

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA
TEZĂ DE DOCTORAT

*„Studiul polimorfismelor genetice implicate în etiopatogenia
neoplasmului bronhopulmonar”*

- REZUMAT -

Doctorand
Cătană Andreea Prof.

Conducător științific
Univ. Dr. Ioan Victor Pop

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Neoplasmul bronhopulmonar	17
1.1. Aspecte histopatologice ale neoplasmului bronhopulmonar	18
1.2. Diagnosticul și profilaxia neoplasmului bronhopulmonar	20
2. Fumatul și neoplasmul bronhopulmonar	21
3. Biologia moleculară a neoplasmului bronhopulmonar	33
4. Polimorfismele genetice implicate în etiopatogenia NBP	35
4.1. Noțiuni de bază privind polimorfismele genetice	33
4.2. Polimorfismele genetice și implicarea lor în procesele maligne pulmonare	35
4.2.1. Polimorfismele genelor implicate în metabolismul xenobioticelor	36
4.2.1.1. Enzime de metabolizare de fază I	37
4.2.1.2. Enzime de metabolizare de fază II	38
4.2.2. Polimorfismele genelor implicate în inflamația și remodelarea țesutului pulmonar	39
4.2.3. Polimorfismele genelor de reparare a leziunilor	
ADN	41
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	47
2. Metodologie generală	49
2.1. Lotul de studiu	49

2.2. Izolarea și purificarea ADN-ului genomic	50
2.3.1 Amplificarea fragmentelor de ADN (metoda PCR)	50
2.3.2. Digestia ADN cu enzime de restricție	53
2.3.4. Separarea fragmentelor de ADN	54
2.3.5. Detecția fragmentelor de ADN	54
2.4. Variante genice analizate	55
2.5. Analiza statistică	67
3. Rezultate	67
4. Discuții generale	73
5. Concluzii generale	87
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	89
REFERINȚE	91
ABREVIERI	11

Cuvinte cheie: neoplasm bronhopulmonar, polimorfisme genetice

Cancerul pulmonar este cel mai frecvent tip de cancer din lume, cu incidența maximă la bărbați, și pe locul doi la femei, după cancerul mamar. În România sunt diagnosticate anual peste 10.000 de cazuri noi și se estimează că în orice moment o treime din pacienții oncologi suferă sau dezvoltă această formă de boală, reprezentând în mod curent o adevărată problemă de sănătate publică.

Se presupune ca exista o susceptibilitate individuala la cancer si aceasta este consecinta alterarii balantei intre capacitatea de activare a procarcinogenilor inhalati din fumul de tigara si capacitatea de detoxifiere a carcinogenilor, enzime care au un polimorfism accentuat in populatia generala. Corelând cunoștințele legate de expunerea la factorii nocivi de mediu, atât ocupaționali cât și habituali și stilului de viață cu variațiile genetice individuale, am putea identifica indivizii cu un risc crescut pentru a dezvolta afecțiuni maligne.

Cercetarea din cadrul stagiului de doctorat implică analiza prin metode specifice de genetică moleculară a unui grup de polimorfisme posibil implicate în etiopatogenia cancerului pulmonar. Studiul de față este prima cercetare de acest tip din țara noastră, datele privind frecvența și distribuția statistică a unor variante alelice și genotipuri în populația României, fiind aproape inexistente, de aceea consider că datele furnizate de

rezultatele cercetării mele ar putea aduce o contribuție chiar dacă modestă, referitoare la caracteristicile polimorfismelor genetice implicate în etiopatogenia NBP în țara noastră și implicit pe "harta genetică" a Europei. Obiectivul principal al studiului a fost acela de a investiga o serie de polimorfisme genetice implicate în etiopatogenia NBP. Prin analiza statistică au fost stabilite posibilele asocieri între variantele genetice studiate și cancerul pulmonar, precum și frecvența alelelor considerate a fi de risc în populația studiată.

Studiul de față este unul de tip observațional, caz-control și are ca scop evaluarea frecvenței acestor alele la pacienții diagnosticați cu neoplasm bronhopulmonar.

Studiul include 102 de pacienți cu neoplasm bronhopulmonar (diagnostic confirmat prin examen histopatologic), recrutați din cadrul secției Pneumologie I a Spitalului Clinic de Pneumoftiziologie "Leon Daniello" Cluj și un lot martor selecționat randomizat, cu 123 de subiecți fără pneumopatii cronice sau neoplasme în antecedente, pacienți ai secției Medicală II, a Spitalului Clinic Județean Cluj. Au fost analizate 9 varinate genetice grupate în trei grupe etiopatogenice diferite, posibil implicate în carcinogeza pulmonară la fumătorii din țara noastră:

- Polimorfismele M, S, Z ale genei A1AT
- Polimorfismul R279Q al genei MMP9 (rs 17576)
- Polimorfismul -308A/G al genei TNF α . (rs 1800629)
- Polimorfismele genei GSTM1 (alela nulă M1)
- Polimorfismele genei GSTT1 (alela nulă T1)
- Polimorfismul Ile¹⁰⁵Val al genei GSTP1 (rs 947894)
- Polimorfismul Arg 156Arg al genei XRCC2/XPD (A22541C)
- Polimorfismul Arg194Trp al genei XRCC1 (rs 1799782)
- Polimorfismul Arg399Gln al genei XRCC1 (rs 25487)

Analiza celor 9 polimorfisme genice studiate a necesitat utilizarea unor tehnici de investigație genetică moleculară (extracția și purificarea ADN, amplificarea PCR a ADN, digestia enzimatică și electroforeza segmentelor de interes), conform unor protocoale actuale și bine definite.

Rezultatele studiului prezintă o mare heterogenitate în ceea ce privește distribuția genotipurilor respectiv alelelor mutante în populația studiată.

- Analiza polimorfismelor genei **A1AT** a relevat o frecvență de 1,6% a genotipului MS mutant în populația studiată. Analiza comparativă a identificat un risc crescut pentru NBP ($\chi^2= 0,132$, $p=0,045$, OR=4,495, IC=0,913-22,134), concluzionând astfel că alela mutantă PiS este un factor de risc pentru NBP.

- Analiza polimorfismului **R279Q** al genei **MMP9**, a identificat o frecvență de 59% a mutației în populația studiată. Analiza comparativă a relevat o legătură semnificativ statistică între statusul de purtător al alelei mutante R și riscul de a dezvolta NBP ($\chi^2= 0,190$, $p=0,004$, OR=11,930, IC=1,482-95,610), această variantă genică este considerată ca fiind factor protector împotriva NBP la subiecții lotului studiat.

- Analiza polimorfismului **-308 A/G** al **TNF α** , a relevat o frecvență de 21,8% în populația studiată. Analiza comparativă a identificat o legătură la limita semnificației statistice care plasează alela mutantă A2 în grupul factorilor de risc pentru dezvoltarea NBP ($\chi^2= 0,126$ $p=0,057$, OR=6,340, IC=0,729-55,168).

- Analiza polimorfismelor **GSTM1** și **GSTT1**, a identificat o frecvență de 52,4% pentru varianta nulă GSTM1 și respectiv 18,5% pentru varianta nulă GSTT1. Analiza comparativă nu a relevat o legătură semnificativ statistică între statusul de purtător al alelei nule GSTM1/GSTT1 și riscul de a dezvolta NBP ($\chi^2= 0,035$ $p=0,610$, OR=0,889, IC=0,507-1,491/ $\chi^2= 0,065$ $p=0,337$, OR=0,725 IC=0,375-1,401).

- Analiza polimorfismului **Ile105Val** **GSTP1**, a decelat o frecvență de 44,8% în populația studiată. Analiza comparativă a relevat o asociere semnificativă între prezența alelei mutante **Val** și NBP. ($\chi^2= 0,133$ $p=0,049$, OR=1,726, IC=1-2,977), aceasta putând fi considerată factor de risc pentru NBP.

- Analiza polimorfismului **Arg156Arg** **XRCC2/XPD (A22541C)**, a relevat o frecvență de 55% în populația studiată. Analiza comparativă nu identificat nici o asociere semnificativă între alela mutantă și NBP. ($\chi^2= 0,072$ $p=0,302$, OR=1,351, IC=0,762-2,395).

- Analiza polimorfismelor **Arg194Trp** **XRCC1** și **Arg399Gln** **XRCC1**, a relevat o frecvență de 5,5% pentru varianta mutantă Arg194Trp și respectiv 65% pentru varianta mutantă Arg399Gln. Analiza comparativă pentru alela mutantă Arg194Arg a identificat un risc crescut pentru NBP ($\chi^2= 0,135$ $p=0,052$, OR=2,675 IC=0,963-7,432). Analiza comparativă pentru varianta mutantă Arg399Gln identifică de asemenea un risc crescut

pentru NBP ($\chi^2= 0,186$ $p=0,007$, OR=10,667 IC=1,309-86,933), plasând această variantă în rândul polimorfismelor cu risc înalt pentru dezvoltarea NBP.

- Analiza statistică în raport cu tipul histologic tumoral a relevat faptul că varianta nulă **GSTM1** și varianta mutantă **Arg194Trp XRCC1**, sunt asociate cu un risc crescut de a dezvolta ADK pulmonar.

Evaluarea asocierii unor variante genice individuale cu patologia neoplazică pulmonară constituie un subiect de cercetare de interes major, mai ales din perspectiva unui posibil transfer de cunoștințe către practica investigării, terapiei dar mai ales a **profilaxiei** cancerului pulmonar, neoplasmul cu cea mai mare incidență în populația generală.

Informațiile prezentate reprezintă primele date de acest fel din țara noastră, până în momentul de față neexistând date referitoare la frecvența și asocierea cu NBP a variantelor genice investigate în acest studiu. În populația din România, nici unul dintre polimorfismele luate în studiu nu au fost analizate în asociere cu neoplasmul bronhopulmonar.

Rezultatele studiului oferă în premieră pentru țara noastră, informații legate de cele 9 polimorfisme investigate, regăsite în date epidemiologice comparative raportate la aceleași date din literatura de specialitate și care au avut ca subiect aceste investigații, precum și particularitățile genetice ale populației studiate. Nu în ultimul rând, interpretarea statistică a rezultatelor obținute după genotipare, oferă informații importante privind legătura dintre aceste polimorfisme genice și NBP în România.

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
„IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA

DOCTORAL THESIS

„Genetic Polymorphism Study of Genes Involved in Lung Cancer Pathogeneis”

- ABSTRACT -

PhD student
Andreea Catana

Scientific coordinator
Prof. Univ. Dr. Ioan Victor Pop

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	15
1. Lung Cancer	17
1.1. Histopathological aspects in lung cancer	18
1.2. Diagnosis and prophylaxis in lung cancer	20
2. Smoking and lung cancer	21
3. Molecular biology of lung cancer	33
4. Genetic polymorphism involved in lung cancer pathogeny	35
4.1. Genetic polymorphism - General data	33
4.2. Genetic polymorphisms involved in lung cancer	35
4.2.1. Genetic polymorphism involved in xenobiotic metabolism	36
4.2.1.1. Phase I metabolising enzymes	37
4.2.1.2. Phase II metabolising enzymes	38
4.2.2. Genetic polymorphisms involved in inflammation and tissue remodeling	39
4.2.3. Genetic polymorphism and DNA repair	41
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Working hypothesis	47
2. General methodology	49
2.1. The studied population	49
2.2. Isolation and purification of genomic DNA	50
2.3.1 DNA amplification (PCR technique)	50

2.3.2. DNA digestion with restriction enzymes	53
2.3.4. DNA fragments separation	54
2.3.5. DNA fragments detection	54
2.4. Analised genetic variants	55
2.5. Statistical analysis	67
3. Results	67
4. General discusions	73
5. General coclusions	87
6. The original elements of the thesis	89

Key words: lung cancer, genetic polymorphism

Lung cancer is the most common cancer worldwide, presenting the highest incidence in men and second in women after breast cancer. In Romania there are over 10,000 cases diagnosed every year and it is estimated that at any time a third of patients developing cancer suffer because of this form of the disease, that currently represents a real public health issue.

It is assumed that there is an individual susceptibility to cancer and is a consequence of a altered balance between the activating ability of procarcinogens inhaled from smoke and the enzymatic detoxification ability of carcinogens, that have a pronounced polymorphism in the general population. Correlating knowledge of exposure to both occupational and habitual lifestyle harmful environmental and individual genetic variations, we can identify individuals with an increased risk for developing malignancies.

This doctoral research involves specific methods of genetic molecular analysis for a group of polymorphisms involved in lung cancer etiopathogenesis. This study is the first research of its kind in our country, statistical data on the frequency and distribution of allelic variants and genotypes in the population of Romania, being almost non-existent, so I think that the data provided by the results could make a contribution even if modest, on the characteristics of genetic polymorphism involved in lung cancer pathogeny in our country and hence the "genetic map" of Europe. The main objective of the study was to investigate a series of genetic polymorphisms involved in the etiopathogenesis of lung cancer. The statistical analysis followed the possible association between genetic variants and lung cancer and also the frequency of the mutant alleles in the study population.

This observational, case-control study aims to assess the frequency of these mutant alleles in patients diagnosed with lung cancer.

The study includes 102 patients with lung cancer (diagnosis confirmed by histopathological examination), recruited from the Pneumology I Department of "Leon Daniello" Pneumology Hospital, Cluj and randomly selected 123 controls with negative chronic lung disease or malignancy history, recruited from the Medical Department II, Cluj County Hospital. The analyzed genetic variants were grouped into three different etiopathogenic categories (lung tissue inflammation and remodeling, xenobiotic metabolism and DNA repair) possibly involved in lung carcinogenesis:

- polymorphisms M, S, Z of A1AT gene
- R279Q polymorphism of MMP9 gene (rs 17,576)
- -308A / G polymorphism of TNF gene (Rs 1800629)
- GSTM1 gene polymorphisms (M1 null allele)
- GSTT1 gene polymorphisms (T1 null allele)
- Ile105Val polymorphism of GSTP1 gene (rs 947894)
- 156Arg polymorphism of XRCC2/XPD (A22541C)
- Arg194Trp polymorphism of XRCC1 gene (rs 1799782)
- Arg399Gln polymorphism of XRCC1 gene (rs 25,487)

The analysis of gene polymorphisms required the use of molecular genetic investigation techniques according to well defined current protocols (DNA extraction and purification, PCR amplification of enzymatic digestion and DNA relevant segment electrophoresis), Study results show a high heterogeneity in the distribution of genotypes and mutant alleles in the studied population:

- **A1AT** gene polymorphism analysis revealed a MS mutant genotype frequency of 1.6% in the studied population. The comparative analysis identified an increased risk for lung cancer ($\chi^2 = 0.132$, $p = 0.045$, χ^2 OR = 4.495, CI = 0.913 to 22.134), thus concluding that PiS mutant allele is a risk factor for lung cancer.
- Analysis of the **R279Q** polymorphism of the MMP9 gene, identified a frequency of 59 %

for the mutant allele in the studied population. Comparative analysis revealed a statistically significant link between the mutant R allele carrier status and the risk of developing lung cancer ($\chi^2= 0,190$, $p=0,004$, OR=11,930, IC=1,482-95,610); this variant gene is considered a protective factor against lung cancer for the subjects studied group.

- The analysis of **-308 A / G** polymorphism of **TNF** gene revealed a frequency of 21.8% in population studied. Comparative analysis identified positive correlation at the lower limit of statistical significance placing A2 mutant allele in the risk group for lung cancer development ($\chi^2= 0,126$ $p=0,057$, OR=6,340, IC=0,729-55,168).

- **GSTM1** and **GSTT1** polymorphisms analysis identified a frequency of 52.4% for **GSTM1** null variant and 18.5% respectively for **GSTT1** null variant. Comparative analysis revealed no statistically significant connection between the carrier status of **GSTM1/GSTT1** null allele and the risk of developing lung cancer ($\chi^2= 0,035$ $p=0,610$, OR=0,889, IC=0,507-1,491/ $\chi^2= 0,065$ $p=0,337$, OR=0,725 IC=0,375-1,401).

- **GSTP1 Ile105Val** polymorphism analysis has revealed a frequency of 44.8% in studied population. Comparative analysis revealed a significant association between the presence of mutant Val allele and lung cancer. ($\chi^2= 0,133$ $p=0,049$, OR=1,726, IC=1-2,977), which may be considered a risk factor for lung cancer in smokers.

- **XRCC2/XPD Arg156Arg** polymorphism analysis (A22541C) revealed a frequency of 55% in the studied population. Comparative analysis found no significant association between the mutant allele and lung cancer ($\chi^2= 0,072$ $p=0,302$, OR=1,351, IC=0,762-2,395).

- **XRCC1 Arg194Trp** polymorphism and **XRCC1 Arg399Gln** analysis, revealed a frequency of 5.5% for the mutant variant Arg194Trp and 65% for Arg399Gln mutant variant. Comparative analysis for Arg194Arg mutant allele identified an increased risk for lung cancer ($\chi^2= 0,135$ $p=0,052$, OR=2,675 IC=0,963-7,432). Comparative analysis for the Arg399Gln mutant variant showed also increased risk for lung cancer ($\chi^2= 0,186$ $p=0,007$, OR=10,667 IC=1,309-86,933) placing this polymorphic variant among high risk individual variants for developing lung cancer.

- Statistical analysis according tumor histology revealed that **GSTM1** and **XRCC1 Arg194Trp** mutant variants are associated with an increased risk of developing lung

adenocarcinoma.

The study of the association of individual gene variants with neoplastic lung pathology is a research topic of great interest, especially because of the possible transfer of knowledge to practice investigation, treatment and especially prevention of lung cancer, the neoplasia with the highest incidence in the general population .

The scientific and statistical results presented in this study represents the first data of its kind in our country; there is no reliable data regarding the frequency of these polymorphic gene variants and association with lung cancer. For the population in Romania, none of the studied polymorphisms were analyzed in association with lung cancer

The results of the study provide new information on the 9 polymorphisms investigated in Romania patients. Comparative statistical analysis for mutant allele frequencies and involvement in lung cancer pathogenesis was highlighted according to literature data.



Curriculum Vitae

Informatii personale

Nume/Prenume **Catana Andreea**
Adresa Pasteur 6-8, Cluj Napoca, Romania
Telefon - Mobil: 0721289741
E-mail catanaandreea@gmail.com
Nationalitate Romana
Stare civila Casatorita, un copil
Data nasterii 16.11.1980
Sex Feminin

Ocupatie

Medic specialist Genetica medicala
Doctorand, Catedra genetica medicala, UMF Iuliu Hatieganu Cluj. Titlul lucrarii " Studiul polimorfismelor genetice implicate in etiopatogenia neoplasmului bronhopulmonar", conducator doctorat, Prop. Dr. Pop Ioan Victor
Asistent universitar, Catedra Genetica medicala, UMF Iuliu Hatieganu, Cluj

Pregatire medicala

01.01.2006 – 31.12.2006 Stagiul Medicina Interna, Spitalul Clinic Colentina, Bucuresti
01.01.2007- 30.03.2007 Stagiul Endocrinologie, Spitalul I.Prahon , Bucuresti
01.04.2007-30.05.2007 Stagiul Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina, Bucuresti
01.06.2007- 30.08.2007 Stagiul Oftalmologie, Spitalul Clinic Universitar, Bucuresti
01.01.2009- 31.01.2009 Stagiul Citogenetica, Departamentul Obstretica Ginecologie, Spitalul Clinic Judetean Cluj
01.04.2009- 30.05.2009 Stagiul Genetica Moleculara, Laboratorul de Investigatii Genetice I, Spitalul Clinic Judetean Cluj
01.06.2009- 30.09.2009 Stagiul Genetica Biochimica, Spitalul Clinic Judetean Cluj
01.01.2009 Cadru didactic asociat la Catedra Genetica Medicala UMF Iuliu Hatieganu, Cluj (Medicina Generala, sectia romana si engleza, Medicina Dentara, sectia romana
01.08.2009 Doctorand in cadrul UMF Iuliu Hatieganu, Conducator doctorat: Prof. Dr Pop Ioan Victor, Catedra Genetica medicala UMF Cluj

Activitati Responsabilit.

Medic specialist genetica medicala
Doctorand, aboratorul de investigatii genetice moleculare din Cadrul Catedrei Genetica medicala, Cluj.
Asistent universitar Dep. Stiinte moleculare nr.3, Catedra Genetica medicala, UMF Iuliu Hatieganu, Cluj

Angajator

U.M.F. Iuliu hatieganu Cluj, Romania

Domeniu activitate

Sanatate, educatie, cercetare

Educatie Calificari	1992-1996, Scoala Gimnaziala "Octaviana Goga", Baia Mare 1996-1999, Licreul cu Program sportive Baia Mare, sectie Filologie, medie bacalaureat 9,21 1999-2003, UMF Victor Babes, Timisoara, Medicina Generala 2004-2005, UMF Carol Davila, Bucuresti, Medicina generala, medie licenta 9,95 (2005)
Domenii ocupationale	Medicina generala Genetica medicala Citogenetica Genetica moleculara Doctorand Asistent universitar
Nivel Clasificare Internationala	Medic specialist – Genetica medicala Doctorand Associate profesor
Activitate stiintifica EMC	<u>Participari Congrese si Conferinte medicale:</u> Congresul National pentru tineri medici, Bucuresti, 2004 Congresul International pentru tineri medici, Istambul, Turcia, 2004, premiul, II , sectiunea poster Congresul International de Genetica medicala , Istambul Turcia, 2004 Congresul International pentru tineri medici, Cairo, Egipt, 2005 Congresul National genetica medicala, Cluj Napoca, Romania, 2006 Curs postuniversitar " Impactul genetticii in practica medicala", Cluj Napoca, Romania, 2006 Conferinta de Boli genetice rare, Cluj Napoca, 2010 Conferinta Nationala genetica medicala, Timisoara, Romania, 2010, premiul I , sectiunea poster "Alpha 1 Antitrypsin Deficiency and Lung Cancer Risk" Conferinta nationala pentru tineri doctoranzi din Cadrul zileor UMF Iuliu Hatieganu, Cluj, Romania, 2010, premiul I , sectiunea poster "Genetic polymorphism of A1AT gene and Lung Cancer Risk" Conferinta nationala de genetica medicala, Timisoara, Romania, 2011 Congresul Balcanic de genetica medicala, Timisoara, Romania, 2011 Curs national de biologie celulara si moleculara, Brasov, Romania, 2011 Congresul european de pneumologie, Amsterdam, Olanda, 2011, premiul II , sectiunea poster Curs national de Proteomica, " Proteomica de la cercetare la clinica", Bucuresti, Romania, 2012 Curs national de oncogenetica, Cluj Napoca, Romania, 2012 Curs postuniversitar dismorfologie, Iasi, Romania 2012 Conferinta nationala de genetica medicala, Iasi, 2012
Limba materna	Romana
Alte limbi	Engleza (B+), Franceza, Maghiara
Competente sociale	Spirit de echipa, lucrez intr-o echipa experimentata in cadrul Laboratorului de Investigatii moleculare, Catedra Genetica medicala UMF Iuliu Hatieganu, Cluj Napoca Asistent universitar, cu predare pentru studentii anul II medicina si medicina dentara, sectia romana si engleza, coordonator proiecte medicale pentru studenti
Competente tehnice	Tehnici laborator: citogenetica, genetica moleculara Genetica medicala clinica
Copetente IT	Utilizarea: Microsoft Word, Powerpoint, Excel, Adobe PDF file, internet
Competente artistice	Pictura, fotografia, sportul, calatoriile, Membra a Clubului e arta fotografica pentru medici, Romania
Carnet auto	tip B (1999)

**Informatii
aditionale**

I. Publicatii in extensor ISI

1. Andreea Catana, Radu A. Popp, Monica Pop, Mihai D. Porojan, Felicia M. Petrisor, Ioan V. Pop, Genetic Polymorphism of DNA repair gene ERCC2/XPD (Arg 156 Arg) (A22541C) and Lung Cancer Risk in Northern Romania, Revista Română de Medicină de Laborator Vol. 20, Nr. 2/4, Iunie 2012, ISI, Factor de impact 0,113

II. Publicatii in extenso CNCSIS B+

1. Catana Andreea, Popp Radu, Pop Monica, Porojan Mihai, Petrisor Felicia, Pop Ioan Victor, Alpha 1 Antitrypsin Deficiency and Lung Cancer Risk, Clujul Medical 2011 Vol. 84 - Supliment nr. 1 *CNCSIS B+*
2. Andreea Catana, Radu Anghel Popp, Monica Pop, Adrian Pavel Trifa, Mihai Porojan, Felicia Petrisor, Marius Farcas, Pop Ioan Victor, Genetic Polymorphism of Glutathione S Transferase and Lung Cancer Risk in Northern Romania, Clujul Medical; Nr. 4, Vol. 84, 2011 *CNCSIS B+*

III. Publicatii abstracte si prezentari orale

1. Catana Andreea¹, Popp Radu¹, Pop Monica², Porojan Mihai³, Petrisor Felicia¹ Pop I. Victor, Corelatii intre deficitul de alfa 1 antitripsina si riscul de dezvoltare a neoplasmului bronhopulmonar Conferinta Nationala de Genetica Medicala, Timisoara, septembrie 2010.
2. Catana Andreea, Dronca Eleonora, Serban Simona, Miclea Diana, Pop Ionut, Felicia Petrisor, Pop I. Victor, Emotional and Behavioural Problems in Prader Willi Syndrome A II – a Conferință Est Europeană privind Sindromul Prader Willi, 29-30 octombrie 2010, Zalău
3. Serban Simona, Catana Andreea, Dronca Eleonora, Miclea Diana, Pop Ionut, Pop I Victor, Health Issues and Concerns in Prader Willi Syndrome A II – a Conferință Est Europeană privind Sindromul Prader Willi, 29-30 octombrie 2010, Zalău
4. Dronca Eleonora, Catana Andreea, Serban Simona, Miclea Diana, Pop Ionut, Pop I Victor, The Impact of the Diagnosis and Disability on the Family and Person with Prader-Willi Syndrome A II – a Conferință Est Europeană privind Sindromul Prader Willi, 29-30 octombrie 2010, Zalău
5. Catana Andreea¹, Popp Radu¹, Pop Monica², Porojan Mihai³, Petrisor Felicia¹, Pop Ioan Victor¹, Alpha 1 Antitrypsin Deficiency and Lung Cancer Risk Zilele UMF Cluj, noiembrie 2010
6. Catana Andreea¹, Popp Radu Anghel¹, Pop Monica², Trifa Adrian Pavel¹, Porojan Mihai³, Petrisor Felicia¹, Farcas Marius¹, Pop Ioan Victor¹ Genetic Polymorphism of DNA repair gene ERCC2/XPD (Arg 156 Arg) (A22541C) and Lung Cancer Risk (BJMG, 9th BMHG, 2011; supplement, vol 14)
7. Catana Andreea¹, Popp Radu¹, Pop Monica², Trifa Adrian¹, Porojan Mihai³, Petrisor Felicia¹, Farcas Marius¹, Pop Ioan Victor¹, Genetic Polymorphism of Alpha 1 Antitrypsin and Glutathione S Transferase and Lung Cancer Risk European Human Genetic Conference, 28-31 May 2011, Amsterdam, Netherlands (*Eur Respir J* 2011; 38: Suppl. 55, XXXs.)

IV. Cursuri postuniversitare

1. Curs Postuniversitar: "Impactul Geneticii in Patologia Umana", Cluj Napoca, Septembrie 2006
2. Curs postuniversitar: "Abordarea Interdisciplinara a Bolilor Genetice Rare", Timisoara, septembrie 2010
3. Postgraduate Course: "Classic and modern methods for Molecular Diagnostics in human Pathology", Lifelong Learning Programme 10-EIP-RO, Brasov 01, May, 2011
4. Workshop "Lung Cancer Molecular Biology", ERS, Amsterdam, Netherlands, 2011
5. Curs National de Proteomica "Proteomica de la cercetare la clinica", Bucuresti 2012
6. Curs national de Oncogenetica, IOCN, Cluj Napoca, Romania, 2012
7. Curs postuniversitar de Dismorfologie, Iasi, Romania, 2012

IV. Contributii la manifestari stiintifice:

1. **Premiul II**, sectiunea poster. Congresul International pentru Tineri Medici. Istanbul Turcia.

V. Contributii la manifestari stiintifice

4. **Premiul II**, sectiunea poster, Congresul International pentru Tineri Medici, Istambul Turcia, 2004
5. **Premiul I**, autor sesiunea poster Genetica Moleculara, Al 3 lea Congres National de Genetica Medicala cu participare internationala, Timisoara, septembrie 2010
6. **Premiul I**, Conferinta Nationala pentru doctoranzi, Cluj Napoca 2011, autor, comunicare poster
7. **Pemiul II** Conferinta Internationala de Pneumologie ERS, Amsterdam, Olanda, 2011

VI. Membru comitete stiintifice:

1. Membru Societatea Romana de Genetica Medicala (SRGM)
2. Membru Societatea Romana de Biologie Celulara
3. Trezorier Societatea Romana de Genetica Medicala
4. Membru Societatea Europeana de Genetica Medicala (ESHG)



Curriculum Vitae

Personal information

Surname / First name **Catana Andreea**
Address Pasteur 6-8, Cluj Napoca, Romania
Telephone(s) - Mobile: 0721.289.741
Fax(es) -
E-mail catanaandreea@gmail.com
Nationality Romanian
Marital Status Married, one daughter
Date of birth 16.11.1980
Gender Female

Desired employment / Occupational field **University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj Napoca, Romania**
Department of Medical Genetics

Work experience

Dates	
01.01.2006 – 31.12.2006	Colentina County Hospital Bucharest,- Internal Medicine Department
01.01.2007- 30.03.2007	I. Parhon university Hospital, Bucharest, perioada- Endocrinology Department
01.04.2007-30.05.2007	Colentina County Hospital Bucharest, Dermatology Department
01.06.2007- 30.08.2007	University Hospital of Bucharest- Oftalmology
01.01.2009- 31.01.2009	Medical genetics department, University of medicine and Pharmacy Cluj Napoca – Obstretics and Gynecology department – Cytogenetics
01.04.2009- 30.05.2009	Medical genetics department, University of medicine and Pharmacy Cluj Napoca, Molecular Genetics Laboratory- Molecular Genetics
01.06.2009- 30.09.2009	Medical Genetics Department, University of medicine and Pharmacy Cluj Napoca – Biochemical Genetics
01.01.2009 –	Associate Assistant at Medical Genetics Department, University of medicine and Pharmacy Cluj Napoca (Romanian and English Section, second year General Medicine and Dentistry)

Occupation or position held Specialist doctor, medical genetics- Department of Medical Genetics, University of Medicine and Pharmacy- Cluj Napoca
Associate Professor at Medical Genetics Department, University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca

Main activities and responsibilities	Specialist Doctor Medical genetics – Cluj Napoca, Romania Molecular genetics research laboratory - Medical Genetics Department UMF Cluj PhD student Medical Genetics – Associate Professor – University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca
Name and address of employer	University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, Romania
Type of business or sector	Health, Research, Education
Education and training	
Dates	
Title of qualification awarded	1996-1999, Sports College, Baia Mare, Romania License Degree 9,21 1999-2003, Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania 2004-2005, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, License Degree, 9,95 (2005)
Principal subjects/occupational skills covered	General Medicine Medical genetics Cytogenetics Molecular genetics Teaching skills Medical Genetics Research (PhD student)
Name and type of organisation providing education and training	Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca, Romania
Level in national or international classification	Specilaist doctor- Medical Genetics Associate professor PhD Student
Personal skills and competences	<u>Multiple course and congress participation:</u> National Congress for Young Doctors Bucharest, 2004 International Congress for Young Doctors, Istambul Turkey, 2004, awarded, II prize , poster section International Human Genetics Congress , Istambul Turkey, 2004 International Congress for Young Doctors, Cairo, Egipt, 2005 National Congress of Medical Genetics Cluj Napoca, Romania, 2006 Postgraduate Course <The Impact of Genetics in Human Pathology>, Cluj Napoca, Romania, 2006 Rare Genetic Disease Conference, Cluj Napoca, 2010 Romanian Congress of Medical Genetics, Timisoara, Romania, 2010, awarded, I prize , poster presentation “Alpha 1 Antitrypsin Deficiency and Lung Cancer Risk” PhD Student Conference, Cluj Napoca, Romania, 2010, Awarded, I prize , poster section “Genetic polymorphism of A1AT gene and Lung Cancer Risk” European ERS conference, Amsterdam, Nederlands, 2011, II prize , poster National Conference of Medical genetics, Timisoara, Romania, 2011 Balkan Congress of Medical genetics, Timisoara, Romania, 2011 International Course on Cell Biology and Molecular Sciences, Brasov, Romania, 2011 National course of Proteomics, Bucuresti, Romania, 2012 National course of Oncogenetics, Cluj Napoca, Romania, 2012 PhD, Conference, Targu Mures, Romania, 2012 Postgraduate course of Dismorphology, Iasi, Romania, 2012 National Conference of Medical genetics, Iasi, Romania, 2012

Mother language(s)	Romanian
Other language(s)	English (certified English), French, Hungarian
Social skills and competences	Team spirit: I work in an experienced team - research projects conducted by the University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca
Organisational skills and competences	I work with patients, medical genetic resident doctors and laboratory resident doctors, I teach Medical Genetics for second year students of University of Medicine and Pharmacy Cluj Napoca, Romania and I am a PhD Student researcher in the Molecular Genetics Department of the University
Technical skills and competences	Laboratory Techniques - Cytogenetics, Molecular Genetics
Computer skills and competences	Use of computer programs: Microsoft Word, Powerpoint, Excel, Adobe PDF file, internet
Artistic skills and competences	Painting Member of the Romanian Photography Art Club
Other skills and competences	Hobbies: photography, painting, travel, sport
Driving licence	Driving license B (1999)
Additional information	

Annexes

I. In extenso publishing ISI

1. Andreea Catana, Radu A. Popp, Monica Pop, Mihai D. Porojan, Felicia M. Petrisor, Ioan V. Pop, Genetic Polymorphism of DNA repair gene ERCC2/XPD (Arg 156 Arg) (A22541C) and Lung Cancer Risk in Northern Romania, Revista Română de Medicină de Laborator Vol. 20, Nr. 2/4, Iunie 2012, ISI, Factor de impact 0,113

II. In extenso CNCSIS B+

1. Catana Andreea, Popp Radu, Pop Monica, Porojan Mihai, Petrisor Felicia, Pop Ioan Victor, Alpha 1 Antitrypsin Deficiency and Lung Cancer Risk, Clujul Medical 2011 Vol. 84 - Supliment nr. 1 CNCSIS B+
2. Andreea Catana, Radu Anghel Popp, Monica Pop, Adrian Pavel Trifa, Mihai Porojan, Felicia Petrisor, Marius Farcas, Pop Ioan Victor, Genetic Polymorphism of Glutathione S Transferase and Lung Cancer Risk in Northern Romania, Clujul Medical; Nr. 4, Vol. 84, 2011 CNCSIS B+

III. Oral presentation and abstract publication

1. Catana Andreea¹, Popp Radu¹, Pop Monica², Porojan Mihai³, Petrisor Felicia¹ Pop I. Victor, Corelatii intre deficitul de alfa 1 antitripsina si riscul de a dezvolta neoplasm bronhopulmonar Conferinta Nationala de Genetica Medicala, Timisoara, septembrie 2010.
2. Catana Andreea, Dronca Eleonora, Serban Simona, Miclea Diana, Pop Ionut, Felicia Petrisor, Pop I. Victor, Emotional and Behavioural Problems in Prader Willi Syndrome A II – a Conferință Est Europeană privind Sindromul Prader Willi, 29-30 octombrie 2010, Zalău
3. Serban Simona, Catana Andreea, Dronca Eleonora, Miclea Diana, Pop Ionut, Pop I Victor, Health Issues and Concerns in Prader Willi Syndrome A II – a Conferință Est Europeană privind Sindromul Prader Willi, 29-30 octombrie 2010, Zalău
4. Dronca Eleonora, Catana Andreea, Serban Simona, Miclea Diana, Pop Ionut, Pop I Victor, The Impact of the Diagnosis and Disability on the Family and Person with Prader-Willi Syndrome A II – a Conferință Est Europeană privind Sindromul Prader Willi, 29-30 octombrie 2010, Zalău
5. Catana Andreea¹, Popp Radu¹, Pop Monica², Porojan Mihai³, Petrisor Felicia¹, Pop Ioan Victor¹, Alpha 1 Antitrypsin Deficiency and Lung Cancer Risk Zilele UMF Cluj, noiembrie 2010
6. Catana Andreea¹, Popp Radu Anghel¹, Pop Monica², Trifa Adrian Pavel¹, Porojan Mihai³, Petrisor Felicia¹, Farcas Marius¹, Pop Ioan Victor¹ Genetic Polymorphism of DNA repair gene ERCC2/XPD (Arg 156 Arg) (A22541C) and Lung Cancer Risk (BJMG, 9th BMHG, 2011;supplement, vol 14)
7. Catana Andreea¹, Popp Radu¹, Pop Monica², Trifa Adrian¹, Porojan Mihai³, Petrisor Felicia¹, Farcas Marius¹, Pop Ioan Victor¹, Genetic Polymorphism of Alpha 1 Antitrypsin and Glutathione S Transferase and Lung Cancer Risk European Human Genetic Conference, 28-31 May 2011, Amsterdam, Netherlands (*Eur Respir J* 2011; 38: Suppl. 55, XXXs.)

IV. Postgraduate courses

1. Curs Postuniversitar: "Impactul Geneticii in Patologia Umana", Cluj Napoca, Septembrie 2006
2. Curs postuniversitar: "Abordarea Interdisciplinara a Bolilor Genetice Rare", Timisoara, septembrie 2010
3. Postgraduate Course: "Classic and modern methods for Molecular Diagnostics in human Pathology", Lifelong Learning Programme 10-EIP-RO, Brasov 01, May, 2011
4. Workshop "Lung Cancer Molecular Biology", ERS, Amsterdam, Netherlands, 2011
5. Curs National de Proteomica "Proteomica de la cercetare la clinica", Bucuresti 2012
6. Curs national de Oncogenetica, IOCN, Cluj Napoca, Romania, 2012
7. Curs postuniversitar de Dismorfologie, Iasi, Romania, 2012

V. Scientific awards

1. **Premiul II**, sectiunea poster, Congresul International pentru Tineri Medici, Istambul Turcia, 2004
2. **Premiul I**, autor sesiunea poster Genetica Moleculara, Al 3 lea Congres National de Genetica Medicala cu participare internationala, Timisoara, septembrie 2010
3. **Premiul I**, Conferinta Nationala pentru doctoranzi, Cluj Napoca 2011, autor, comunicare poster
4. **Pemiul II** Conferinta Internationala de Pneumologie ERS, Amsterdam, Olanda, 2011

VII. Committee member association:

1. Romanian Society of Medical Genetics (SRGM)
2. Romanian Society of Cell Biology
3. SRGM secretary
4. European Society of Human Genetics(ESHG)