associated with glomeruloid microvascular proliferation, an aggressive angiogenic phenotype, in malignant melanoma.

Straume O, Akslen LA.

Oncology. 2003;64(4):423-9

Reduced expression of the TSP1 gene and its association with promoter hypermethylation in gastric carcinoma.

Oue N, Matsumura S, Nakayama H, Kitadai Y, Taniyama K, Matsusaki K, Yasui W

Cell Mol Life Sci. 2002 Nov;59(11):1960-71

Carboxypeptidase E and thrombospondin-1 are differently expressed in subcutaneous and visceral fat of obese subjects.

Ramis JM, Franssen-van Hal NL, Kramer E, Llado I, Bouillaud F, Palou A, Keijer J.

Clin Cancer Res. 2002 Jan;8(1):61-74

Contrasting expression of thrombospondin-1 and osteopontin correlates with absence or presence of metastatic phenotype in an isogenic model of spontaneous human breast cancer metastasis.

Urquidi V, Sloan D, Kawai K, Agarwal D, Woodman AC, Tarin D, Goodison S

Cancer Res. 2003 Oct 1;63(19):6299-310

Methylation-associated silencing of the thrombospondin-1 gene in human neuroblastoma.

Yang QW, Liu S, Tian Y, Salwen HR, Chlenski A, Weinstein J, Cohn SL

J Immunol. 2003 Aug 15;171(4):1732-40.

Synoviocyte-mediated expansion of inflammatory T cells in rheumatoid synovitis is dependent on CD47-thrombospondin 1 interaction.

Vallejo AN, Yang H, Klimiuk PA, Weyand CM, Goronzy JJ.

48. TP53 : Protéine p53

Nom anglais : Tumor protein p53

Commentaire base de données Gene : la protéine de tumeur p53, une protéine nucléaire, joue un rôle essentiel dans la régulation du cycle cellulaire, en particulier dans la transition de G0 à G1. Elle est présente à de très bas niveaux dans les cellules normales. Toutefois, dans de nombreuses lignées cellulaires transformées, elle est exprimée en grande quantité et on pense qu'elle contribue à la transformation et à la malignité. p53 est une protéine de liaison à l'ADN, qui contient des domaines de liaison à l'ADN, d'oligomérisation et d'activation de la transcription. Il a été postulé qu'elle se liait en

tant que tétramère à un site liaison pour p53 et qu'elle active l'expression de gènes en aval qui inhibent la croissance et/ou l'invasion, fonctionnant ainsi comme un suppresseur de tumeurs. Des mutants de p53 qui apparaissent fréquemment dans différents cancers humains ne peuvent pas se lier au site consensuel de liaison à l'ADN et, ainsi, entraînent la perte de l'activité de suppression de tumeurs. Les altérations du gène TP53 apparaissent non seulement comme mutations somatiques dans des malignités humaines, mais aussi comme des mutations de lignées germinales dans certaines familles susceptibles aux tumeurs présentant le syndrome de Li-Fraumeni.

Fonction : cette protéine joue un rôle de premier plan dans le contrôle du cycle cellulaire.

Effets : l'inhibition de ce gène peut permettre une prolifération cellulaire et, donc, le développement de tumeurs.

Références bibliographiques :

Clin Cancer Res. 2004 Sep 15;10(18 Pt 1):6208-14.

Prognostic significance of TP53 tumor suppressor gene expression and mutations in human osteosarcoma: a meta-analysis.

Pakos EE, Kyzas PA, Ioannidis JP.

J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Feb;93(2-5):173-82. Epub 2005 Jan 28

p53-dependent inhibition of progestin-induced VEGF expression in human breast cancer cells.

Liang Y, Wu J, Stancel GM, Hyder SM.

Oncogene. 2005 Apr 11; [Epub ahead of print]

Stress-specific signatures: expression profiling of p53 wild-type and -null human cells.

Amundson SA, Do KT, Vinikoor L, Koch-Paiz CA, Bittner ML, Trent JM, Meltzer P, Fornace AJ

World J Gastroenterol. 2005 Apr 14;11(14):2162-5

Clinicopathological significance of p53 and mdm2 protein expression in human pancreatic cancer.

Dong M, Ma G, Tu W, Guo KJ, Tian YL, Dong YT.

Mol Cancer Ther. 2005 Jan;4(1):81-90

Epigallocatechin-3-gallate induces apoptosis in estrogen receptor-negative human breast carcinoma cells via modulation in protein expression of p53 and Bax and caspase-3 activation.

Roy AM, Baliga MS, Katiyar SK

Int J Oncol. 2004 Oct;25(4):913-20.

Dysfunction of p53 pathway in human colorectal cancer: analysis of p53 gene mutation and the expression of the p53-associated factors p14ARF, p33ING1, p21WAF1 and MDM2.

Tachibana M, Kawamata H, Fujimori T, Omotehara F, Horiuchi H, Ohkura Y, Igarashi S, Kotake K, Kubota K

Mutat Res. 2004 Mar 14;558(1-2):81-92

Effects of asbestos on initiation of DNA damage, induction of DNA-strand breaks, P53-expression and apoptosis in primary, SV40-transformed and malignant human mesothelial cells.

Burmeister B, Schwerdtle T, Poser I, Hoffmann E, Hartwig A, Muller WU, Rettenmeier AW, Seemayer NH, Dopp E.

49. TRPM2 : Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 2

Nom anglais : Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 2

Commentaire base de données Gene : la protéine codée par ce gène est un canal cation perméable au calcium régulé par l'ADP-ribose libre intracellulaire. La protéine codée est activée par le stress oxydatif et confère une susceptibilité à la mort cellulaire. Deux transcrits variants codant différentes isoformes ont été trouvés pour ce gène.

Fonction : cette protéine constitue un canal perméable aux ions calcium. Elle est activée par le stress oxydatif (par exemple, en présence de radicaux libres) et peut mener à la mort cellulaire.

Effets : la perturbation de l'expression de ce gène est le signe que la cellule a subi des dommages.

Références bibliographiques :

J Biol Chem. 2003 May 2;278(18):16222-9. Epub 2003 Feb 19

A novel TRPM2 isoform inhibits calcium influx and susceptibility to cell death.

Zhang W, Chu X, Tong Q, Cheung JY, Conrad K, Masker K, Miller BA.

Mol Cell. 2002 Jan;9(1):163-73

LTRPC2 Ca²⁺-permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death.

Hara Y, Wakamori M, Ishii M, Maeno E, Nishida M, Yoshida T, Yamada H, Shimizu S, Mori E, Kudoh J, Shimizu N, Kurose H, Okada Y, Imoto K, Mori Y.

50. TUBA1 : Tubuline alpha 1

Nom anglais : Tubulin, alpha 1

Commentaire base de données Gene : les microtubules du cytosquelette chez les eucaryotes assurent des fonctions essentielles et diverses ; ils sont composés d'un hétérodimère de tubuline alpha et bêta. Les gènes codant pour ces constituants des microtubules font partie de la superfamille des tubulines, composée de six familles distinctes. Les gènes pour la tubuline alpha, bêta et gamma sont présents chez tous les eucaryotes. Les tubulines alpha et bêta représentent les constituants majeurs des microtubules, tandis que la tubuline gamma joue un rôle crucial dans la **nucléation** de l'assemblage des microtubules. Il y a de multiples gènes de tubuline alpha et bêta. Ils sont très conservés entre les espèces. Ce gène code pour une tubuline alpha, homologue très conservé de la tubuline alpha spécifique des testicules chez le rat.

Fonction : favorise la croissance cellulaire, en particulier dans les testicules, en constituant la tubuline, élément fondamental du cytosquelette.

Effets : la perturbation de l'expression de ce gène peut gêner la croissance et la division cellulaires et entraîner des dysfonctionnements au sein des tissus et organes.

Références bibliographiques :

Biochem Biophys Res Commun. 2002 Apr 26;293(1):598-601

Increased levels of tyrosinated alpha-, beta(III)-, and beta(IV)-tubulin isotypes in paclitaxel-resistant MCF-7 breast cancer cells.

Banerjee A.

Neurochem Res. 1999 May;24(5):637-41

Tubulin and glial fibrillary acidic protein gene expression in developing fetal human brain at midgestation.

Pal U, Chaudhury S, Sarkar PK

J Neurogenet. 1983 Sep;1(1):105-11

Altered expression of different tubulin electrophoretic variants during human cortex development.

Morrison MR, Pardue S, Griffin WS

51. XBP1 : X-box binding protein 1

Nom anglais : X-box binding protein 1

Commentaire base de données Gene : ce gène code pour un facteur de transcription qui régule les gènes MHC de classe II en se liant à un promoteur appelé **X box**. La protéine contient deux domaines, couramment trouvés dans les facteurs de transcription, qui confèrent la capacité de liaison à l'ADN et de dimérisation. Le produit du gène a aussi été séparément identifié comme un facteur de transcription cellulaire qui se lie à un **enhancer** dans le promoteur du virus HTLV1. Il peut augmenter l'expression des protéines virales en agissant comme le partenaire de liaison à l'ADN d'un transactivateur viral. Il a aussi été découvert récemment que les mêmes agents qui induisent une réponse au stress dans le réticulum endoplasmique, la réponse aux protéines non repliées, augment aussi la transcription de ce gène. Cette augmentation de la transcription requiert un élément de liaison consensuel de réponse au stress du réticulum endoplasmique dans le promoteur. Allongeant la liste des possibilités fonctionnelles, un rapport récent d'études de souris **knockout** montre que ce gène est essentiel pour la croissance des hépatocytes. Un pseudogène a été identifié et localisé sur le chromosome 5.

Fonction : ce facteur de transcription régule les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité ; il joue donc un rôle important dans la réponse immunitaire. Il intervient aussi dans le contrôle qualité des protéines dans le réticulum endoplasmique.

Effets : l'inhibition peut mener à des maladies conformationnelles suite au mauvais repliement des protéines ; à la fois par son rôle immunitaire et en permettant l'accumulation de protéines mal repliées

(donc, de cellules assurant mal leur fonction), l'inhibition de ce gène peut mener à des cancers. Des mutations de ce gène ont été associées à un risque de schizophrénie.

Références bibliographiques :

Biochem Biophys Res Commun. 2004 Jul 2;319(3):866-70

A case-control study provides evidence of association for a functional polymorphism -197C/G in XBP1 to schizophrenia and suggests a sex-dependent effect.

Chen W, Duan S, Zhou J, Sun Y, Zheng Y, Gu N, Feng G, He L.

Biochem Biophys Res Commun. 2004 Apr 30;317(2):390-6

Discordance of UPR signaling by ATF6 and Ire1p-XBP1 with levels of target transcripts.

Shang J, Lehrman MA.

Breast Cancer. 2003;10(4):301-6.

Upregulation and overexpression of human X-box binding protein 1 (hXBP-1) gene in primary breast cancers.

Fujimoto T, Onda M, Nagai H, Nagahata T, Ogawa K, Emi M

Nat Genet. 2003 Oct;35(2):171-5. Epub 2003 Aug 31

Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder.

Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M, Bundo M, Kasahara T, Kusumi I, Tsujita T, Okazaki Y, Nanko S, Kunugi H, Sasaki T, Kato T.

Prostate. 2002 Feb 15;50(3):154-61

Down-regulation of human X-box binding protein 1 (hXBP-1) expression correlates with tumor progression in human prostate cancers.

Takahashi S, Suzuki S, Inaguma S, Ikeda Y, Cho YM, Nishiyama N, Fujita T, Inoue T, Hioki T, Sugimura Y, Ushijima T, Shirai T.

J Hepatol. 2003 May;38(5):605-14.

Activation of the ATF6, XBP1 and grp78 genes in human hepatocellular carcinoma: a possible involvement of the ER stress pathway in hepatocarcinogenesis.

Shuda M, Kondoh N, Imazeki N, Tanaka K, Okada T, Mori K, Hada A, Arai M, Wakatsuki T, Matsubara O, Yamamoto N, Yamamoto M.

Liste des gènes classés par voies pathologiques

Marqueurs d'expression (4)

A2M
ALB
ROBO1
TUBA1

Réponse au stress (9)

* Stress oxydatif

GSS
GPX1
GSTM3
SOD1
TRPM2

* Réponse inflammatoire

PTGS2
HSPA9B

* Détoxification

EPHX1
NOS2A

Domage à l'ADN (9)

* Arrêt du cycle cellulaire

CDC25C
CDKN1A
CDK4

* Mort cellulaire programmée (apoptose)

APAF1
ATM
BAX
NFKB1

* Stabilité et réparation du génome

RAD50
RAD51

Cycle cellulaire (7)

* Voie mitogénique

FOS
JUN

* Survie

BCL2
GADD45
MDM2
TP53
EGF

Neurotoxicité (8)

ACHE
CTSB
DRD2
PPARA
BZRP

TH
THBS
HOXD1

Réponse hormonale (9)

TFF1
CTSD
PGR
RAN
AR
CREB1
ESR1
CALR
CYP19A1

Contrôle architecture des protéines (5)

HSPA2
XBP1
ATF6
ERN1
C12ORF8

| 1,4 dioxan | | | | | | | | | | |
|------------------|-------|---------------|------|-----------|------|---------------|------|-----------|------|------|
| | | Hepatocyte C1 | | Neuron C1 | | Hepatocyte C1 | | Neuron C1 | | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | |
| STRESS | 1 | GSS | 0,70 | 0,35 | | | 0,28 | 0,34 | 0,34 | 0,35 |
| | 2 | GPX1 | 0,80 | 0,43 | | | 0,53 | 0,51 | 0,55 | 0,41 |
| | 3 | GSTM3 | | | | | | | | |
| | 4 | SOD1 | | | | | 0,58 | 0,54 | 0,48 | 0,45 |
| | 5 | TRPM2 | | | | | | | | |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | | | | | 0,47 | 0,42 |
| | 8 | EPHX1 | | | | | | | | |
| | 9 | NOS2A | | | | | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | | | | |
| | 11 | CDKN1A | 0,50 | 0,55 | 0,32 | 0,85 | | | 0,34 | 0,34 |
| | 12 | CDK4 | | | | | | | | |
| | 13 | APAF1 | | | | | | | | |
| | 14 | ATM | | | | | | | | |
| | 15 | BAX | | | | | | | | |
| | 16 | NFKB1 | | | | | | | | |
| | 17 | RAD50 | | | | | | | 0,46 | 0,36 |
| 18 | RAD51 | | | | | | | | | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | | | | |
| | 20 | JUN | | | | | | | | |
| | 21 | BCL2 | | | | | | | 3,70 | 0,28 |
| | 22 | GADD45A | | | | | | | 0,41 | 0,29 |
| | 23 | MDM2 | | | | | | | | |
| | 24 | TP53 | | | | | | | | |
| | 25 | EGF | | | | | | | | |
| | 26 | PPARA | | | | | | | | |
| 27 | TUBA1 | | | | | | | | | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | | | | |
| | 29 | CTSB | | | | | | | | |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | | | | | 0,62 | 0,69 | 0,61 | 0,50 |
| | 32 | TH | | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | | | | | | | | |
| | 34 | HOXD1 | | | | | | | | |
| | 35 | ROBO1 | | | | | | | | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | | |
| | 37 | CTSD | 0,89 | 0,45 | | | 0,36 | 0,36 | 0,35 | 0,29 |
| | 38 | PGR | | | | | | | | |
| | 39 | RAN | | | | | | | | |
| | 40 | AR | | | | | | | | |
| | 41 | CREB1 | | | 0,48 | 0,93 | | | | |
| | 42 | ESR1 | | | | | | | | |
| | 43 | CALR | | | 1,62 | 1,89 | | | | |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| | 45 | ALB | | | | | | | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | | | | |
| | 47 | XBP1 | | | | | | | 0,37 | 0,37 |
| | 48 | ATF6 | | | | | | | | |
| | 49 | ERN1 | | | | | | | | |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | | | | |
| | 51 | A2M | | | | | 0,30 | 0,02 | | |

| 2-Butoxyethanol | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------------|---------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|
| | | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | 0,18 | 0,16 | 0,78 | 0,11 | 0,59 | 0,09 | 0,39 | 0,01 |
| | 2 | GPX1 | | | | | 0,47 | 0,18 | 0,64 | 0,01 |
| | 3 | GSTM3 | | | | | | | | |
| | 4 | SOD1 | | | | | | | | |
| | 5 | TRPM2 | | | | | 0,16 | 0,10 | 0,23 | 0,03 |
| | 6 | PTGS2 | 0,13 | 0,12 | 0,25 | 0,03 | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | | | | | | |
| | 8 | EPHX1 | 0,10 | 0,25 | 0,34 | 0,09 | 0,47 | 0,08 | 0,20 | 0,03 |
| | 9 | NOS2A | 0,19 | 0,07 | 0,30 | 0,03 | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | 0,26 | 0,08 | 0,78 | 0,09 | 0,63 | 0,07 | 0,45 | 0,04 |
| | 11 | CDKN1A | 0,13 | 0,33 | 0,79 | 0,16 | 0,60 | 0,53 | 0,38 | 0,02 |
| | 12 | CDK4 | | | | | 0,63 | 0,18 | 0,67 | 0,02 |
| | 13 | APAF1 | 0,12 | 0,07 | 0,19 | 0,02 | | | | |
| | 14 | ATM | 0,06 | 0,16 | 0,28 | 0,05 | 0,43 | 0,06 | 0,16 | 0,02 |
| | 15 | BAX | 0,08 | 0,08 | 0,09 | 0,03 | | | | |
| | 16 | NFKB1 | 0,21 | 0,26 | 0,80 | 0,17 | 0,56 | 0,08 | 0,37 | 0,02 |
| | 17 | RAD50 | 0,32 | 0,42 | 0,96 | 0,18 | 0,75 | 0,38 | 0,78 | 0,03 |
| | 18 | RAD51 | 0,15 | 0,10 | 0,39 | 0,05 | 0,16 | 0,06 | 0,27 | 0,05 |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | 0,47 | 0,15 | 0,13 | 0,02 | | | | |
| | 20 | JUN | | | | | 0,59 | 0,40 | 0,57 | 0,03 |
| | 21 | BCL2 | 0,08 | 0,06 | 0,15 | 0,02 | 0,46 | 0,10 | 0,23 | 0,02 |
| | 22 | GADD45A | | | | | 0,61 | 0,45 | 0,59 | 0,02 |
| | 23 | MDM2 | 0,01 | 0,21 | 0,30 | 0,11 | 0,09 | 0,10 | 0,05 | 0,03 |
| | 24 | TP53 | 0,19 | 0,11 | 0,33 | 0,06 | 0,21 | 0,03 | 0,32 | 0,03 |
| | 25 | EGF | | | | | | | | |
| | 26 | PPARA | 0,02 | 0,12 | 0,11 | 0,05 | 0,05 | 0,07 | 0,09 | 0,04 |
| | 27 | TUBA1 | 0,09 | 0,25 | 0,20 | 0,05 | 0,05 | 0,10 | 0,07 | 0,03 |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | 0,22 | 0,27 | 0,13 | 0,02 | | | | |
| | 29 | CTSB | | | | | 0,18 | 0,06 | 0,28 | 0,04 |
| | 30 | DRD2 | 0,13 | 0,11 | 0,19 | 0,01 | | | | |
| | 31 | BZRP | 0,13 | 0,35 | 0,46 | 0,18 | 0,55 | 0,21 | 0,83 | 0,02 |
| | 32 | TH | | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | 0,07 | 0,20 | 0,13 | 0,06 | | | | |
| | 34 | HOXD1 | 0,15 | 0,13 | 0,15 | 0,03 | | | | |
| | 35 | ROBO1 | 0,11 | 0,64 | 0,82 | 0,24 | 0,21 | 0,12 | 0,20 | 0,10 |
| | HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | 0,33 | 0,77 | 0,59 | 0,04 | | | |
| 37 | | CTSD | 0,05 | 0,24 | 0,84 | 0,20 | 0,40 | 0,08 | 0,16 | 0,02 |
| 38 | | PGR | | | | | | | | |
| 39 | | RAN | 0,15 | 0,23 | 0,51 | 0,15 | 0,19 | 0,11 | 0,32 | 0,05 |
| 40 | | AR | | | | | | | | |
| 41 | | CREB1 | 0,25 | 0,27 | 0,87 | 0,24 | 0,61 | 0,16 | 0,70 | 0,04 |
| 42 | | ESR1 | | | | | | | | |
| 43 | | CALR | | | | | 0,52 | 0,34 | 0,98 | 0,03 |
| 44 | | CYP19A1 | | | | | | | | |
| MISCONFORMATION | 45 | ALB | | | | | | | | |
| | 46 | HSPA5 | | | | | | | | |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,64 | 0,22 | 0,35 | 0,03 |
| | 48 | ATF6 | 0,53 | 0,40 | 0,17 | 0,06 | | | | |
| | 49 | ERN1 | 0,11 | 0,15 | 0,13 | 0,03 | | | | |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | 0,64 | 0,43 | 0,63 | 0,02 |
| | 51 | A2M | | | | | | | | |

| | | 3-Aminophenol | | | | | | | | |
|------------------|-------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | |
| STRESS | 1 | GSS | 0,16 | 0,23 | 0,59 | 0,67 | 0,32 | 0,26 | 0,38 | 0,26 |
| | 2 | GPX1 | 0,22 | 0,71 | 0,97 | 0,52 | | | | |
| | 3 | GSTM3 | | | | | | | | |
| | 4 | SOD1 | | | | | | | | |
| | 5 | TRPM2 | 0,17 | 0,15 | 0,19 | 0,14 | 0,10 | 0,15 | 0,15 | 0,41 |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | | | | | | |
| | 8 | EPHX1 | 0,34 | 0,41 | 0,33 | 0,30 | 0,14 | 0,24 | 0,30 | 0,30 |
| | 9 | NOS2A | 0,32 | 0,23 | 0,63 | 0,32 | 0,17 | 0,29 | 0,27 | 0,21 |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | 0,87 | 0,89 | 0,59 | 0,29 |
| | 11 | CDKN1A | 0,21 | 0,95 | 0,69 | 0,32 | | | | |
| | 12 | CDK4 | 0,27 | 0,21 | 0,38 | 0,18 | 0,15 | 0,18 | 0,22 | 0,18 |
| | 13 | APAF1 | | | | | 0,51 | 0,50 | 0,23 | 0,31 |
| | 14 | ATM | 0,44 | 0,10 | 0,46 | 0,18 | 0,10 | 0,21 | 0,10 | 0,06 |
| | 15 | BAX | | | | | 0,67 | 0,29 | 0,40 | 0,12 |
| | 16 | NFKB1 | | | | | 0,82 | 0,36 | 0,46 | 0,22 |
| | 17 | RAD50 | | | | | | | | |
| | 18 | RAD51 | 0,31 | 0,20 | 0,27 | 0,30 | 0,11 | 0,12 | 0,70 | 0,15 |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | | | | |
| | 20 | JUN | | | | | 0,59 | 0,53 | 0,24 | 0,25 |
| | 21 | BCL2 | | | | | | | | |
| | 22 | GADD45A | | | | | | | | |
| | 23 | MDM2 | | | | | 0,57 | 0,93 | 0,26 | 0,43 |
| | 24 | TP53 | 0,18 | 0,14 | 0,43 | 0,47 | | | | |
| | 25 | EGF | 0,22 | 0,08 | 0,41 | 0,14 | 0,09 | 0,22 | 0,06 | 0,08 |
| | 26 | PPARA | 0,18 | 0,22 | 0,25 | 0,30 | 0,20 | 0,16 | 0,46 | 0,45 |
| 27 | TUBA1 | | | | | | | | | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | | | | |
| | 29 | CTSB | 0,27 | 0,91 | 0,61 | 0,55 | 0,19 | 0,31 | 0,17 | 0,13 |
| | 30 | DRD2 | 0,14 | 0,07 | 0,31 | 0,10 | 0,14 | 0,13 | 0,10 | 0,06 |
| | 31 | BZRP | | | | | | | | |
| | 32 | TH | | | | | 0,16 | 0,20 | 0,09 | 0,09 |
| | 33 | THBS1 | 0,25 | 0,19 | 0,95 | 0,76 | | | | |
| | 34 | HOXD1 | | | | | 0,73 | 0,96 | 0,44 | 0,53 |
| | 35 | ROBO1 | 0,30 | 0,18 | 0,63 | 0,40 | 0,15 | 0,42 | 0,12 | 0,12 |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | 0,24 | 0,20 | 0,36 | 0,42 | 0,11 | 0,13 | 0,12 | 0,45 |
| | 37 | CTSD | | | | | 0,14 | 0,10 | 0,58 | 0,87 |
| | 38 | PGR | 0,14 | 0,15 | 0,89 | 0,18 | 0,12 | 0,24 | 0,10 | 0,18 |
| | 39 | RAN | 0,30 | 0,46 | 0,43 | 0,32 | 0,08 | 0,22 | 0,14 | 0,14 |
| | 40 | AR | | | | | 0,56 | 0,57 | 0,10 | 0,08 |
| | 41 | CREB1 | 0,18 | 0,73 | 0,39 | 0,48 | | | | |
| | 42 | ESR1 | | | | | | | | |
| | 43 | CALR | | | | | 0,29 | 0,55 | 0,75 | 0,92 |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| | 45 | ALB | | | | | 0,18 | 0,17 | 0,12 | 0,15 |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | 0,39 | 0,42 | 0,75 | 0,59 | 0,40 | 0,61 | 0,83 | 0,11 |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,16 | 0,20 | 0,38 | 0,46 |
| | 48 | ATF6 | 0,49 | 0,17 | 0,59 | 0,37 | 0,14 | 0,17 | 0,09 | 0,11 |
| | 49 | ERN1 | 0,27 | 0,13 | 0,41 | 0,23 | 0,15 | 0,31 | 0,07 | 0,40 |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | | | | |
| | 51 | A2M | | | | | 0,15 | 0,09 | 0,29 | 0,13 |

| 4-Aminobiphenyl | | | | | | | | | | |
|------------------|-------|---------------|--------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | |
| STRESS | 1 | GSS | | | | | | | | |
| | 2 | GPX1 | | | | 0,30 | 0,21 | 0,53 | 0,61 | |
| | 3 | GSTM3 | | | | 0,52 | 0,35 | 0,58 | 0,59 | |
| | 4 | SOD1 | | | | 0,46 | 0,44 | 0,54 | 0,70 | |
| | 5 | TRPM2 | | | | 0,59 | 0,32 | 0,80 | 0,45 | |
| | 6 | PTGS2 | | | | 0,76 | 0,16 | 0,72 | 0,37 | |
| | 7 | HSPA9B | 2,29 | 1,10 | 1,07 | 2,06 | 0,50 | 0,17 | 0,52 | 0,72 |
| | 8 | EPHX1 | | | | 0,53 | 0,39 | 0,56 | 0,83 | |
| | 9 | NOS2A | | | | | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | 0,69 | 0,13 | 0,73 | 0,28 | |
| | 11 | CDKN1A | 11,98 | 7,80 | 1,79 | 1,67 | | | | |
| | 12 | CDK4 | | | | 0,43 | 0,17 | 0,66 | 0,76 | |
| | 13 | APAF1 | | | | 0,40 | 0,33 | 0,48 | 0,75 | |
| | 14 | ATM | | | | | | | | |
| | 15 | BAX | | | | | | | | |
| | 16 | NFKB1 | | | | | | | | |
| | 17 | RAD50 | | | | 0,74 | 0,18 | 0,58 | 0,49 | |
| 18 | RAD51 | | | | | | | | | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | | | | |
| | 20 | JUN | | | | | | | | |
| | 21 | BCL2 | | | | | | | | |
| | 22 | GADD45A | 3,08 | 3,30 | 1,09 | 1,22 | | | | |
| | 23 | MDM2 | | | | | | | | |
| | 24 | TP53 | | | | 0,60 | 0,45 | 0,83 | 0,58 | |
| | 25 | EGF | | | | | | | | |
| 26 | PPARA | | | | 0,08 | 0,19 | 0,33 | 0,40 | | |
| 27 | TUBA1 | | | | 0,95 | 0,40 | 0,35 | 0,32 | | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | | | | |
| | 29 | CTSB | | | | | | | | |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | | | | 0,35 | 0,22 | 0,58 | 0,62 | |
| | 32 | TH | | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | | | | | | | | |
| | 34 | HOXD1 | | | | | | | | |
| 35 | ROBO1 | | | | | | | | | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | | |
| | 37 | CTSD | 3,46 | 2,50 | 2,35 | 2,00 | 0,26 | 0,20 | 0,43 | 0,79 |
| | 38 | PGR | | | | | 0,64 | 0,25 | 0,67 | 0,90 |
| | 39 | RAN | | | | | 0,58 | 0,13 | 0,39 | 0,37 |
| | 40 | AR | | | | | | | | |
| | 41 | CREB1 | | | | | 0,68 | 0,14 | 0,49 | 0,64 |
| | 42 | ESR1 | | | | | 0,51 | 0,30 | 0,62 | 0,42 |
| | 43 | CALR | | | | | 0,52 | 0,33 | 0,87 | 0,22 |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | | | | | | | | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | 0,78 | 0,16 | 0,32 | 0,52 | |
| | 47 | XBP1 | | | | 0,78 | 0,46 | 0,64 | 0,71 | |
| | 48 | ATF6 | | | | | | | | |
| | 49 | ERN1 | | | | 0,09 | 0,49 | 0,53 | 0,81 | |
| | 50 | C12ORF8 | | | | 0,49 | 0,28 | 0,58 | 0,70 | |
| | 51 | A2M | | | | | | | | |

| | | | Abamectin | | | | | | | |
|-----------------|------------------|---------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|
| | | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | 0,11 | 0,18 | 0,05 | 0,25 | 0,07 | 0,08 | 0,62 | 0,33 |
| | 2 | GPX1 | 0,50 | 0,74 | 0,36 | 0,67 | 0,85 | 0,33 | 0,71 | 0,26 |
| | 3 | GSTM3 | 0,64 | 0,50 | 0,23 | 0,59 | | | | |
| | 4 | SOD1 | 0,71 | 0,35 | 0,84 | 0,85 | | | | |
| | 5 | TRPM2 | 0,07 | 0,10 | 0,01 | 0,43 | 0,02 | 0,08 | 0,20 | 0,25 |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | | | | | | |
| | 8 | EPHX1 | 0,10 | 0,14 | 0,02 | 0,20 | 0,04 | 0,07 | 0,45 | 0,28 |
| | 9 | NOS2A | | | | | 0,01 | 0,03 | 0,29 | 0,17 |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | 0,07 | 0,13 | 0,08 | 0,75 | 0,13 | 0,05 | 0,96 | 0,33 |
| | 11 | CDKN1A | | | | | | | | |
| | 12 | CDK4 | 0,11 | 0,17 | 0,03 | 0,38 | | | | |
| | 13 | APAF1 | 0,05 | 0,14 | 0,00 | 0,71 | 0,01 | 0,02 | 0,35 | 0,15 |
| | 14 | ATM | 0,06 | 0,11 | 0,01 | 0,09 | 0,01 | 0,01 | 0,39 | 0,15 |
| | 15 | BAX | 0,04 | 0,23 | 0,01 | 0,09 | 0,00 | 0,02 | 0,55 | 0,21 |
| | 16 | NFKB1 | 0,38 | 0,20 | 0,08 | 0,48 | 0,04 | 0,02 | 0,99 | 0,28 |
| | 17 | RAD50 | 0,89 | 0,38 | 0,15 | 0,43 | | | | |
| | 18 | RAD51 | 0,08 | 0,17 | 0,01 | 0,65 | 0,02 | 0,03 | 0,61 | 0,11 |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | 0,11 | 0,12 | 0,03 | 0,73 | 0,01 | 0,01 | 0,33 | 0,22 |
| | 20 | JUN | | | | | 0,45 | 0,77 | 0,50 | 0,30 |
| | 21 | BCL2 | 0,11 | 0,15 | 0,01 | 0,07 | 0,02 | 0,02 | 0,73 | 0,07 |
| | 22 | GADD45A | | | | | | | | |
| | 23 | MDM2 | | | | | 0,02 | 0,25 | 0,47 | 0,15 |
| | 24 | TP53 | | | | | 0,01 | 0,02 | 0,27 | 0,17 |
| | 25 | EGF | 0,03 | 0,14 | 0,01 | 0,05 | 0,01 | 0,02 | 0,21 | 0,18 |
| | 26 | PPARA | 0,24 | 0,22 | 0,04 | 0,56 | 0,05 | 0,03 | 0,68 | 0,12 |
| | 27 | TUBA1 | 0,29 | 0,36 | 0,09 | 0,53 | 0,13 | 0,11 | 0,70 | 0,16 |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | 0,10 | 0,36 | 0,01 | 0,92 | 0,12 | 0,06 | 0,32 | 0,11 |
| | 29 | CTSB | | | | | 0,11 | 0,20 | 0,62 | 0,24 |
| | 30 | DRD2 | 0,02 | 0,08 | 0,00 | 0,19 | 0,02 | 0,01 | 0,41 | 0,25 |
| | 31 | BZRP | 0,22 | 0,31 | 0,10 | 0,54 | | | | |
| | 32 | TH | 0,05 | 0,09 | 0,01 | 0,09 | 0,11 | 0,02 | 0,43 | 0,16 |
| | 33 | THBS1 | | | | | 0,01 | 0,01 | 0,33 | 0,13 |
| | 34 | HOXD1 | | | | | 0,06 | 0,01 | 0,21 | 0,28 |
| | 35 | ROBO1 | | | | | 0,06 | 0,18 | 0,53 | 0,11 |
| | HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | |
| 37 | | CTSD | 0,32 | 0,30 | 0,38 | 0,87 | 0,21 | 0,10 | 0,37 | 0,11 |
| 38 | | PGR | 0,04 | 0,08 | 0,01 | 0,13 | 0,01 | 0,02 | 0,42 | 0,16 |
| 39 | | RAN | 0,13 | 0,12 | 0,03 | 0,77 | 0,04 | 0,04 | 0,91 | 0,22 |
| 40 | | AR | 0,04 | 0,13 | 0,00 | 0,94 | 0,00 | 0,01 | 0,14 | 0,27 |
| 41 | | CREB1 | 0,56 | 0,31 | 0,46 | 0,48 | | | | |
| 42 | | ESR1 | 0,05 | 0,15 | 0,01 | 0,12 | 0,00 | 0,02 | 0,19 | 0,64 |
| 43 | | CALR | | | | | | | | |
| 44 | | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | | | | | 0,01 | 0,03 | 0,33 | 0,94 | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | 0,01 | 0,19 | 0,61 | 0,23 |
| | 47 | XBP1 | 0,89 | 0,54 | 0,25 | 0,57 | 0,25 | 0,13 | 0,99 | 0,39 |
| | 48 | ATF6 | 0,29 | 0,25 | 0,01 | 0,72 | 0,01 | 0,03 | 0,37 | 0,17 |
| | 49 | ERN1 | 0,26 | 0,25 | 0,01 | 0,49 | 0,09 | 0,02 | 0,36 | 0,07 |
| | 50 | C12ORF8 | 0,36 | 0,29 | 0,29 | 0,60 | 0,49 | 0,43 | 0,93 | 0,46 |
| | 51 | A2M | | | | | 0,01 | 0,05 | 0,22 | 0,22 |

| Acetaminophen | | | | | | | | | | |
|------------------|-------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | |
| STRESS | 1 | GSS | 0,71 | 0,51 | 0,44 | 0,61 | | | | |
| | 2 | GPX1 | 0,67 | 0,44 | 0,37 | 0,49 | | | | |
| | 3 | GSTM3 | | | | | | | | |
| | 4 | SOD1 | | | | | | | | |
| | 5 | TRPM2 | | | | | | | | |
| | 6 | PTGS2 | | | | | 0,27 | 0,25 | 0,64 | 0,24 |
| | 7 | HSPA9B | 0,63 | 0,46 | 0,57 | 0,88 | | | | |
| | 8 | EPHX1 | 0,70 | 0,55 | 0,45 | 0,64 | | | | |
| | 9 | NOS2A | | | | | 0,13 | 0,12 | 0,19 | 0,19 |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | | | | |
| | 11 | CDKN1A | | | | | | | | |
| | 12 | CDK4 | | | | | | | | |
| | 13 | APAF1 | | | | | 0,27 | 0,50 | 0,77 | 0,44 |
| | 14 | ATM | 0,26 | 0,20 | 0,24 | 0,22 | 0,52 | 0,66 | 0,51 | 0,85 |
| | 15 | BAX | 0,23 | 0,11 | 0,21 | 0,26 | | | | |
| | 16 | NFKB1 | 0,38 | 0,39 | 0,36 | 0,52 | 0,51 | 0,59 | 0,68 | 0,75 |
| | 17 | RAD50 | | | | | | | | |
| 18 | RAD51 | | | | | | | | | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | | | | |
| | 20 | JUN | 0,18 | 0,32 | 0,14 | 0,30 | 3,54 | 1,64 | 1,03 | 1,26 |
| | 21 | BCL2 | | | | | 0,36 | 0,53 | 0,38 | 0,52 |
| | 22 | GADD45A | | | | | | | | |
| | 23 | MDM2 | 0,11 | 0,07 | 0,23 | 0,25 | 0,34 | 0,82 | 0,42 | 0,49 |
| | 24 | TP53 | 0,02 | 0,05 | 0,09 | 0,25 | | | | |
| | 25 | EGF | | | | | 0,17 | 0,09 | 0,20 | 0,19 |
| | 26 | PPARA | 0,28 | 0,35 | 0,17 | 0,19 | 0,60 | 0,96 | 0,45 | 0,65 |
| 27 | TUBA1 | | | | | | | | | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | 0,32 | 0,51 | 0,61 | 0,65 |
| | 29 | CTSB | | | | | | | | |
| | 30 | DRD2 | | | | | 0,38 | 0,95 | 0,88 | 0,73 |
| | 31 | BZRP | 0,29 | 0,20 | 0,33 | 0,52 | 0,64 | 0,66 | 0,81 | 0,96 |
| | 32 | TH | | | | | 0,36 | 0,50 | 0,65 | 0,38 |
| | 33 | THBS1 | 0,34 | 0,22 | 0,32 | 0,31 | 0,11 | 0,16 | 0,24 | 0,09 |
| | 34 | HOXD1 | 0,12 | 0,06 | 0,14 | 0,38 | | | | |
| | 35 | ROBO1 | 0,56 | 0,46 | 0,62 | 0,70 | | | | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | 0,06 | 0,05 | 0,21 | 0,27 | | | | |
| | 37 | CTSD | | | | | 0,34 | 0,61 | 0,47 | 0,94 |
| | 38 | PGR | | | | | | | | |
| | 39 | RAN | 0,84 | 0,67 | 0,54 | 0,89 | | | | |
| | 40 | AR | | | | | 0,13 | 0,29 | 0,62 | 0,17 |
| | 41 | CREB1 | 0,83 | 0,55 | 0,43 | 0,61 | | | | |
| | 42 | ESR1 | | | | | | | | |
| | 43 | CALR | 2,21 | 1,57 | 1,29 | 1,23 | 1,79 | 1,00 | 1,70 | 1,12 |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | | | | | 0,18 | 0,09 | 0,24 | 0,22 | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | | | | |
| | 47 | XBP1 | | | | | | | | |
| | 48 | ATF6 | | | | | | | | |
| | 49 | ERN1 | | | | | 0,45 | 0,54 | 0,36 | 0,35 |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | | | | |
| | 51 | A2M | | | | | 0,19 | 0,21 | 0,16 | 0,20 |

| | | | Acetonitril | | | | | | | |
|------------------|----|---------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|
| | | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | | | | | 0,31 | 0,43 | 0,37 | 0,32 |
| | 2 | GPX1 | | | | | 0,42 | 0,69 | 0,49 | 0,52 |
| | 3 | GSTM3 | | | | | | | 0,53 | 0,75 |
| | 4 | SOD1 | | | | | 0,39 | 0,65 | 0,47 | 0,56 |
| | 5 | TRPM2 | | | | | | | | |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | 0,49 | 0,57 | | | 0,49 | 0,59 | 0,41 | 0,55 |
| | 8 | EPHX1 | | | | | | | | |
| | 9 | NOS2A | | | | | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | | | | |
| | 11 | CDKN1A | 1,39 | 1,96 | | | 0,57 | 0,58 | 0,33 | 0,34 |
| | 12 | CDK4 | | | | | | | 0,40 | 0,65 |
| | 13 | APAF1 | | | | | | | | |
| | 14 | ATM | | | | | | | | |
| | 15 | BAX | | | | | | | | |
| | 16 | NFKB1 | | | | | | | | |
| | 17 | RAD50 | | | | | 0,49 | 0,52 | 0,37 | 0,46 |
| | 18 | RAD51 | | | | | | | | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | | | | |
| | 20 | JUN | | | | | | | | |
| | 21 | BCL2 | | | | | | | | |
| | 22 | GADD45A | 0,71 | 0,55 | 0,51 | 0,61 | 0,31 | 0,46 | 0,34 | 0,40 |
| | 23 | MDM2 | | | | | | | | |
| | 24 | TP53 | | | | | | | | |
| | 25 | EGF | | | | | | | | |
| | 26 | PPARA | | | | | | | | |
| | 27 | TUBA1 | | | | | | | | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | | | | |
| | 29 | CTSB | 3,31 | 4,53 | 1,34 | 2,16 | | | | |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | | | | | 0,59 | 0,83 | | |
| | 32 | TH | | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | | | | | | | | |
| | 34 | HOXD1 | | | | | | | | |
| | 35 | ROBO1 | | | | | | | 0,26 | 0,21 |
| | | | | | | | | | | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | | |
| | 37 | CTSD | | | | | 0,45 | 0,52 | 0,33 | 0,37 |
| | 38 | PGR | | | | | | | | |
| | 39 | RAN | | | | | | | | |
| | 40 | AR | | | | | | | | |
| | 41 | CREB1 | | | | | | | 0,41 | 0,45 |
| | 42 | ESR1 | | | | | | | | |
| | 43 | CALR | 3,75 | 4,01 | | | | | 0,47 | 0,80 |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| | 45 | ALB | | | | | | | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | | | | |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,44 | 0,53 | 0,32 | 0,44 |
| | 48 | ATF6 | | | | | | | | |
| | 49 | ERN1 | | | | | | | | |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | 0,58 | 0,71 | 0,42 | 0,57 |
| | 51 | A2M | | | | | | | | |

| Acrylamid | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | |
| STRESS | 1 | GSS | 0,16 | 0,96 | 0,03 | 0,08 | | | | |
| | 2 | GPX1 | | | | | | | | |
| | 3 | GSTM3 | 0,62 | 0,71 | 0,10 | 0,33 | 0,16 | 0,22 | 0,60 | 0,88 |
| | 4 | SOD1 | 1,49 | 2,27 | 1,14 | 1,19 | | | | |
| | 5 | TRPM2 | | | | | 0,00 | 0,02 | 0,51 | 0,53 |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | | | | | | |
| | 8 | EPHX1 | 0,78 | 0,93 | 0,01 | 0,04 | 0,01 | 0,02 | 0,53 | 0,59 |
| | 9 | NOS2A | | | | | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | 0,35 | 0,24 | 0,02 | 0,04 | 0,01 | 0,04 | 0,51 | 0,61 |
| | 11 | CDKN1A | 4,86 | 35,43 | 1,00 | 2,25 | 4,55 | 3,59 | 1,68 | 1,75 |
| | 12 | CDK4 | | | | | 0,02 | 0,06 | 0,51 | 0,75 |
| | 13 | APAF1 | | | | | | | | |
| | 14 | ATM | 0,05 | 0,50 | 0,00 | 0,02 | | | | |
| | 15 | BAX | 0,03 | 0,22 | 0,00 | 0,01 | | | | |
| | 16 | NFKB1 | 0,22 | 0,84 | 0,05 | 0,17 | 0,03 | 0,06 | 0,52 | 0,64 |
| | 17 | RAD50 | | | | | 0,37 | 0,27 | 0,61 | 0,94 |
| | 18 | RAD51 | 0,07 | 0,64 | 0,01 | 0,02 | 0,01 | 0,03 | 0,51 | 0,62 |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | 0,02 | 0,02 | 0,50 | 0,53 |
| | 20 | JUN | | | | | 0,00 | 0,03 | 0,51 | 0,58 |
| | 21 | BCL2 | | | | | 0,01 | 0,05 | 0,51 | 0,64 |
| | 22 | GADD45A | 1,77 | 2,94 | 1,30 | 1,26 | 2,00 | 1,42 | 1,18 | 1,09 |
| | 23 | MDM2 | | | | | | | | |
| | 24 | TP53 | | | | | | | | |
| | 25 | EGF | | | | | | | | |
| | 26 | PPARA | 0,24 | 0,46 | 0,02 | 0,18 | 0,06 | 0,04 | 0,52 | 0,71 |
| | 27 | TUBA1 | | | | | 0,02 | 0,04 | 0,52 | 0,56 |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | 0,04 | 0,11 | 0,60 | 0,76 |
| | 29 | CTSB | | | | | 0,05 | 0,04 | 0,51 | 0,70 |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | 0,59 | 0,77 | 0,29 | 0,60 | | | | |
| | 32 | TH | 0,01 | 0,18 | 0,00 | 0,01 | | | | |
| | 33 | THBS1 | 0,39 | 0,68 | 0,00 | 0,01 | | | | |
| | 34 | HOXD1 | 0,04 | 0,08 | 0,05 | 0,11 | | | | |
| | 35 | ROBO1 | 0,44 | 0,61 | 0,03 | 0,11 | | | | |
| | HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | |
| 37 | | CTSD | | | | | 0,04 | 0,20 | 0,60 | 0,96 |
| 38 | | PGR | | | | | | | | |
| 39 | | RAN | 0,38 | 0,64 | 0,04 | 0,15 | 0,02 | 0,05 | 0,52 | 0,79 |
| 40 | | AR | 0,03 | 0,17 | 0,00 | 0,01 | | | | |
| 41 | | CREB1 | | | | | 0,27 | 0,22 | 0,70 | 0,83 |
| 42 | | ESR1 | | | | | | | | |
| 43 | | CALR | | | | | | | | |
| 44 | | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | | | | | | | | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | | | | |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,06 | 0,13 | 0,54 | 0,97 |
| | 48 | ATF6 | 0,11 | 0,14 | 0,00 | 0,01 | | | | |
| | 49 | ERN1 | 0,02 | 0,18 | 0,00 | 0,01 | | | | |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | | | | |
| | 51 | A2M | | | | | | | | |

| Aldicarb | | | | | | | | | | |
|------------------|---------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | |
| STRESS | 1 | GSS | 0,27 | 0,35 | 0,38 | 0,55 | | | | |
| | 2 | GPX1 | | | | | 1,01 | 2,09 | 1,04 | 1,15 |
| | 3 | GSTM3 | | | | | 1,44 | 1,56 | 2,03 | 1,23 |
| | 4 | SOD1 | 2,70 | 1,36 | 1,81 | 1,58 | 2,22 | 2,61 | 2,12 | 1,26 |
| | 5 | TRPM2 | | | | | 0,07 | 0,07 | 0,93 | 0,65 |
| | 6 | PTGS2 | | | | | 0,16 | 0,89 | 0,19 | 0,20 |
| | 7 | HSPA9B | | | | | | | | |
| | 8 | EPHX1 | 0,41 | 0,74 | 0,45 | 0,14 | 0,10 | 0,19 | 0,59 | 0,33 |
| | 9 | NOS2A | | | | | 0,07 | 0,09 | 0,17 | 0,05 |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | 0,31 | 0,99 | 0,20 | 0,25 |
| | 11 | CDKN1A | | | | | | | | |
| | 12 | CDK4 | 0,20 | 0,59 | 0,07 | 0,25 | 0,52 | 0,66 | 0,39 | 0,47 |
| | 13 | APAF1 | | | | | | | | |
| | 14 | ATM | 0,14 | 0,26 | 0,07 | 0,06 | 0,06 | 0,18 | 0,05 | 0,10 |
| | 15 | BAX | | | | | 0,08 | 0,06 | 0,10 | 0,04 |
| | 16 | NFKB1 | 0,37 | 0,85 | 0,16 | 0,55 | 0,42 | 0,61 | 0,30 | 0,29 |
| | 17 | RAD50 | | | | | 2,33 | 1,93 | 1,23 | 1,04 |
| 18 | RAD51 | 0,43 | 0,13 | 0,06 | 0,18 | 0,89 | 0,56 | 0,33 | 0,54 | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | 0,04 | 0,58 | 0,04 | 0,06 | 0,14 | 0,12 | 0,08 | 0,05 |
| | 20 | JUN | 0,23 | 0,41 | 0,10 | 0,45 | | | | |
| | 21 | BCL2 | 0,03 | 0,21 | 0,01 | 0,10 | 0,23 | 0,27 | 0,20 | 0,35 |
| | 22 | GADD45A | | | | | | | | |
| | 23 | MDM2 | 0,04 | 0,34 | 0,09 | 0,05 | 0,07 | 0,10 | 0,05 | 0,11 |
| | 24 | TP53 | 0,02 | 0,10 | 0,03 | 0,08 | 0,02 | 0,12 | 0,09 | 0,08 |
| | 25 | EGF | | | | | 0,05 | 0,05 | 0,04 | 0,05 |
| | 26 | PPARA | 0,14 | 0,67 | 0,05 | 0,20 | 0,19 | 0,52 | 0,15 | 0,17 |
| 27 | TUBA1 | | | | | 0,18 | 0,52 | 0,23 | 0,42 | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | 0,22 | 0,55 | 0,13 | 0,23 |
| | 29 | CTSB | | | | | 0,46 | 0,51 | 0,15 | 0,27 |
| | 30 | DRD2 | | | | | 0,04 | 0,17 | 0,06 | 0,25 |
| | 31 | BZRP | 0,47 | 0,64 | 0,25 | 0,57 | 2,02 | 2,32 | 1,72 | 1,23 |
| | 32 | TH | | | | | 0,02 | 0,07 | 0,07 | 0,09 |
| | 33 | THBS1 | | | | | 0,05 | 0,12 | 0,07 | 0,10 |
| | 34 | HOXD1 | 0,12 | 0,61 | 0,06 | 0,13 | | | | |
| 35 | ROBO1 | | | | | 0,06 | 0,14 | 0,04 | 0,11 | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | 0,07 | 0,75 | 0,10 | 0,13 | 0,06 | 0,05 | 0,14 | 0,08 |
| | 37 | CTSD | | | | | 0,39 | 0,49 | 0,40 | 0,47 |
| | 38 | PGR | 0,01 | 0,18 | 0,02 | 0,02 | 0,05 | 0,09 | 0,06 | 0,63 |
| | 39 | RAN | 0,38 | 0,92 | 0,18 | 0,62 | 0,37 | 0,65 | 0,20 | 0,37 |
| | 40 | AR | | | | | | | | |
| | 41 | CREB1 | 0,62 | 0,87 | 0,17 | 0,67 | | | | |
| | 42 | ESR1 | 0,01 | 0,34 | 0,01 | 0,03 | 0,12 | 0,12 | 0,08 | 0,14 |
| | 43 | CALR | 3,16 | 2,61 | 1,37 | 1,49 | | | | |
| 44 | CYP19A1 | | | | | | | | | |
| 45 | ALB | 2,32 | 1,75 | 2,93 | 2,63 | 0,07 | 0,06 | 0,07 | 0,07 | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | 0,18 | 0,71 | 0,03 | 0,31 | 0,09 | 0,20 | 0,08 | 0,08 |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,33 | 0,29 | 0,76 | 0,56 |
| | 48 | ATF6 | 0,02 | 0,25 | 0,02 | 0,06 | 0,03 | 0,09 | 0,05 | 0,05 |
| | 49 | ERN1 | 0,03 | 0,17 | 0,06 | 0,16 | 0,09 | 0,12 | 0,08 | 0,14 |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | | | | |
| | 51 | A2M | 2,22 | 1,89 | 1,89 | 1,29 | 0,54 | 0,24 | 0,21 | 0,04 |

| | | | Aldrin | | | | | | | |
|-----------------|------------------|---------|---------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|--------------|---------------|
| | | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | | | | | | | | |
| | 2 | GPX1 | | | | | 0,41 | 0,50 | 0,54 | 0,84 |
| | 3 | GSTM3 | | | | | | | | |
| | 4 | SOD1 | 0,40 | 0,60 | 0,88 | 0,63 | 0,68 | 0,67 | 0,72 | 0,78 |
| | 5 | TRPM2 | | | | | | | | |
| | 6 | PTGS2 | 9,31 | 4,50 | 2,45 | 3,27 | | | | |
| | 7 | HSPA9B | 0,79 | 0,60 | 0,91 | 0,22 | | | | |
| | 8 | EPHX1 | 3,79 | 2,85 | 1,11 | 1,79 | | | | |
| | 9 | NOS2A | | | | | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | | | | |
| | 11 | CDKN1A | 1,26 | 3,58 | 1,02 | 1,72 | 0,52 | 0,52 | 0,68 | 0,47 |
| | 12 | CDK4 | | | | | 5,42 | 2,62 | 9,55 | 13,37 |
| | 13 | APAF1 | | | | | 1,89 | 6,82 | 10,97 | 152,18 |
| | 14 | ATM | | | | | | | | |
| | 15 | BAX | | | | | | | | |
| | 16 | NFKB1 | | | | | | | | |
| | 17 | RAD50 | 3,27 | 1,20 | 1,72 | 1,62 | | | | |
| | 18 | RAD51 | | | | | | | | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | | | | |
| | 20 | JUN | 9,75 | 6,88 | 1,71 | 6,66 | | | | |
| | 21 | BCL2 | | | | | | | | |
| | 22 | GADD45A | 0,82 | 0,76 | 0,80 | 0,37 | | | | |
| | 23 | MDM2 | | | | | | | | |
| | 24 | TP53 | | | | | | | | |
| | 25 | EGF | | | | | | | | |
| | 26 | PPARA | | | | | | | | |
| | 27 | TUBA1 | | | | | | | | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | | | | |
| | 29 | CTSB | 2,30 | 1,97 | 1,33 | 1,32 | | | | |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | | | | | 0,42 | 0,93 | 0,75 | 0,98 |
| | 32 | TH | | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | | | | | | | | |
| | 34 | HOXD1 | | | | | | | | |
| | 35 | ROBO1 | 4,06 | 4,77 | 1,14 | 1,32 | | | | |
| | HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | |
| 37 | | CTSD | 1,26 | 2,76 | 1,44 | 1,09 | | | | |
| 38 | | PGR | | | | | | | | |
| 39 | | RAN | | | | | 2,06 | 1,20 | 3,00 | 7,91 |
| 40 | | AR | | | | | | | | |
| 41 | | CREB1 | 2,71 | 1,54 | 1,12 | 1,56 | | | | |
| 42 | | ESR1 | | | | | | | | |
| 43 | | CALR | 2,38 | 1,78 | 1,11 | 1,05 | 2,78 | 2,56 | 2,72 | 7,01 |
| 44 | | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | | | | | | | | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | | | | |
| | 47 | XBP1 | 0,65 | 0,54 | 1,00 | 0,38 | | | | |
| | 48 | ATF6 | | | | | | | | |
| | 49 | ERN1 | | | | | 1,62 | 8,03 | 7,82 | 122,47 |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | 1,10 | 1,48 | 2,31 | 1,32 |
| | 51 | A2M | | | | | 1,05 | 5,32 | 4,00 | 44,69 |

| | | | Benzoic acid | | | | | | | |
|------------------|----|---------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|
| | | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | 0,18 | 0,08 | 0,37 | 0,14 | 0,71 | 0,08 | 0,42 | 0,16 |
| | 2 | GPX1 | 0,09 | 0,08 | 0,30 | 0,20 | 0,66 | 0,20 | 0,58 | 0,20 |
| | 3 | GSTM3 | 0,28 | 0,30 | 0,50 | 0,28 | 0,96 | 0,33 | 0,93 | 0,52 |
| | 4 | SOD1 | | | | | | | | |
| | 5 | TRPM2 | 0,12 | 0,02 | 0,21 | 0,05 | 0,51 | 0,05 | 0,23 | 0,06 |
| | 6 | PTGS2 | 0,14 | 0,03 | 0,24 | 0,05 | 0,53 | 0,04 | 0,26 | 0,03 |
| | 7 | HSPA9B | 0,57 | 0,48 | 0,80 | 0,52 | | | | |
| | 8 | EPHX1 | 0,10 | 0,08 | 0,19 | 0,09 | 0,11 | 0,06 | 0,15 | 0,06 |
| | 9 | NOS2A | 0,20 | 0,06 | 0,31 | 0,04 | 0,19 | 0,03 | 0,30 | 0,04 |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | 0,62 | 0,16 | 0,40 | 0,07 | 0,70 | 0,04 | 0,40 | 0,05 |
| | 11 | CDKN1A | 0,26 | 0,14 | 0,20 | 0,11 | 0,55 | 0,24 | 0,32 | 0,18 |
| | 12 | CDK4 | 0,19 | 0,26 | 0,41 | 0,28 | 0,68 | 0,22 | 0,76 | 0,32 |
| | 13 | APAF1 | 0,48 | 0,06 | 0,21 | 0,05 | 0,46 | 0,03 | 0,19 | 0,03 |
| | 14 | ATM | 0,06 | 0,07 | 0,13 | 0,08 | 0,54 | 0,06 | 0,16 | 0,12 |
| | 15 | BAX | 0,08 | 0,11 | 0,10 | 0,05 | 0,40 | 0,03 | 0,08 | 0,04 |
| | 16 | NFKB1 | 0,66 | 0,21 | 0,34 | 0,13 | 0,67 | 0,07 | 0,37 | 0,14 |
| | 17 | RAD50 | 0,66 | 0,36 | 0,43 | 0,14 | 0,86 | 0,28 | 0,74 | 0,52 |
| | 18 | RAD51 | 0,19 | 0,12 | 0,23 | 0,06 | 0,57 | 0,04 | 0,25 | 0,06 |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | 0,51 | 0,14 | 0,14 | 0,05 | 0,06 | 0,03 | 0,12 | 0,04 |
| | 20 | JUN | 0,74 | 0,53 | 0,50 | 0,31 | | | | |
| | 21 | BCL2 | 0,08 | 0,05 | 0,16 | 0,05 | 0,53 | 0,10 | 0,22 | 0,11 |
| | 22 | GADD45A | 0,56 | 0,17 | 0,34 | 0,14 | 0,76 | 0,24 | 0,47 | 0,35 |
| | 23 | MDM2 | 0,03 | 0,24 | 0,14 | 0,17 | 0,48 | 0,09 | 0,13 | 0,16 |
| | 24 | TP53 | 0,19 | 0,04 | 0,32 | 0,04 | 0,22 | 0,06 | 0,31 | 0,08 |
| | 25 | EGF | 0,12 | 0,03 | 0,21 | 0,03 | 0,12 | 0,01 | 0,18 | 0,02 |
| | 26 | PPARA | 0,05 | 0,10 | 0,06 | 0,04 | 0,40 | 0,04 | 0,06 | 0,07 |
| | 27 | TUBA1 | 0,59 | 0,25 | 0,07 | 0,09 | 0,42 | 0,06 | 0,06 | 0,08 |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | 0,99 | 0,83 | 0,18 | 0,07 | | | | |
| | 29 | CTSB | 0,40 | 0,44 | 0,28 | 0,20 | 0,63 | 0,08 | 0,29 | 0,10 |
| | 30 | DRD2 | 0,19 | 0,17 | 0,18 | 0,05 | 0,52 | 0,04 | 0,20 | 0,08 |
| | 31 | BZRP | 0,60 | 0,24 | 0,22 | 0,11 | 0,60 | 0,33 | 0,78 | 0,42 |
| | 32 | TH | 0,01 | 0,03 | 0,06 | 0,05 | | | | |
| | 33 | THBS1 | 0,42 | 0,11 | 0,11 | 0,09 | 0,39 | 0,03 | 0,08 | 0,04 |
| | 34 | HOXD1 | 0,35 | 0,33 | 0,15 | 0,06 | 0,12 | 0,04 | 0,11 | 0,07 |
| | 35 | ROBO1 | 0,50 | 0,45 | 0,38 | 0,33 | 0,33 | 0,04 | 0,31 | 0,21 |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | 0,33 | 0,05 | 0,54 | 0,06 | | | | |
| | 37 | CTSD | 0,08 | 0,07 | 0,10 | 0,05 | 0,42 | 0,06 | 0,11 | 0,07 |
| | 38 | PGR | 0,06 | 0,03 | 0,14 | 0,04 | | | | |
| | 39 | RAN | 0,25 | 0,45 | 0,31 | 0,17 | 0,56 | 0,10 | 0,58 | 0,32 |
| | 40 | AR | 0,04 | 0,03 | 0,09 | 0,04 | | | | |
| | 41 | CREB1 | 0,50 | 0,59 | 0,36 | 0,14 | 0,55 | 0,12 | 0,55 | 0,24 |
| | 42 | ESR1 | 0,05 | 0,01 | 0,12 | 0,05 | | | | |
| | 43 | CALR | | | | | | | | |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| | 45 | ALB | | | | | 0,61 | 0,02 | 0,35 | 0,10 |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | 0,70 | 0,44 | 0,39 | 0,50 | 0,60 | 0,08 | 0,33 | 0,18 |
| | 47 | XBP1 | 0,58 | 0,62 | 0,58 | 0,58 | 0,69 | 0,15 | 0,38 | 0,26 |
| | 48 | ATF6 | 0,75 | 0,40 | 0,19 | 0,10 | 0,49 | 0,05 | 0,20 | 0,11 |
| | 49 | ERN1 | 0,32 | 0,25 | 0,13 | 0,06 | 0,45 | 0,05 | 0,15 | 0,06 |
| | 50 | C12ORF8 | 0,59 | 0,38 | 0,44 | 0,28 | | | | |
| | 51 | A2M | | | | | 0,08 | 0,02 | 0,13 | 0,04 |

| Benzophenone-3 | | | | | | | | | |
|------------------|-------|---------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | | | | 0,46 | 0,56 | 0,45 | 0,49 |
| | 2 | GPX1 | 0,42 | 0,91 | 0,20 | 0,78 | 0,54 | 0,65 | 0,95 |
| | 3 | GSTM3 | | | | | | | |
| | 4 | SOD1 | | | | | | | |
| | 5 | TRPM2 | | | | | | | |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | | | | | |
| | 8 | EPHX1 | | | | | | | |
| | 9 | NOS2A | | | | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | | | |
| | 11 | CDKN1A | | | | | | | |
| | 12 | CDK4 | | | | | | | |
| | 13 | APAF1 | | | | | 0,33 | 0,56 | 0,62 |
| | 14 | ATM | | | | | | | |
| | 15 | BAX | | | | | 0,18 | 0,29 | 0,24 |
| | 16 | NFKB1 | | | | | | | |
| | 17 | RAD50 | 2,11 | 3,17 | 1,77 | 1,76 | | | |
| 18 | RAD51 | | | | | | | | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | 0,54 | 0,24 | 0,45 | 0,35 |
| | 20 | JUN | | | | 0,66 | 0,78 | 0,72 | 0,29 |
| | 21 | BCL2 | | | | 0,80 | 0,40 | 0,99 | 0,31 |
| | 22 | GADD45A | | | | | | | |
| | 23 | MDM2 | | | | | | | |
| | 24 | TP53 | | | | | | | |
| | 25 | EGF | | | | | | | |
| | 26 | PPARA | | | | | 0,24 | 0,46 | 0,43 |
| 27 | TUBA1 | | | | | 0,69 | 0,66 | 0,27 | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | | | |
| | 29 | CTSB | | | | | | | |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | | | | | | | |
| | 32 | TH | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | | | | | | | |
| | 34 | HOXD1 | 0,40 | 0,47 | 0,62 | 0,40 | 0,39 | 0,18 | 0,32 |
| | 35 | ROBO1 | | | | | | | 0,59 |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | 0,76 | 0,45 | 0,73 | 0,39 |
| | 37 | CTSD | | | | 0,09 | 0,58 | 0,59 | 0,36 |
| | 38 | PGR | | | | 0,26 | 0,24 | 0,36 | 0,35 |
| | 39 | RAN | | | | | | | |
| | 40 | AR | | | | 0,83 | 0,35 | 0,34 | 0,22 |
| | 41 | CREB1 | | | | | | | |
| | 42 | ESR1 | | | | | | | |
| | 43 | CALR | | | | | | | |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | |
| | 45 | ALB | | | | 0,73 | 0,57 | 0,70 | 0,41 |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | | | |
| | 47 | XBP1 | | | | | | | |
| | 48 | ATF6 | | | | | | | |
| | 49 | ERN1 | | | | | 0,44 | 0,82 | 0,95 |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | | | |
| | 51 | A2M | | | | | | | 0,20 |

| Bisphenol A | | | | | | | | | | |
|------------------|-------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | |
| STRESS | 1 | GSS | | | | 0,17 | 0,30 | | | |
| | 2 | GPX1 | 0,35 | 0,53 | | 0,16 | 0,33 | 0,26 | 0,76 | |
| | 3 | GSTM3 | | | 1,49 | 3,86 | 0,40 | 0,50 | 0,77 | 0,61 |
| | 4 | SOD1 | | | | | 0,18 | 0,34 | 0,17 | 0,55 |
| | 5 | TRPM2 | | | | | | | | |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | | | 0,34 | 0,37 | 0,30 | 0,64 |
| | 8 | EPHX1 | | | | | | | | |
| | 9 | NOS2A | | | | | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | 0,39 | 0,33 | | | |
| | 11 | CDKN1A | | | | 0,24 | 0,88 | 0,15 | 0,40 | |
| | 12 | CDK4 | | | | 0,28 | 0,21 | | | |
| | 13 | APAF1 | | | | | | | | |
| | 14 | ATM | | | | | | | | |
| | 15 | BAX | | | | | | | | |
| | 16 | NFKB1 | | | | 0,27 | 0,31 | | | |
| | 17 | RAD50 | | | | 0,25 | 0,42 | 0,36 | 0,60 | |
| 18 | RAD51 | | | | 0,22 | 0,27 | | | | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | 0,17 | 0,50 | | | |
| | 20 | JUN | | | | | | | | |
| | 21 | BCL2 | | | | | | | | |
| | 22 | GADD45A | | | | 0,25 | 0,67 | 0,13 | 0,45 | |
| | 23 | MDM2 | | | | | | | | |
| | 24 | TP53 | | | | | | | | |
| | 25 | EGF | | | | | | | | |
| 26 | PPARA | | | | | | | | | |
| 27 | TUBA1 | | | 1,01 | 4,37 | 0,24 | 0,63 | | | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | | | | |
| | 29 | CTSB | | | 3,96 | 6,47 | | | | |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | | | 1,53 | 1,91 | 0,22 | 0,34 | 0,26 | 0,85 |
| | 32 | TH | | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | | | | | | | | |
| | 34 | HOXD1 | | | | | | | | |
| 35 | ROBO1 | | | 2,16 | 2,44 | | | | | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | | |
| | 37 | CTSD | | | | 0,12 | 0,29 | 0,22 | 0,55 | |
| | 38 | PGR | | | | | | | | |
| | 39 | RAN | | | | 0,29 | 0,22 | | | |
| | 40 | AR | | | | | | | | |
| | 41 | CREB1 | | | | 0,19 | 0,24 | 0,45 | 0,81 | |
| | 42 | ESR1 | | | | | | | | |
| | 43 | CALR | | | 1,19 | 3,32 | | | | |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | | | | | | | | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | 2,21 | 2,40 | | | | |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,56 | 0,40 | 0,32 | 0,38 |
| | 48 | ATF6 | | | | | | | | |
| | 49 | ERN1 | | | | | | | | |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | 0,28 | 0,43 | 0,38 | 0,77 |
| 51 | A2M | | | | | | | | | |

| Carbaryl | | | | | | | | | | |
|------------------|-------|---------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|
| | | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | 0,56 | 0,98 | 0,49 | 0,74 | 0,05 | 0,06 | 0,07 | 0,03 |
| | 2 | GPX1 | 0,16 | 0,51 | 0,29 | 0,55 | 0,17 | 0,02 | 0,16 | 0,16 |
| | 3 | GSTM3 | | | | | 0,22 | 0,09 | 0,30 | 0,15 |
| | 4 | SOD1 | | | | | 0,67 | 0,08 | 0,46 | 0,57 |
| | 5 | TRPM2 | | | | | 0,04 | 0,13 | 0,04 | 0,19 |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | | | 0,39 | 0,08 | 0,22 | 0,13 |
| | 8 | EPHX1 | | | | | 0,04 | 0,11 | 0,04 | 0,09 |
| | 9 | NOS2A | | | | | 0,02 | 0,09 | 0,02 | 0,03 |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | 0,08 | 0,06 | 0,06 | 0,04 |
| | 11 | CDKN1A | | | | | | | | |
| | 12 | CDK4 | | | | | 0,10 | 0,06 | 0,07 | 0,07 |
| | 13 | APAF1 | | | | | 0,02 | 0,10 | 0,02 | 0,04 |
| | 14 | ATM | 0,54 | 0,77 | 0,32 | 0,56 | 0,03 | 0,05 | 0,01 | 0,02 |
| | 15 | BAX | | | | | 0,03 | 0,07 | 0,03 | 0,04 |
| | 16 | NFKB1 | 0,48 | 0,90 | 0,61 | 0,78 | 0,10 | 0,06 | 0,07 | 0,03 |
| | 17 | RAD50 | | | | | 0,34 | 0,14 | 0,25 | 0,11 |
| 18 | RAD51 | | | | | 0,06 | 0,06 | 0,03 | 0,04 | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | 0,04 | 0,26 | 0,02 | 0,04 |
| | 20 | JUN | | | | | 0,08 | 0,17 | 0,07 | 0,07 |
| | 21 | BCL2 | | | | | 0,06 | 0,08 | 0,06 | 0,06 |
| | 22 | GADD45A | 0,40 | 0,62 | 0,42 | 0,66 | 0,51 | 0,07 | 0,19 | 0,29 |
| | 23 | MDM2 | | | | | 0,06 | 0,10 | 0,07 | 0,05 |
| | 24 | TP53 | | | | | 0,02 | 0,19 | 0,03 | 0,03 |
| | 25 | EGF | | | | | 0,02 | 0,05 | 0,01 | 0,03 |
| | 26 | PPARA | | | | | 0,10 | 0,08 | 0,07 | 0,03 |
| 27 | TUBA1 | 0,28 | 0,83 | 0,40 | 0,65 | 0,04 | 0,06 | 0,05 | 0,04 | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,04 |
| | 29 | CTSB | | | | | 0,05 | 0,05 | 0,04 | 0,05 |
| | 30 | DRD2 | | | | | 0,01 | 0,05 | 0,02 | 0,02 |
| | 31 | BZRP | | | | | 0,28 | 0,06 | 0,36 | 0,41 |
| | 32 | TH | | | | | 0,02 | 0,10 | 0,03 | 0,03 |
| | 33 | THBS1 | | | | | 0,03 | 0,11 | 0,03 | 0,05 |
| | 34 | HOXD1 | | | | | 0,02 | 0,07 | 0,02 | 0,02 |
| | 35 | ROBO1 | 3,27 | 2,94 | 1,44 | 1,59 | 0,06 | 0,08 | 0,05 | 0,04 |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | 0,02 | 0,04 | 0,02 | 0,05 |
| | 37 | CTSD | 0,29 | 0,42 | 0,29 | 0,37 | 0,06 | 0,05 | 0,06 | 0,05 |
| | 38 | PGR | | | | | 0,02 | 0,07 | 0,02 | 0,02 |
| | 39 | RAN | | | | | 0,04 | 0,12 | 0,05 | 0,05 |
| | 40 | AR | | | | | 0,02 | 0,18 | 0,03 | 0,03 |
| | 41 | CREB1 | | | | | 0,50 | 0,12 | 0,25 | 0,14 |
| | 42 | ESR1 | | | | | 0,02 | 0,08 | 0,03 | 0,04 |
| | 43 | CALR | 2,02 | 2,77 | 1,66 | 1,37 | 0,64 | 0,16 | 0,39 | 0,13 |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | | | | | 0,03 | 0,09 | 0,04 | 0,05 | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | 4,05 | 1,96 | 1,09 | 1,42 | 0,03 | 0,08 | 0,02 | 0,03 |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,22 | 0,10 | 0,08 | 0,10 |
| | 48 | ATF6 | 7,99 | 2,80 | 1,56 | 1,62 | 0,02 | 0,08 | 0,03 | 0,04 |
| | 49 | ERN1 | | | | | 0,04 | 0,03 | 0,03 | 0,05 |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | 0,21 | 0,07 | 0,16 | 0,11 |
| | 51 | A2M | | | | | 0,03 | 0,11 | 0,03 | 0,03 |

| Chlorpyrifos | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------------|---------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|
| | | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | 0,17 | 0,18 | 0,13 | 0,18 | 0,21 | 0,06 | 0,27 | 0,14 |
| | 2 | GPX1 | 0,61 | 0,53 | 0,29 | 0,47 | 0,61 | 0,77 | 0,73 | 0,90 |
| | 3 | GSTM3 | 0,49 | 0,42 | 0,27 | 0,32 | 0,86 | 0,48 | 0,54 | 0,69 |
| | 4 | SOD1 | | | | | | | | |
| | 5 | TRPM2 | 0,14 | 0,08 | 0,09 | 0,07 | 0,06 | 0,09 | 0,11 | 0,15 |
| | 6 | PTGS2 | | | | | 0,19 | 0,20 | 0,89 | 0,27 |
| | 7 | HSPA9B | 0,60 | 0,63 | 0,38 | 0,58 | 0,40 | 0,40 | 0,43 | 0,76 |
| | 8 | EPHX1 | 0,18 | 0,09 | 0,12 | 0,09 | 0,07 | 0,08 | 0,15 | 0,11 |
| | 9 | NOS2A | 0,14 | 0,10 | 0,10 | 0,08 | 0,09 | 0,05 | 0,12 | 0,13 |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | 0,61 | 0,22 | 0,23 | 0,33 | 0,14 | 0,07 | 0,16 | 0,16 |
| | 11 | CDKN1A | 0,54 | 0,19 | 0,21 | 0,23 | | | | |
| | 12 | CDK4 | 0,16 | 0,15 | 0,11 | 0,08 | 0,11 | 0,08 | 0,16 | 0,15 |
| | 13 | APAF1 | | | | | 0,07 | 0,05 | 0,29 | 0,19 |
| | 14 | ATM | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,07 | 0,03 | 0,03 | 0,21 | 0,10 |
| | 15 | BAX | 0,24 | 0,09 | 0,10 | 0,11 | 0,03 | 0,07 | 0,15 | 0,09 |
| | 16 | NFKB1 | 0,23 | 0,25 | 0,15 | 0,28 | 0,18 | 0,11 | 0,18 | 0,39 |
| | 17 | RAD50 | 0,42 | 0,32 | 0,19 | 0,25 | 0,67 | 0,42 | 0,36 | 0,68 |
| | 18 | RAD51 | 0,19 | 0,13 | 0,12 | 0,07 | 0,11 | 0,06 | 0,18 | 0,09 |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | 0,92 | 0,08 | 0,17 | 0,35 | | | | |
| | 20 | JUN | 0,38 | 0,22 | 0,15 | 0,18 | 0,11 | 0,13 | 0,28 | 0,17 |
| | 21 | BCL2 | 0,62 | 0,08 | 0,16 | 0,11 | 0,07 | 0,12 | 0,22 | 0,13 |
| | 22 | GADD45A | | | | | 0,51 | 0,80 | 0,71 | 0,98 |
| | 23 | MDM2 | 0,38 | 0,15 | 0,17 | 0,18 | 0,10 | 0,06 | 0,17 | 0,11 |
| | 24 | TP53 | 0,12 | 0,10 | 0,08 | 0,05 | 0,11 | 0,04 | 0,22 | 0,06 |
| | 25 | EGF | 0,35 | 0,08 | 0,07 | 0,06 | 0,03 | 0,04 | 0,08 | 0,07 |
| | 26 | PPARA | 0,30 | 0,19 | 0,14 | 0,10 | 0,19 | 0,12 | 0,16 | 0,33 |
| | 27 | TUBA1 | 0,46 | 0,24 | 0,21 | 0,32 | 0,13 | 0,20 | 0,61 | 0,47 |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | 0,91 | 0,28 | 0,35 | 0,35 | 0,21 | 0,22 | 0,34 | 0,32 |
| | 29 | CTSB | 0,26 | 0,20 | 0,13 | 0,15 | 0,09 | 0,23 | 0,30 | 0,22 |
| | 30 | DRD2 | 0,11 | 0,03 | 0,04 | 0,04 | 0,05 | 0,03 | 0,10 | 0,05 |
| | 31 | BZRP | 0,41 | 0,31 | 0,20 | 0,20 | 1,40 | 1,75 | 1,17 | 2,01 |
| | 32 | TH | 0,13 | 0,08 | 0,09 | 0,06 | 0,05 | 0,07 | 0,21 | 0,07 |
| | 33 | THBS1 | 0,12 | 0,12 | 0,10 | 0,08 | 0,06 | 0,06 | 0,15 | 0,08 |
| | 34 | HOXD1 | 0,40 | 0,11 | 0,12 | 0,12 | | | | |
| | 35 | ROBO1 | 0,21 | 0,13 | 0,08 | 0,12 | 0,05 | 0,05 | 0,08 | 0,06 |
| | HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | 0,09 | 0,14 | 0,07 | 0,04 | 0,02 | 0,03 | 0,09 |
| 37 | | CTSD | 0,40 | 0,22 | 0,19 | 0,21 | 0,15 | 0,18 | 0,21 | 0,46 |
| 38 | | PGR | 0,35 | 0,05 | 0,11 | 0,06 | 0,04 | 0,04 | 0,21 | 0,05 |
| 39 | | RAN | 0,15 | 0,16 | 0,15 | 0,09 | 0,13 | 0,09 | 0,13 | 0,16 |
| 40 | | AR | 0,56 | 0,11 | 0,13 | 0,04 | 0,04 | 0,06 | 0,45 | 0,06 |
| 41 | | CREB1 | 0,64 | 0,59 | 0,35 | 0,53 | 0,71 | 0,46 | 0,66 | 0,77 |
| 42 | | ESR1 | 0,09 | 0,06 | 0,08 | 0,09 | 0,04 | 0,05 | 0,12 | 0,06 |
| 43 | | CALR | 0,85 | 0,38 | 0,45 | 0,36 | 0,47 | 0,63 | 0,53 | 0,75 |
| 44 | | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | | ALB | 0,86 | 0,40 | 0,44 | 0,60 | 0,07 | 0,09 | 0,14 | 0,15 |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | 0,18 | 0,19 | 0,15 | 0,13 | 0,05 | 0,07 | 0,27 | 0,13 |
| | 47 | XBP1 | 0,43 | 0,44 | 0,27 | 0,58 | 0,20 | 0,15 | 0,25 | 0,25 |
| | 48 | ATF6 | 0,28 | 0,09 | 0,12 | 0,07 | 0,05 | 0,05 | 0,11 | 0,11 |
| | 49 | ERN1 | 0,55 | 0,38 | 0,16 | 0,26 | 0,08 | 0,06 | 0,19 | 0,14 |
| | 50 | C12ORF8 | 0,46 | 0,28 | 0,28 | 0,33 | 0,37 | 0,48 | 0,39 | 0,42 |
| | 51 | A2M | | | | | 0,08 | 0,08 | 0,17 | 0,09 |

| Dicofol | | | | | | | | | | |
|------------------|-------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | |
| STRESS | 1 | GSS | | | | | 0,74 | 0,54 | 0,41 | 0,38 |
| | 2 | GPX1 | | | | | | | | |
| | 3 | GSTM3 | | | | | 0,59 | 1,00 | 0,52 | 0,77 |
| | 4 | SOD1 | | | | | 0,42 | 0,86 | 0,37 | 0,87 |
| | 5 | TRPM2 | | | | | 0,32 | 0,63 | 0,43 | 0,29 |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | | | 0,62 | 0,53 | 0,27 | 0,56 |
| | 8 | EPHX1 | | | | | 0,53 | 0,61 | 0,41 | 0,29 |
| | 9 | NOS2A | | | | | 0,24 | 0,23 | 0,50 | 0,04 |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | 0,73 | 0,53 | 0,49 | 0,30 |
| | 11 | CDKN1A | | | | | | | | |
| | 12 | CDK4 | | | | | 0,44 | 0,76 | 0,52 | 0,64 |
| | 13 | APAF1 | | | | | 0,57 | 0,36 | 0,32 | 0,11 |
| | 14 | ATM | | | | | 0,55 | 0,41 | 0,21 | 0,56 |
| | 15 | BAX | | | | | | | | |
| | 16 | NFKB1 | | | | | 0,68 | 0,44 | 0,41 | 0,43 |
| | 17 | RAD50 | | | | | 0,49 | 0,64 | 0,47 | 0,99 |
| 18 | RAD51 | | | | | 0,52 | 0,41 | 0,32 | 0,12 | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | 0,21 | 0,75 | 0,36 | 0,16 |
| | 20 | JUN | | | | | 0,52 | 0,47 | 0,43 | 0,62 |
| | 21 | BCL2 | | | | | 0,52 | 0,36 | 0,24 | 0,27 |
| | 22 | GADD45A | | | | | 0,72 | 0,78 | 0,36 | 0,75 |
| | 23 | MDM2 | | | | | 0,50 | 0,39 | 0,26 | 0,41 |
| | 24 | TP53 | | | | | 0,66 | 0,59 | 0,51 | 0,14 |
| | 25 | EGF | | | | | | | | |
| | 26 | PPARA | | | | | 0,44 | 0,46 | 0,21 | 0,39 |
| 27 | TUBA1 | | | | | 0,60 | 0,60 | 0,20 | 0,50 | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | 0,63 | 0,74 | 0,28 | 0,43 |
| | 29 | CTSB | | | | | 0,69 | 0,96 | 0,46 | 0,62 |
| | 30 | DRD2 | | | | | 0,51 | 0,31 | 0,54 | 0,06 |
| | 31 | BZRP | | | | | | | | |
| | 32 | TH | | | | | 0,49 | 0,73 | 0,21 | 0,18 |
| | 33 | THBS1 | | | | | | | | |
| | 34 | HOXD1 | 0,77 | 1,00 | 0,48 | 0,22 | 0,58 | 0,36 | 0,30 | 0,28 |
| 35 | ROBO1 | | | | | 0,62 | 0,60 | 0,44 | 0,38 | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | 0,37 | 0,21 | 0,73 | 0,02 |
| | 37 | CTSD | | | | | | | | |
| | 38 | PGR | | | | | 0,17 | 0,32 | 0,22 | 0,14 |
| | 39 | RAN | | | | | 0,56 | 0,35 | 0,38 | 0,22 |
| | 40 | AR | | | | | 0,22 | 0,51 | 0,22 | 0,09 |
| | 41 | CREB1 | | | | | 0,71 | 0,51 | 0,44 | 0,65 |
| | 42 | ESR1 | | | | | 0,51 | 0,30 | 0,17 | 0,26 |
| | 43 | CALR | | | | | | | | |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| | 45 | ALB | | | | | 0,60 | 0,27 | 0,47 | 0,10 |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | 0,76 | 0,53 | 0,62 | 0,40 |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,45 | 0,89 | 0,36 | 0,85 |
| | 48 | ATF6 | | | | | 0,66 | 0,49 | 0,40 | 0,38 |
| | 49 | ERN1 | | | | | 0,56 | 0,31 | 0,33 | 0,10 |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | 0,49 | 0,78 | 0,44 | 0,89 |
| | 51 | A2M | | | | | 0,50 | 0,31 | 0,33 | 0,05 |

| | | Ethylenglycol | | | | | | | | |
|------------------|-----|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | |
| STRESS | 1 | GSS | 0,63 | 0,11 | 0,45 | 0,16 | 0,57 | 0,05 | 0,38 | 0,06 |
| | 2 | GPX1 | 0,53 | 0,12 | 0,55 | 0,12 | 0,52 | 0,19 | 0,63 | 0,39 |
| | 3 | GSTM3 | 0,54 | 0,30 | 0,84 | 0,26 | 0,74 | 0,18 | 0,61 | 0,21 |
| | 4 | SOD1 | | | | | | | | |
| | 5 | TRPM2 | | | | | 0,50 | 0,06 | 0,23 | 0,07 |
| | 6 | PTGS2 | | | | | 0,49 | 0,04 | 0,22 | 0,04 |
| | 7 | HSPA9B | | | | | 0,58 | 0,18 | 0,53 | 0,31 |
| | 8 | EPHX1 | 0,49 | 0,11 | 0,28 | 0,12 | 0,45 | 0,05 | 0,18 | 0,05 |
| | 9 | NOS2A | | | | | 0,54 | 0,04 | 0,30 | 0,04 |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | 0,65 | 0,09 | 0,47 | 0,14 | 0,59 | 0,04 | 0,40 | 0,06 |
| | 11 | CDKN1A | 0,55 | 0,08 | 0,31 | 0,10 | 0,46 | 0,09 | 0,30 | 0,18 |
| | 12 | CDK4 | 0,43 | 0,12 | 0,85 | 0,26 | 0,64 | 0,10 | 0,37 | 0,09 |
| | 13 | APAF1 | | | | | 0,47 | 0,03 | 0,19 | 0,04 |
| | 14 | ATM | 0,43 | 0,07 | 0,16 | 0,08 | 0,43 | 0,04 | 0,12 | 0,04 |
| | 15 | BAX | 0,06 | 0,04 | 0,11 | 0,06 | 0,39 | 0,03 | 0,09 | 0,04 |
| | 16 | NFKB1 | 0,65 | 0,16 | 0,42 | 0,16 | 0,54 | 0,05 | 0,29 | 0,05 |
| | 17 | RAD50 | 0,73 | 0,22 | 0,57 | 0,20 | 0,69 | 0,14 | 0,53 | 0,18 |
| | 18 | RAD51 | 0,52 | 0,06 | 0,29 | 0,13 | 0,50 | 0,05 | 0,24 | 0,05 |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | 0,42 | 0,03 | 0,13 | 0,04 |
| | 20 | JUN | 0,72 | 0,24 | 0,79 | 0,18 | 0,72 | 0,25 | 0,41 | 0,16 |
| | 21 | BCL2 | | | | | 0,45 | 0,05 | 0,18 | 0,06 |
| | 22 | GADD45A | 0,43 | 0,22 | 0,58 | 0,18 | 0,56 | 0,13 | 0,47 | 0,24 |
| | 23 | MDM2 | 0,42 | 0,09 | 0,26 | 0,15 | 0,40 | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| | 24 | TP53 | 0,20 | 0,06 | 0,35 | 0,10 | 0,54 | 0,03 | 0,30 | 0,03 |
| | 25 | EGF | | | | | 0,48 | 0,03 | 0,20 | 0,03 |
| | 26 | PPARA | 0,05 | 0,06 | 0,08 | 0,09 | 0,37 | 0,05 | 0,06 | 0,05 |
| | 27 | TUBA1 | 0,41 | 0,06 | 0,08 | 0,16 | 0,37 | 0,04 | 0,07 | 0,05 |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | 0,44 | 0,08 | 0,15 | 0,09 |
| | 29 | CTSB | 0,34 | 0,26 | 0,55 | 0,18 | 0,50 | 0,05 | 0,21 | 0,05 |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | 0,49 | 0,15 | 0,33 | 0,25 | 0,54 | 0,14 | 0,48 | 0,31 |
| | 32 | TH | | | | | 0,37 | 0,03 | 0,03 | 0,04 |
| | 33 | THBS1 | 0,06 | 0,06 | 0,16 | 0,07 | 0,39 | 0,03 | 0,08 | 0,04 |
| | 34 | HOXD1 | 0,08 | 0,05 | 0,20 | 0,14 | 0,42 | 0,04 | 0,12 | 0,06 |
| | 35 | ROBO1 | | | | | 0,54 | 0,06 | 0,19 | 0,06 |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | 0,36 | 0,10 | 0,55 | 0,08 | 0,69 | 0,03 | 0,52 | 0,04 |
| | 37 | CTSD | 0,56 | 0,08 | 0,20 | 0,09 | 0,38 | 0,05 | 0,09 | 0,07 |
| | 38 | PGR | | | | | 0,42 | 0,03 | 0,11 | 0,04 |
| | 39 | RAN | 0,21 | 0,12 | 0,43 | 0,25 | 0,52 | 0,06 | 0,22 | 0,06 |
| | 40 | AR | | | | | 0,38 | 0,03 | 0,07 | 0,03 |
| | 41 | CREB1 | 0,67 | 0,19 | 0,53 | 0,34 | 0,61 | 0,11 | 0,59 | 0,15 |
| | 42 | ESR1 | | | | | 0,41 | 0,04 | 0,09 | 0,03 |
| | 43 | CALR | | | | | 0,91 | 0,19 | 0,51 | 0,19 |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | 1,12 | 1,22 | 1,28 | 1,00 | 0,56 | 0,03 | 0,30 | 0,04 | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | 0,56 | 0,04 | 0,30 | 0,05 |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,52 | 0,07 | 0,26 | 0,08 |
| | 48 | ATF6 | 0,11 | 0,08 | 0,28 | 0,17 | 0,46 | 0,05 | 0,18 | 0,05 |
| | 49 | ERN1 | | | | | 0,41 | 0,03 | 0,11 | 0,04 |
| | 50 | C12ORF8 | 0,59 | 0,22 | 0,61 | 0,18 | 0,57 | 0,20 | 0,40 | 0,15 |
| | 51 | A2M | | | | | 0,43 | 0,03 | 0,13 | 0,04 |

| | | | Fenazaquin | | | | | | | |
|------------------|---------|---------|---------------|------|---------------|------|-----------|-----|-----------|------|
| | | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | | | | | | | | |
| | 2 | GPX1 | 0,06 | 0,02 | 0,08 | 0,03 | 0,05 | | 0,08 | 0,01 |
| | 3 | GSTM3 | | | | | | | | |
| | 4 | SOD1 | 0,48 | 0,02 | 0,22 | 0,04 | 0,14 | | 0,22 | 0,02 |
| | 5 | TRPM2 | | | | | | | | |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | 0,43 | 0,01 | 0,13 | 0,03 | 0,08 | | 0,12 | 0,02 |
| | 8 | EPHX1 | 0,47 | 0,06 | 0,16 | 0,21 | 0,11 | | 0,16 | 0,03 |
| | 9 | NOS2A | | | | | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | | | | |
| | 11 | CDKN1A | | | | | | | | |
| | 12 | CDK4 | | | | | | | | |
| | 13 | APAF1 | 0,48 | 0,06 | 0,19 | 0,24 | 0,12 | | 0,18 | 0,03 |
| | 14 | ATM | | | | | | | | |
| | 15 | BAX | 0,41 | 0,06 | 0,08 | 0,24 | | | | |
| | 16 | NFKB1 | | | | | | | | |
| | 17 | RAD50 | | | | | 0,20 | | 0,30 | 0,02 |
| 18 | RAD51 | 0,50 | 0,06 | 0,21 | 0,22 | | | | | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | 0,43 | 0,05 | 0,11 | 0,24 | | | | |
| | 20 | JUN | 0,21 | 0,14 | 0,28 | 0,10 | | | | |
| | 21 | BCL2 | | | | | | | | |
| | 22 | GADD45A | 0,13 | 0,05 | 0,19 | 0,04 | | | | |
| | 23 | MDM2 | | | | | | | | |
| | 24 | TP53 | 0,55 | 0,06 | 0,30 | 0,18 | | | | |
| | 25 | EGF | 0,49 | 0,06 | 0,20 | 0,29 | | | | |
| | 26 | PPARA | 0,37 | 0,05 | 0,03 | 0,14 | 0,01 | | 0,02 | 0,02 |
| 27 | TUBA1 | | | | | | | | | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | | | | |
| | 29 | CTSB | 0,50 | 0,04 | 0,19 | 0,07 | | | | |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | | | | | 0,09 | | 0,13 | 0,01 |
| | 32 | TH | | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | 0,41 | 0,06 | 0,07 | 0,21 | | | | |
| | 34 | HOXD1 | | | | | | | | |
| 35 | ROBO1 | | | | | | | | | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | 0,70 | 0,06 | 0,52 | 0,20 | | | | |
| | 37 | CTSD | 0,03 | 0,01 | 0,04 | 0,06 | | | | |
| | 38 | PGR | | | | | | | | |
| | 39 | RAN | | | | | | | | |
| | 40 | AR | | | | | | | | |
| | 41 | CREB1 | | | | | 0,18 | | 0,28 | 0,03 |
| | 42 | ESR1 | | | | | | | | |
| | 43 | CALR | 0,21 | 0,01 | 0,32 | 0,07 | 0,21 | | 0,31 | 0,03 |
| 44 | CYP19A1 | | | | | | | | | |
| 45 | ALB | 0,55 | 0,11 | 0,45 | 0,27 | | | | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | | | | |
| | 47 | XBP1 | 0,49 | 0,03 | 0,21 | 0,04 | | | | |
| | 48 | ATF6 | | | | | | | | |
| | 49 | ERN1 | | | | | | | | |
| | 50 | C12ORF8 | 0,15 | 0,02 | 0,20 | 0,03 | 0,13 | | 0,20 | 0,02 |
| | 51 | A2M | 0,40 | 0,01 | 0,11 | 0,13 | | | | |

| | | | Fipronil | | | | | | | |
|------------------|-------|---------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|
| | | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | | | | | | | | |
| | 2 | GPX1 | | | | | 0,44 | 0,09 | 0,81 | 0,40 |
| | 3 | GSTM3 | 1,08 | 4,46 | 2,74 | 1,76 | | | | |
| | 4 | SOD1 | | | | | | | | |
| | 5 | TRPM2 | | | | | | | | |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | | | | | | |
| | 8 | EPHX1 | 0,51 | 0,93 | 0,49 | 0,49 | 0,64 | 0,67 | 0,64 | 0,46 |
| | 9 | NOS2A | | | | | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | | | | |
| | 11 | CDKN1A | 1,64 | 4,90 | 1,95 | 1,00 | 0,55 | 0,80 | 0,65 | 0,27 |
| | 12 | CDK4 | | | | | | | | |
| | 13 | APAF1 | | | | | | | | |
| | 14 | ATM | 0,34 | 0,76 | 0,87 | 0,43 | | | | |
| | 15 | BAX | | | | | | | | |
| | 16 | NFKB1 | | | | | | | | |
| | 17 | RAD50 | | | | | | | | |
| 18 | RAD51 | | | | | | | | | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | | | | |
| | 20 | JUN | | | | | | | | |
| | 21 | BCL2 | | | | | | | | |
| | 22 | GADD45A | | | | | | | | |
| | 23 | MDM2 | | | | | | | | |
| | 24 | TP53 | | | | | | | | |
| | 25 | EGF | | | | | | | | |
| 26 | PPARA | | | | | 0,52 | 0,46 | 0,94 | 0,42 | |
| 27 | TUBA1 | | | | | | | | | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | | | | |
| | 29 | CTSB | | | | | | | | |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | | | | | | | | |
| | 32 | TH | | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | | | | | | | | |
| | 34 | HOXD1 | 0,47 | 0,49 | 0,49 | 0,32 | | | | |
| 35 | ROBO1 | | | | | | | | | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | | |
| | 37 | CTSD | 0,24 | 0,77 | 0,80 | 0,33 | 0,57 | 0,11 | 0,58 | 0,29 |
| | 38 | PGR | | | | | 0,82 | 0,54 | 0,59 | 0,36 |
| | 39 | RAN | | | | | | | | |
| | 40 | AR | | | | | | | | |
| | 41 | CREB1 | | | | | | | | |
| | 42 | ESR1 | | | | | | | | |
| | 43 | CALR | | | | | | | | |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | | | | | | | | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | | | | |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,65 | 0,33 | 0,83 | 0,51 |
| | 48 | ATF6 | | | | | | | | |
| | 49 | ERN1 | | | | | | | | |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | | | | |
| | 51 | A2M | | | | | | | | |

| | | Heptachlor | | | | | | | | |
|-----------------|------------------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | |
| STRESS | 1 | GSS | | | | | | | | |
| | 2 | GPX1 | | | | 0,50 | 0,58 | 0,56 | 0,28 | |
| | 3 | GSTM3 | | | | | | | | |
| | 4 | SOD1 | | | | | | | | |
| | 5 | TRPM2 | 0,68 | 0,95 | 0,73 | 0,53 | | | | |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | | | 0,58 | 0,73 | 0,46 | 0,15 |
| | 8 | EPHX1 | | | | | 0,24 | 0,43 | 0,48 | 0,25 |
| | 9 | NOS2A | | | | | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | | | | |
| | 11 | CDKN1A | | | | 0,59 | 0,77 | 0,37 | 0,06 | |
| | 12 | CDK4 | 2,29 | 1,04 | 1,29 | 4,28 | | | | |
| | 13 | APAF1 | | | | | | | | |
| | 14 | ATM | | | | | | | | |
| | 15 | BAX | | | | | | | | |
| | 16 | NFKB1 | | | | | | | | |
| | 17 | RAD50 | | | | | | | | |
| | 18 | RAD51 | | | | | | | | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | | | | |
| | 20 | JUN | | | | | | | | |
| | 21 | BCL2 | | | | 0,17 | 0,30 | 0,64 | 0,18 | |
| | 22 | GADD45A | | | | | | | | |
| | 23 | MDM2 | | | | | | | | |
| | 24 | TP53 | | | | | | | | |
| | 25 | EGF | | | | 0,25 | 0,90 | 0,86 | 0,04 | |
| | 26 | PPARA | | | | 0,47 | 0,56 | 0,72 | 0,09 | |
| | 27 | TUBA1 | | | | | | | | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | 0,62 | 0,82 | 0,62 | 0,04 | |
| | 29 | CTSB | | | | 0,23 | 0,62 | 0,86 | 0,10 | |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | | | | | | | | |
| | 32 | TH | | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | | | | | | | | |
| | 34 | HOXD1 | | | | | | | | |
| | 35 | ROBO1 | | | | 0,22 | 0,89 | 0,49 | 0,15 | |
| | HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | |
| 37 | | CTSD | | | | 0,44 | 0,43 | 0,54 | 0,24 | |
| 38 | | PGR | | | | | | | | |
| 39 | | RAN | | | | 0,24 | 0,66 | 0,64 | 0,06 | |
| 40 | | AR | | | | | | | | |
| 41 | | CREB1 | | | | 0,63 | 0,68 | 0,64 | 0,23 | |
| 42 | | ESR1 | | | | | | | | |
| 43 | | CALR | | | | | | | | |
| 44 | | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | | | | 0,28 | 0,44 | 0,82 | 0,01 | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | | | | |
| | 47 | XBP1 | | | | 0,62 | 0,71 | 0,67 | 0,13 | |
| | 48 | ATF6 | | | | 0,55 | 0,47 | 0,78 | 0,13 | |
| | 49 | ERN1 | | | | | | | | |
| | 50 | C12ORF8 | | | | 0,58 | 0,67 | 0,72 | 0,09 | |
| | 51 | A2M | | | | | | | | |

| Lindan | | | | | | | | | | |
|------------------|-------|---------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|
| | | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | 0,38 | 0,37 | 0,18 | 0,26 | 0,74 | 0,92 | 0,53 | 0,88 |
| | 2 | GPX1 | 0,31 | 0,34 | 0,24 | 0,36 | 0,43 | 0,41 | 0,42 | 0,76 |
| | 3 | GSTM3 | 0,32 | 0,79 | 0,51 | 0,65 | 1,45 | 1,82 | 1,35 | 1,86 |
| | 4 | SOD1 | 0,46 | 0,57 | 0,50 | 0,58 | | | | |
| | 5 | TRPM2 | | | | | | | | |
| | 6 | PTGS2 | | | | | 0,45 | 0,74 | 0,32 | 0,38 |
| | 7 | HSPA9B | 0,75 | 0,69 | 0,43 | 0,99 | | | | |
| | 8 | EPHX1 | 0,62 | 0,45 | 0,34 | 0,30 | | | | |
| | 9 | NOS2A | | | | | 0,32 | 0,31 | 0,43 | 0,43 |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | 0,19 | 0,18 | 0,50 | 0,68 | | | | |
| | 11 | CDKN1A | 0,35 | 0,68 | 0,36 | 0,62 | | | | |
| | 12 | CDK4 | 0,25 | 0,57 | 0,39 | 0,84 | | | | |
| | 13 | APAF1 | | | | | 0,29 | 0,70 | 0,27 | 0,42 |
| | 14 | ATM | 0,38 | 0,40 | 0,11 | 0,23 | 0,60 | 0,22 | 0,44 | 0,62 |
| | 15 | BAX | 0,19 | 0,24 | 0,09 | 0,22 | 0,36 | 0,46 | 0,39 | 0,74 |
| | 16 | NFKB1 | 0,44 | 0,35 | 0,31 | 0,63 | | | | |
| | 17 | RAD50 | 0,49 | 0,63 | 0,45 | 0,73 | | | | |
| 18 | RAD51 | 0,19 | 0,12 | 0,11 | 0,38 | | | | | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | 0,12 | 0,18 | 0,02 | 0,26 | 0,39 | 0,56 | 0,24 | 0,40 |
| | 20 | JUN | 0,29 | 0,62 | 0,15 | 0,38 | | | | |
| | 21 | BCL2 | | | | | 0,74 | 0,25 | 0,44 | 0,85 |
| | 22 | GADD45A | 0,44 | 0,41 | 0,27 | 0,47 | | | | |
| | 23 | MDM2 | 0,27 | 0,27 | 0,09 | 0,38 | | | | |
| | 24 | TP53 | 0,14 | 0,19 | 0,03 | 0,20 | 0,25 | 0,73 | 0,51 | 0,86 |
| | 25 | EGF | | | | | 0,20 | 0,36 | 0,48 | 0,15 |
| 26 | PPARA | 0,39 | 0,33 | 0,12 | 0,33 | 0,51 | 0,19 | 0,47 | 0,75 | |
| 27 | TUBA1 | 0,34 | 0,63 | 0,20 | 0,18 | | | | | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | 0,36 | 0,32 | 0,03 | 0,14 | 0,55 | 0,28 | 0,44 | 0,82 |
| | 29 | CTSB | | | | | | | | |
| | 30 | DRD2 | | | | | 0,71 | 0,32 | 0,35 | 0,52 |
| | 31 | BZRP | 0,38 | 0,54 | 0,21 | 0,33 | | | | |
| | 32 | TH | | | | | 0,40 | 0,44 | 0,37 | 0,34 |
| | 33 | THBS1 | 0,26 | 0,33 | 0,13 | 0,46 | 0,32 | 0,42 | 0,33 | 0,39 |
| | 34 | HOXD1 | | | | | | | | |
| 35 | ROBO1 | | | | | 0,66 | 0,24 | 0,64 | 0,90 | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | | |
| | 37 | CTSD | 0,92 | 0,57 | 0,67 | 0,45 | 0,46 | 0,51 | 0,27 | 0,66 |
| | 38 | PGR | | | | | 0,20 | 0,34 | 0,32 | 0,22 |
| | 39 | RAN | 0,25 | 0,40 | 0,43 | 0,89 | 0,77 | 0,20 | 0,99 | 0,90 |
| | 40 | AR | | | | | 0,40 | 0,28 | 0,30 | 0,06 |
| | 41 | CREB1 | 0,50 | 0,50 | 0,44 | 0,60 | | | | |
| | 42 | ESR1 | | | | | 0,11 | 0,26 | 0,18 | 0,16 |
| | 43 | CALR | | | | | | | | |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | | | | | | | | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | 0,94 | 0,76 | 0,43 | 0,68 | | | | |
| | 47 | XBP1 | 0,78 | 0,76 | 0,50 | 0,83 | | | | |
| | 48 | ATF6 | 0,34 | 0,55 | 0,12 | 0,65 | | | | |
| | 49 | ERN1 | | | | | 0,39 | 0,68 | 0,64 | 0,47 |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | | | | |
| 51 | A2M | | | | | | | | | |

| Methoxychlor | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------------|---------|---------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | 0,60 | 0,88 | 0,67 | 0,66 | 0,40 | 0,30 | 0,15 | 0,40 |
| | 2 | GPX1 | | | | | | | | |
| | 3 | GSTM3 | | | | | | | | |
| | 4 | SOD1 | | | | | | | | |
| | 5 | TRPM2 | 0,24 | 0,22 | 0,17 | 0,18 | 0,25 | 0,52 | 0,08 | 0,26 |
| | 6 | PTGS2 | | | | | 0,28 | 0,13 | 0,22 | 0,61 |
| | 7 | HSPA9B | | | | | 0,56 | 0,68 | 0,29 | 0,96 |
| | 8 | EPHX1 | 0,27 | 0,56 | 0,36 | 0,35 | 0,36 | 0,45 | 0,13 | 0,38 |
| | 9 | NOS2A | 0,49 | 0,97 | 0,64 | 0,68 | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | 0,38 | 0,74 | 0,50 | 0,54 | 0,40 | 0,25 | 0,17 | 0,29 |
| | 11 | CDKN1A | 0,31 | 0,47 | 0,30 | 0,23 | | | | |
| | 12 | CDK4 | 0,28 | 0,58 | 0,37 | 0,34 | 0,69 | 0,69 | 0,45 | 0,99 |
| | 13 | APAF1 | | | | | | | | |
| | 14 | ATM | 0,22 | 0,30 | 0,24 | 0,24 | 0,41 | 0,91 | 0,17 | 0,34 |
| | 15 | BAX | 0,45 | 0,77 | 0,61 | 0,49 | 0,32 | 0,17 | 0,20 | 0,26 |
| | 16 | NFKB1 | 0,48 | 0,55 | 0,54 | 0,61 | 0,64 | 0,94 | 0,33 | 0,65 |
| | 17 | RAD50 | 0,42 | 0,56 | 0,67 | 0,58 | | | | |
| | 18 | RAD51 | 0,27 | 0,65 | 0,19 | 0,35 | 0,37 | 0,24 | 0,14 | 0,53 |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | 0,23 | 0,20 | 0,19 | 0,39 |
| | 20 | JUN | 0,49 | 0,50 | 0,71 | 0,37 | | | | |
| | 21 | BCL2 | | | | | | | | |
| | 22 | GADD45A | | | | | | | | |
| | 23 | MDM2 | | | | | 0,39 | 0,38 | 0,42 | 0,36 |
| | 24 | TP53 | | | | | 0,14 | 0,06 | 0,07 | 0,35 |
| | 25 | EGF | 0,25 | 0,32 | 0,40 | 0,25 | 0,32 | 0,28 | 0,50 | 0,50 |
| | 26 | PPARA | 0,31 | 0,44 | 0,24 | 0,29 | 0,60 | 0,64 | 0,15 | 0,76 |
| | 27 | TUBA1 | 0,31 | 0,56 | 0,33 | 0,35 | 0,26 | 0,36 | 0,27 | 0,56 |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | 0,28 | 0,36 | 0,11 | 0,41 |
| | 29 | CTSB | 0,30 | 0,56 | 0,28 | 0,28 | 0,39 | 0,60 | 0,19 | 0,62 |
| | 30 | DRD2 | | | | | 0,11 | 0,14 | 0,11 | 0,17 |
| | 31 | BZRP | 0,50 | 0,48 | 0,60 | 0,51 | | | | |
| | 32 | TH | 2,35 | 3,43 | 1,04 | 2,30 | 0,49 | 0,06 | 0,39 | 0,26 |
| | 33 | THBS1 | | | | | 0,34 | 0,17 | 0,47 | 0,25 |
| | 34 | HOXD1 | 0,16 | 0,20 | 0,18 | 0,18 | 0,14 | 0,17 | 0,10 | 0,22 |
| | 35 | ROBO1 | 0,37 | 0,63 | 0,65 | 0,44 | 0,08 | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| | HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | 0,27 | 0,44 | 0,18 | 0,34 | 0,16 | 0,06 | 0,10 |
| 37 | | CTSD | 0,48 | 0,64 | 0,39 | 0,31 | | | | |
| 38 | | PGR | 0,62 | 0,16 | 0,21 | 0,13 | 0,32 | 0,32 | 0,34 | 0,24 |
| 39 | | RAN | 0,26 | 0,55 | 0,39 | 0,33 | 0,53 | 0,61 | 0,31 | 0,95 |
| 40 | | AR | 0,57 | 0,45 | 0,81 | 0,33 | 0,24 | 0,15 | 0,34 | 0,39 |
| 41 | | CREB1 | 0,52 | 0,98 | 0,59 | 0,75 | | | | |
| 42 | | ESR1 | 0,41 | 0,38 | 0,41 | 0,18 | | | | |
| 43 | | CALR | | | | | | | | |
| 44 | | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | | ALB | | | | | 0,41 | 0,20 | 0,06 | 0,16 |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | 0,43 | 0,46 | 0,28 | 0,22 | 0,32 | 0,18 | 0,12 | 0,06 |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,70 | 0,82 | 0,20 | 0,74 |
| | 48 | ATF6 | 0,18 | 0,23 | 0,30 | 0,26 | 0,14 | 0,10 | 0,10 | 0,11 |
| | 49 | ERN1 | | | | | 0,44 | 0,15 | 0,33 | 0,27 |
| | 50 | C12ORF8 | 0,41 | 0,74 | 0,44 | 0,44 | | | | |
| | 51 | A2M | | | | | 0,32 | 0,20 | 0,39 | 0,49 |

| | | Paraquat | | | | | | | | |
|------------------|----|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | |
| STRESS | 1 | GSS | 0,53 | 0,08 | 0,31 | 0,01 | 0,54 | 0,04 | 0,28 | 0,03 |
| | 2 | GPX1 | 0,45 | 0,10 | 0,18 | 0,30 | 0,49 | 0,02 | 0,09 | 0,02 |
| | 3 | GSTM3 | 0,59 | 0,16 | 0,37 | 0,07 | 0,71 | 0,06 | 0,36 | 0,06 |
| | 4 | SOD1 | 0,64 | 0,28 | 0,54 | 0,60 | 0,76 | 0,05 | 0,24 | 0,04 |
| | 5 | TRPM2 | | | | | | | | |
| | 6 | PTGS2 | 0,48 | 0,02 | 0,22 | 0,17 | | | | |
| | 7 | HSPA9B | 0,50 | 0,35 | 0,30 | 0,18 | 0,58 | 0,05 | 0,16 | 0,06 |
| | 8 | EPHX1 | 0,45 | 0,05 | 0,17 | 0,02 | 0,45 | 0,07 | 0,19 | 0,08 |
| | 9 | NOS2A | 0,53 | 0,02 | 0,29 | 0,04 | 0,54 | 0,04 | 0,30 | 0,06 |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | 0,58 | 0,10 | 0,37 | 0,51 | 0,62 | 0,04 | 0,37 | 0,05 |
| | 11 | CDKN1A | 0,45 | 0,06 | 0,18 | 0,98 | 0,46 | 0,02 | 0,13 | 0,02 |
| | 12 | CDK4 | 0,53 | 0,07 | 0,28 | 0,02 | 0,59 | 0,06 | 0,29 | 0,06 |
| | 13 | APAF1 | 0,46 | 0,06 | 0,19 | 0,43 | 0,47 | 0,05 | 0,20 | 0,05 |
| | 14 | ATM | 0,40 | 0,02 | 0,10 | 0,01 | 0,42 | 0,04 | 0,11 | 0,04 |
| | 15 | BAX | 0,39 | 0,05 | 0,08 | 0,29 | 0,40 | 0,05 | 0,09 | 0,05 |
| | 16 | NFKB1 | 0,52 | 0,12 | 0,27 | 0,37 | 0,54 | 0,04 | 0,26 | 0,05 |
| | 17 | RAD50 | 0,56 | 0,12 | 0,34 | 0,48 | 0,63 | 0,06 | 0,35 | 0,06 |
| | 18 | RAD51 | 0,47 | 0,06 | 0,21 | 0,28 | 0,49 | 0,05 | 0,22 | 0,06 |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | 0,41 | 0,08 | 0,12 | 0,56 | 0,43 | 0,04 | 0,12 | 0,05 |
| | 20 | JUN | 0,56 | 0,25 | 0,36 | 0,31 | 0,61 | 0,05 | 0,33 | 0,05 |
| | 21 | BCL2 | 0,42 | 0,01 | 0,14 | 0,02 | 0,44 | 0,04 | 0,14 | 0,03 |
| | 22 | GADD45A | 0,52 | 0,15 | 0,30 | 0,52 | 0,54 | 0,04 | 0,20 | 0,04 |
| | 23 | MDM2 | 0,03 | 0,04 | 0,04 | 0,03 | 0,37 | 0,05 | 0,05 | 0,06 |
| | 24 | TP53 | 0,53 | 0,03 | 0,30 | 0,01 | 0,54 | 0,05 | 0,31 | 0,05 |
| | 25 | EGF | 0,47 | 0,03 | 0,20 | 0,01 | 0,47 | 0,04 | 0,21 | 0,05 |
| | 26 | PPARA | 0,36 | 0,06 | 0,04 | 0,52 | 0,38 | 0,04 | 0,04 | 0,05 |
| | 27 | TUBA1 | 0,36 | 0,09 | 0,05 | 0,59 | 0,38 | 0,04 | 0,03 | 0,04 |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | 0,13 | 0,03 | 0,08 | 0,03 |
| | 29 | CTSB | 0,48 | 0,11 | 0,22 | 0,89 | 0,51 | 0,05 | 0,20 | 0,06 |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | 0,44 | 0,13 | 0,17 | 0,68 | 0,53 | 0,04 | 0,14 | 0,04 |
| | 32 | TH | 0,36 | 0,02 | 0,04 | 0,01 | | | | |
| | 33 | THBS1 | 0,38 | 0,07 | 0,07 | 0,65 | 0,39 | 0,05 | 0,08 | 0,06 |
| | 34 | HOXD1 | | | | | 0,44 | 0,03 | 0,11 | 0,05 |
| | 35 | ROBO1 | 0,13 | 0,10 | 0,20 | 0,59 | | | | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | 0,68 | 0,03 | 0,52 | 0,01 | 0,68 | 0,05 | 0,53 | 0,05 |
| | 37 | CTSD | 0,40 | 0,04 | 0,10 | 0,22 | 0,39 | 0,03 | 0,05 | 0,03 |
| | 38 | PGR | 0,41 | 0,02 | 0,11 | 0,01 | 0,42 | 0,04 | 0,12 | 0,04 |
| | 39 | RAN | | | | | | | | |
| | 40 | AR | 0,38 | 0,01 | 0,08 | 0,03 | 0,39 | 0,04 | 0,08 | 0,05 |
| | 41 | CREB1 | | | | | 0,64 | 0,03 | 0,29 | 0,05 |
| | 42 | ESR1 | 0,40 | 0,03 | 0,10 | 0,01 | | | | |
| | 43 | CALR | | | | | 0,52 | 0,04 | 0,38 | 0,11 |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| | 45 | ALB | 0,80 | 0,95 | 0,52 | 0,58 | 0,57 | 0,01 | 0,34 | 0,02 |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | 0,54 | 0,04 | 0,30 | 0,17 | 0,55 | 0,06 | 0,33 | 0,07 |
| | 47 | XBP1 | 0,54 | 0,21 | 0,28 | 0,16 | 0,50 | 0,05 | 0,24 | 0,06 |
| | 48 | ATF6 | | | | | 0,48 | 0,05 | 0,17 | 0,06 |
| | 49 | ERN1 | | | | | | | | |
| | 50 | C12ORF8 | 0,51 | 0,21 | 0,27 | 0,16 | 0,57 | 0,05 | 0,22 | 0,04 |
| | 51 | A2M | 0,59 | 0,41 | 0,28 | 0,23 | 0,43 | 0,03 | 0,14 | 0,04 |

| | | Permethrine | | | | | | | | |
|------------------|---------|---------------|-------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | |
| STRESS | 1 | GSS | 0,48 | 0,94 | 0,54 | 0,52 | 0,58 | 0,51 | 0,49 | 0,47 |
| | 2 | GPX1 | 0,37 | 0,52 | 0,45 | 0,43 | 0,52 | 0,50 | 0,47 | 0,38 |
| | 3 | GSTM3 | | | | | 0,95 | 0,55 | 0,97 | 0,62 |
| | 4 | SOD1 | 0,80 | 0,49 | 0,67 | 0,96 | 0,83 | 0,59 | 0,98 | 0,65 |
| | 5 | TRPM2 | | | | | 0,33 | 0,48 | 0,34 | 0,59 |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | | | 0,69 | 0,48 | 0,75 | 0,40 |
| | 8 | EPHX1 | | | | | 0,44 | 0,43 | 0,87 | 0,34 |
| | 9 | NOS2A | | | | | 0,45 | 0,21 | 0,48 | 0,24 |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | 0,61 | 0,48 | 0,67 | 0,53 |
| | 11 | CDKN1A | 0,22 | 0,55 | 0,42 | 0,52 | 0,21 | 0,43 | 0,15 | 0,26 |
| | 12 | CDK4 | | | | | | | | |
| | 13 | APAF1 | | | | | 0,49 | 0,23 | 0,97 | 0,13 |
| | 14 | ATM | | | | | 0,56 | 0,19 | 0,44 | 0,18 |
| | 15 | BAX | | | | | 0,59 | 0,21 | 0,84 | 0,21 |
| | 16 | NFKB1 | 0,43 | 0,47 | 0,59 | 0,69 | 0,75 | 0,26 | 0,74 | 0,26 |
| | 17 | RAD50 | 0,75 | 0,49 | 0,64 | 0,97 | 0,86 | 0,35 | 0,90 | 0,36 |
| 18 | RAD51 | | | | | 0,80 | 0,26 | 0,81 | 0,30 | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | 0,74 | 0,19 | 0,57 | 0,34 |
| | 20 | JUN | | | | | | | | |
| | 21 | BCL2 | | | | | 0,20 | 0,08 | 0,24 | 0,10 |
| | 22 | GADD45A | 0,59 | 0,59 | 0,74 | 0,62 | 0,56 | 0,32 | 0,55 | 0,29 |
| | 23 | MDM2 | | | | | 0,43 | 0,29 | 0,73 | 0,08 |
| | 24 | TP53 | | | | | 0,71 | 0,34 | 0,42 | 0,25 |
| | 25 | EGF | | | | | | | | |
| 26 | PPARA | | | | | 0,47 | 0,11 | 0,32 | 0,13 | |
| 27 | TUBA1 | 0,40 | 0,60 | 0,66 | 0,72 | 0,46 | 0,24 | 0,48 | 0,28 | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | 0,45 | 0,21 | 0,47 | 0,14 |
| | 29 | CTSB | | | | | 0,60 | 0,23 | 0,47 | 0,21 |
| | 30 | DRD2 | | | | | 0,78 | 0,30 | 0,70 | 0,29 |
| | 31 | BZRP | 0,62 | 0,58 | 0,65 | 0,82 | 0,80 | 0,46 | 0,88 | 0,62 |
| | 32 | TH | | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | | | | | 0,29 | 0,16 | 0,06 | 0,05 |
| | 34 | HOXD1 | | | | | 0,29 | 0,37 | 0,19 | 0,51 |
| 35 | ROBO1 | | | | | 0,56 | 0,23 | 0,65 | 0,14 | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | | |
| | 37 | CTSD | 0,39 | 0,50 | 0,60 | 0,53 | 0,30 | 0,22 | 0,21 | 0,17 |
| | 38 | PGR | | | | | | | | |
| | 39 | RAN | 0,56 | 0,82 | 0,71 | 0,81 | 0,76 | 0,34 | 0,75 | 0,34 |
| | 40 | AR | | | | | | | | |
| | 41 | CREB1 | | | | | 0,68 | 0,17 | 0,51 | 0,22 |
| 42 | ESR1 | | | | | | | | | |
| 43 | CALR | 1,13 | 1,24 | 1,61 | 1,20 | | | | | |
| 44 | CYP19A1 | | | | | | | | | |
| 45 | ALB | 1,16 | 1,16 | 1,42 | 1,99 | | | | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | | | | |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,65 | 0,48 | 0,63 | 0,47 |
| | 48 | ATF6 | | | | | 0,47 | 0,18 | 0,68 | 0,17 |
| | 49 | ERN1 | | | | | | | | |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | 0,74 | 0,57 | 0,72 | 0,53 |
| 51 | A2M | | | | | 0,18 | 0,13 | 0,41 | 0,19 | |

| Phosmet | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | |
| STRESS | 1 | GSS | | | | | 0,11 | 0,57 | 0,08 | 0,06 |
| | 2 | GPX1 | 0,61 | 0,55 | 0,60 | 0,45 | 0,20 | 0,72 | 0,18 | 0,32 |
| | 3 | GSTM3 | 0,70 | 0,57 | 0,87 | 0,67 | | | | |
| | 4 | SOD1 | | | | | | | | |
| | 5 | TRPM2 | 0,67 | 0,61 | 0,42 | 0,19 | 0,07 | 0,21 | 0,06 | 0,22 |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | 0,76 | 0,74 | 0,85 | 0,71 | 0,21 | 0,80 | 0,11 | 0,24 |
| | 8 | EPHX1 | 0,53 | 0,57 | 0,67 | 0,42 | 0,12 | 0,63 | 0,07 | 0,23 |
| | 9 | NOS2A | | | | | 0,30 | 0,29 | 0,04 | 0,09 |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | 0,57 | 0,69 | 0,85 | 0,53 | 0,10 | 0,39 | 0,06 | 0,07 |
| | 11 | CDKN1A | 0,20 | 0,32 | 0,33 | 0,24 | 0,17 | 0,73 | 0,25 | 0,64 |
| | 12 | CDK4 | | | | | 0,24 | 0,69 | 0,05 | 0,10 |
| | 13 | APAF1 | | | | | 0,53 | 0,44 | 0,11 | 0,06 |
| | 14 | ATM | | | | | 0,13 | 0,58 | 0,04 | 0,04 |
| | 15 | BAX | | | | | 0,16 | 0,80 | 0,05 | 0,04 |
| | 16 | NFKB1 | | | | | 0,33 | 0,77 | 0,11 | 0,15 |
| | 17 | RAD50 | 0,65 | 0,81 | 0,94 | 0,93 | | | | |
| | 18 | RAD51 | | | | | 0,15 | 0,38 | 0,13 | 0,06 |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | 0,24 | 0,64 | 0,05 | 0,04 |
| | 20 | JUN | | | | | | | | |
| | 21 | BCL2 | | | | | 0,19 | 0,84 | 0,14 | 0,09 |
| | 22 | GADD45A | 0,56 | 0,48 | 0,75 | 0,56 | | | | |
| | 23 | MDM2 | 6,61 | 3,85 | 2,14 | 1,17 | 0,17 | 0,63 | 0,10 | 0,21 |
| | 24 | TP53 | | | | | 0,08 | 0,45 | 0,05 | 0,11 |
| | 25 | EGF | 7,83 | 1,60 | 2,56 | 1,00 | 0,13 | 0,55 | 0,05 | 0,05 |
| | 26 | PPARA | | | | | 0,14 | 0,67 | 0,10 | 0,24 |
| | 27 | TUBA1 | | | | | 0,07 | 0,73 | 0,09 | 0,13 |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | 0,06 | 0,25 | 0,07 | 0,09 |
| | 29 | CTSB | 0,29 | 0,33 | 0,33 | 0,39 | 0,18 | 0,72 | 0,04 | 0,05 |
| | 30 | DRD2 | | | | | 0,11 | 0,89 | 0,03 | 0,03 |
| | 31 | BZRP | 0,53 | 0,45 | 0,72 | 0,44 | | | | |
| | 32 | TH | | | | | 0,17 | 0,53 | 0,05 | 0,10 |
| | 33 | THBS1 | | | | | 0,27 | 0,71 | 0,05 | 0,07 |
| | 34 | HOXD1 | 0,30 | 0,27 | 0,43 | 0,23 | 0,19 | 0,52 | 0,15 | 0,25 |
| | 35 | ROBO1 | 0,37 | 0,75 | 0,42 | 0,29 | 0,06 | 0,53 | 0,06 | 0,05 |
| | HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | 0,23 | 0,51 | 0,04 |
| 37 | | CTSD | 0,33 | 0,42 | 0,55 | 0,34 | 0,15 | 0,40 | 0,10 | 0,19 |
| 38 | | PGR | | | | | | | | |
| 39 | | RAN | | | | | 0,20 | 0,65 | 0,05 | 0,05 |
| 40 | | AR | | | | | 0,11 | 0,43 | 0,10 | 0,04 |
| 41 | | CREB1 | 0,51 | 0,53 | 0,62 | 0,64 | 0,12 | 0,92 | 0,16 | 0,44 |
| 42 | | ESR1 | | | | | 0,21 | 0,26 | 0,06 | 0,05 |
| 43 | | CALR | | | | | | | | |
| 44 | | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | | | | | 0,08 | 0,17 | 0,06 | 0,08 | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | 0,07 | 0,73 | 0,06 | 0,12 |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,14 | 0,80 | 0,08 | 0,19 |
| | 48 | ATF6 | 0,46 | 0,65 | 0,57 | 0,32 | 0,06 | 0,36 | 0,05 | 0,05 |
| | 49 | ERN1 | | | | | 0,03 | 0,60 | 0,06 | 0,09 |
| | 50 | C12ORF8 | 0,42 | 0,55 | 0,95 | 0,51 | 0,15 | 0,71 | 0,11 | 0,18 |
| | 51 | A2M | | | | | 0,23 | 0,39 | 0,04 | 0,05 |

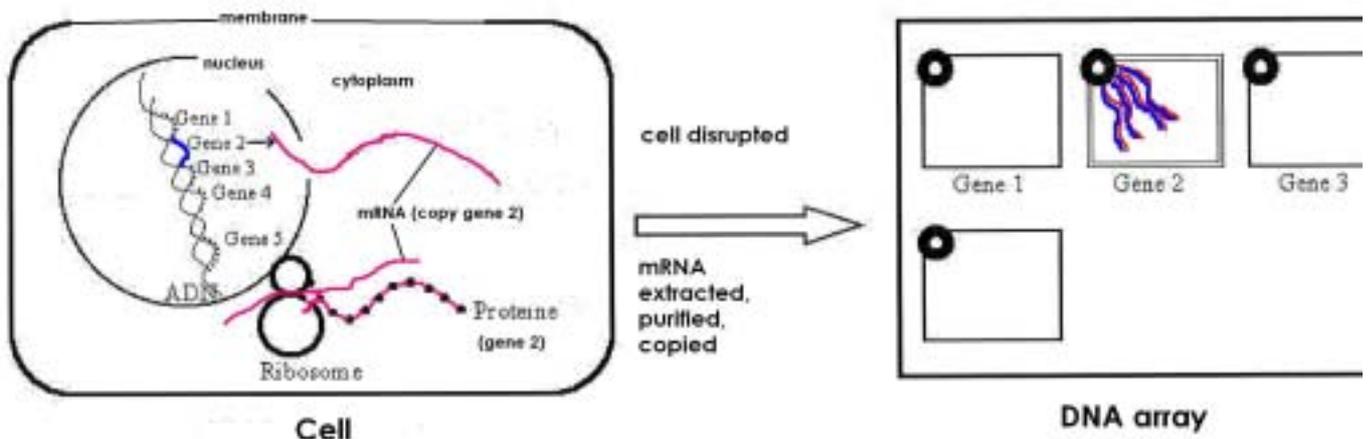
| | | Propylaraben | | | | | | | |
|------------------|---------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|
| | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | | | | | | 0,55 | 0,51 |
| | 2 | GPX1 | 0,53 | 0,76 | | | | | |
| | 3 | GSTM3 | | | | | 0,94 | 0,51 | 1,35 |
| | 4 | SOD1 | 0,53 | 1,09 | | | | | 1,43 |
| | 5 | TRPM2 | | | | | | | |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | 2,13 | 0,78 | 0,78 | 0,43 | |
| | 8 | EPHX1 | | | | | | | |
| | 9 | NOS2A | | | | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | | | | | | | |
| | 11 | CDKN1A | 0,52 | 0,34 | 0,45 | 0,57 | 0,63 | 0,63 | 0,71 |
| | 12 | CDK4 | | | | | | | 0,98 |
| | 13 | APAF1 | | | | | | | |
| | 14 | ATM | | | | | | | |
| | 15 | BAX | | | | | | | |
| | 16 | NFKB1 | | | | | | | |
| | 17 | RAD50 | | | 1,58 | 0,84 | 0,81 | 0,51 | |
| 18 | RAD51 | | | | | | | | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | | | |
| | 20 | JUN | | | 1,06 | 0,63 | | | 0,45 |
| | 21 | BCL2 | | | | | | | 0,25 |
| | 22 | GADD45A | 0,49 | 0,83 | | | | 0,63 | 0,74 |
| | 23 | MDM2 | | | | | | | |
| | 24 | TP53 | | | | | | | |
| | 25 | EGF | | | | | | | |
| 26 | PPARA | | | | | | 0,30 | 1,11 | |
| 27 | TUBA1 | 0,41 | 0,42 | | | | | | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | | | |
| | 29 | CTSB | | | | | | | |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | 0,55 | 0,54 | | | | | |
| | 32 | TH | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | | | | | | | |
| | 34 | HOXD1 | | | | | | | |
| 35 | ROBO1 | | | | | | | | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | |
| | 37 | CTSD | 0,98 | 0,70 | 0,72 | 0,81 | 0,58 | 0,53 | 0,73 |
| | 38 | PGR | | | | | | | 0,90 |
| | 39 | RAN | | | | | | | |
| | 40 | AR | | | | | | | |
| | 41 | CREB1 | 0,65 | 0,53 | | | | | |
| | 42 | ESR1 | | | | | | | |
| | 43 | CALR | 0,48 | 0,82 | 0,74 | 1,03 | | | 1,92 |
| 44 | CYP19A1 | | | | | | | 2,34 | |
| 45 | ALB | 0,57 | 0,79 | 1,10 | 0,54 | | | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | | | |
| | 47 | XBP1 | | | 2,00 | 0,93 | 0,79 | 0,28 | |
| | 48 | ATF6 | | | | | | | |
| | 49 | ERN1 | | | | | | | |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | | | |
| 51 | A2M | | | | | | | | |

| | | | Quinolin | | | | | | | |
|------------------|-------|---------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|
| | | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | 0,80 | 0,61 | | | 0,53 | 0,65 | 0,48 | 0,17 |
| | 2 | GPX1 | | | | | 0,59 | 0,99 | 0,78 | 0,26 |
| | 3 | GSTM3 | | | 0,50 | 0,94 | 0,81 | 0,87 | 3,38 | 0,43 |
| | 4 | SOD1 | | | | | | | 1,01 | 0,24 |
| | 5 | TRPM2 | | | | | | | | |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | | | | | | | 1,62 | 0,31 |
| | 8 | EPHX1 | | | | | | | | |
| | 9 | NOS2A | | | | | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | 0,85 | 0,50 | | | 0,44 | 0,69 | 0,65 | 0,26 |
| | 11 | CDKN1A | | | | | 0,63 | 0,81 | 1,89 | 0,26 |
| | 12 | CDK4 | | | | | | | | |
| | 13 | APAF1 | | | | | | | | |
| | 14 | ATM | | | | | | | | |
| | 15 | BAX | | | | | | | | |
| | 16 | NFKB1 | | | 0,59 | 0,95 | | | | |
| | 17 | RAD50 | | | 0,43 | 0,74 | | | 2,35 | 0,36 |
| 18 | RAD51 | | | | | | | 1,49 | 0,34 | |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | | | | | 0,28 | 0,42 | | |
| | 20 | JUN | 0,42 | 0,43 | | | 0,25 | 0,88 | 0,35 | 0,26 |
| | 21 | BCL2 | | | | | | | 0,80 | 0,20 |
| | 22 | GADD45A | 1,23 | 0,49 | | | | | | |
| | 23 | MDM2 | | | | | | | | |
| | 24 | TP53 | | | | | | | | |
| | 25 | EGF | | | | | | | | |
| 26 | PPARA | | | 0,45 | 0,51 | 0,41 | 0,81 | | | |
| 27 | TUBA1 | 0,52 | 0,56 | | | 0,74 | 1,08 | | | |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | | | | |
| | 29 | CTSB | | | 0,54 | 1,05 | | | | |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | | | | | 0,97 | 1,51 | 1,01 | 0,39 |
| | 32 | TH | | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | | | | | | | | |
| | 34 | HOXD1 | 1,58 | 2,57 | | | | | | |
| 35 | ROBO1 | | | | | | | | | |
| HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | | |
| | 37 | CTSD | | | | | 0,41 | 0,83 | 0,57 | 0,23 |
| | 38 | PGR | | | | | | | | |
| | 39 | RAN | | | | | | | | |
| | 40 | AR | | | | | | | | |
| | 41 | CREB1 | | | 0,41 | 0,81 | 0,58 | 0,90 | 1,40 | 0,39 |
| | 42 | ESR1 | | | | | | | | |
| | 43 | CALR | | | 0,39 | 0,90 | 0,60 | 0,87 | 3,63 | 0,52 |
| | 44 | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | | | | | | | | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | | | | | | | | |
| | 47 | XBP1 | | | | | 0,58 | 0,91 | 2,04 | 0,26 |
| | 48 | ATF6 | | | | | | | | |
| | 49 | ERN1 | | | | | | | | |
| | 50 | C12ORF8 | | | | | | | 2,16 | 0,36 |
| 51 | A2M | | | | | | | | | |

| | | | Rotenone | | | | | | | |
|-----------------|------------------|---------|---------------|------|---------------|------|-----------|------|-----------|------|
| | | | Hepatocyte C1 | | Hepatocyte C2 | | Neuron C1 | | Neuron C2 | |
| | | | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h | 24h | 48h |
| STRESS | 1 | GSS | 0,64 | 0,27 | 0,49 | 0,41 | 0,55 | 0,04 | 0,38 | 0,02 |
| | 2 | GPX1 | 0,48 | 0,51 | 0,22 | 0,60 | 0,44 | 0,04 | 0,25 | 0,01 |
| | 3 | GSTM3 | 0,67 | 0,43 | 0,59 | 0,47 | 0,57 | 0,04 | 0,38 | 0,04 |
| | 4 | SOD1 | 0,59 | 0,26 | 0,42 | 0,57 | 0,51 | 0,06 | 0,35 | 0,03 |
| | 5 | TRPM2 | | | | | | | | |
| | 6 | PTGS2 | | | | | | | | |
| | 7 | HSPA9B | 0,33 | 0,18 | 0,35 | 0,52 | 0,48 | 0,06 | 0,28 | 0,03 |
| | 8 | EPHX1 | | | | | | | | |
| | 9 | NOS2A | | | | | | | | |
| DNA DAMAGE | 10 | CDC25C | 0,29 | 0,18 | 0,50 | 0,48 | | | | |
| | 11 | CDKN1A | | | | | 0,54 | 0,41 | 0,21 | 0,02 |
| | 12 | CDK4 | 0,61 | 0,18 | 0,41 | 0,45 | 0,54 | 0,04 | 0,36 | 0,03 |
| | 13 | APAF1 | 0,22 | 0,30 | 0,41 | 0,30 | 0,12 | 0,03 | 0,19 | 0,03 |
| | 14 | ATM | | | | | 0,07 | 0,01 | 0,14 | 0,02 |
| | 15 | BAX | 0,15 | 0,23 | 0,31 | 0,30 | | | | |
| | 16 | NFKB1 | 0,62 | 0,25 | 0,45 | 0,50 | 0,17 | 0,02 | 0,31 | 0,02 |
| | 17 | RAD50 | 0,67 | 0,22 | 0,56 | 0,52 | 0,56 | 0,05 | 0,40 | 0,04 |
| | 18 | RAD51 | 0,20 | 0,32 | 0,40 | 0,41 | 0,14 | 0,02 | 0,24 | 0,02 |
| CELL CYCLE | 19 | FOS | 0,64 | 0,25 | 0,31 | 0,28 | | | | |
| | 20 | JUN | | | | | 0,60 | 0,21 | 0,32 | 0,06 |
| | 21 | BCL2 | 0,19 | 0,25 | 0,35 | 0,35 | 0,10 | 0,02 | 0,19 | 0,02 |
| | 22 | GADD45A | | | | | 0,58 | 0,12 | 0,29 | 0,02 |
| | 23 | MDM2 | | | | | | | | |
| | 24 | TP53 | 0,29 | 0,36 | 0,58 | 0,37 | 0,55 | 0,04 | 0,33 | 0,02 |
| | 25 | EGF | | | | | | | | |
| | 26 | PPARA | 0,09 | 0,29 | 0,21 | 0,26 | 0,02 | 0,02 | 0,05 | 0,02 |
| | 27 | TUBA1 | 0,15 | 0,61 | 0,31 | 0,62 | 0,03 | 0,03 | 0,05 | 0,02 |
| NEUROTOXICITY | 28 | ACHE | | | | | | | | |
| | 29 | CTSB | 0,56 | 0,76 | 0,47 | 0,62 | 0,48 | 0,04 | 0,24 | 0,02 |
| | 30 | DRD2 | | | | | | | | |
| | 31 | BZRP | 0,60 | 0,37 | 0,40 | 0,45 | 0,45 | 0,04 | 0,27 | 0,02 |
| | 32 | TH | | | | | | | | |
| | 33 | THBS1 | 0,73 | 0,39 | 0,29 | 0,34 | | | | |
| | 34 | HOXD1 | | | | | | | | |
| | 35 | ROBO1 | 0,65 | 0,50 | 0,47 | 0,48 | 0,11 | 0,02 | 0,21 | 0,02 |
| | HORMONE RESPONSE | 36 | TFF1 | | | | | | | |
| 37 | | CTSD | 0,42 | 0,47 | 0,22 | 1,00 | 0,39 | 0,03 | 0,20 | 0,01 |
| 38 | | PGR | | | | | | | | |
| 39 | | RAN | 0,56 | 0,18 | 0,39 | 0,40 | 0,13 | 0,00 | 0,22 | 0,01 |
| 40 | | AR | | | | | | | | |
| 41 | | CREB1 | 0,62 | 0,24 | 0,49 | 0,33 | | | | |
| 42 | | ESR1 | | | | | | | | |
| 43 | | CALR | 0,63 | 0,27 | 0,46 | 0,38 | 0,56 | 0,02 | 0,35 | 0,02 |
| 44 | | CYP19A1 | | | | | | | | |
| 45 | ALB | | | | | | | | | |
| MISCONFORMATION | 46 | HSPA5 | 0,70 | 0,32 | 0,56 | 0,29 | 0,55 | 0,05 | 0,31 | 0,02 |
| | 47 | XBP1 | 0,58 | 0,23 | 0,45 | 0,96 | 0,56 | 0,11 | 0,27 | 0,03 |
| | 48 | ATF6 | 0,22 | 0,42 | 0,59 | 0,38 | | | | |
| | 49 | ERN1 | | | | | | | | |
| | 50 | C12ORF8 | 0,56 | 0,19 | 0,32 | 0,54 | 0,50 | 0,05 | 0,29 | 0,03 |
| | 51 | A2M | | | | | | | | |

Principe de la toxicogénomique

Dans la cellule (schématisée à gauche), le noyau contient le génome (double hélice ADN) subdivisé en gènes 1, 2, 3 ... L'expression du gène 2 par exemple (en bleu) commence par sa transcription en ARN messager (mRNA, en rouge). Ce messenger sera ultérieurement traduit en protéine dans le ribosome. On extrait ce mRNA de la cellule et, après plusieurs manipulations, on dépose sa copie ADN sur la puce à ADN (schématisée à droite). La puce est un damier formé de nombreuses cases (51 dans notre cas). Dans chaque case, dont l'adresse est notée, on a solidement fixé un grand nombre de fragments d'ADN simple brin de l'un des gènes du noyau (en rouge sur le damier « gène 2 »). Mis en présence de ces fragments d'ADN du gène 2, les copies du mRNA du gène 2 extrait de la cellule vont s'y hybrider et former une double hélice (figure ci-dessous) car les séquences des fragments et des copies sont complémentaires (dans une double hélice d'ADN, une base A d'un brin de la double hélice s'apparie à la base T située en face sur l'autre brin, et une base G à une base C). Il suffit de marquer un signal (point vert) sur la copie du mRNA pour pouvoir mesurer le nombre de copies hybridées, donc l'intensité avec laquelle le gène 2 a été exprimé. On effectue cette opération avec une cellule qui n'a pas été exposée à la substance à tester (signal vert par exemple), puis avec une cellule qui a été exposée à la substance (signal rouge par exemple). La comparaison de l'intensité des couleurs indique la dérégulation du gène 2 du fait de la substance.



Gene Expression can be Measured using 'Hybridization'

