



Domanda di partecipazione alle Giornate **CUIA** 2015 in Argentina (9-24 aprile 2015)



Dati del referente italiano partecipante

Nome e cognome: Fabio Caradonna

Università CUIA: Università di PALERMO

Dipartimento di Scienze e tecnologie biologiche, chimiche e farmaceutiche (STEBICEF, Sezione di Biologia cellulare), Viale delle Scienze, Edificio 16 – 90128 PALERMO - ITALIA

E-mail: fabio.caradonna@unipa.it

Recapito telefonico: +39-91-23897331 oppure +39- 329-2273760 oppure +39-347-7164994

Dati del referente argentino partecipante

Nome e cognome: Gabriela F de Larrañaga and Julian Chamorro

Hemostasis and Thrombosis Laboratory, Hospital of Infectious Diseases “Dr. F. J. Muñiz”, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires.

E-mail: hemostasia@gmail.com

Recapito telefonico: 54 114 305 0357; Fax: 54 114 305 0357

Specificare l'ambito tematico in cui si inserisce l'iniziativa:

- Studi europei ed integrazione regionale
- Patrimonio culturale
- Scienze e Tecnologie
- Bioscienze e biotecnologie

Titolo dell'iniziativa

ITALIANO: Genotipizzazione CYP2E1 VNTR associata ad epatotossicità indotta da terapia antitubercolare

ENGLISH: CYP2E1 VNTR genotyping associated to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity

Abstract (Max 400 parole per lingua)

ITALIANO: La tubercolosi (TB) rimane un grave problema di salute in tutto il mondo, con una stima di 9,0 milioni di nuovi casi e 1,5 milioni di morti nel 2013. L'epatotossicità indotta da farmaci anti-TB (ATDH) è considerata la reazione avversa più grave e diffusa nel trattamento di pazienti TB. L'isoniazide (INH), uno dei farmaci di prima linea contro TB, è più comunemente associato ad ATDH ed è ben noto che l'enzima citocromo P450 2E1

(CYP2E1) è coinvolto nel metabolismo epatico di INH. È stato riscontrato che i polimorfismi VNTR nella regione promotrice di questo gene regolano negativamente la sua trascrizione genica, di conseguenza, questa potrebbe essere messa in relazione con le reazioni avverse da terapia antitubercolare.

In questo abstract mostriamo per la prima volta indagini avanzate riguardanti l'associazione tra CYP2E1-VNTR e ATDH; lo studio è iniziato lo scorso anno anche grazie ad un piccolo contributo CUIA ma è stato ampiamente esteso con altri fondi. Abbiamo studiato le distribuzioni di frequenza genotipica del CYP2E1-VNTR (utilizzando la metodologia PCR-RFLP) in una coorte di 294 pazienti affetti da TBC trattati con farmaci anti-TB: 167 erano argentini (130 controlli senza ATDH e 37 casi con ATDH) e 127 erano boliviani (83 controlli senza ATDH e 44 casi con ATDH). Il test del chi-quadro è stato utilizzato per confrontare le proporzioni: un valore di $P < 0.05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

Nella popolazione argentina, abbiamo osservato che la frequenza del genotipo A2 / A4 era significativamente più alta nei casi che nei controlli ($P = 0,048$). Al contrario, non sono state osservate differenze significative nella popolazione boliviana tra controlli e casi riguardanti la distribuzione dei genotipi VNTR. I nostri risultati preliminari hanno mostrato dunque che la presenza dell'allele CYP2E1-VNTR A4 potrebbe essere associata ad ATDH, almeno nella popolazione argentina. Questi risultati sono in accordo con i dati precedentemente riportati, che propongono che l'attività trascrizionale dell'allele A4 fosse superiore a quella di A2 perché A4 esercita una minore azione inibente la trascrizione.

Sarà necessario aumentare il numero di casi in entrambe le popolazioni per confermare questa interessante associazione. Il genotipo CYP2E1 VNTR, infatti, potrebbe essere un indicatore interessante da utilizzare per prevedere o prevenire ATDH, al pari della determinazione del profilo acetilatore.

ENGLISH: Tuberculosis (TB) remains a major worldwide health problem with an estimated of 9.0 million of new cases and 1.5 million of deaths in 2013. Anti-TB drug-induced hepatotoxicity (ATDH) is considered the most serious and prevalent adverse drug reaction in TB treatment. Isoniazid (INH), one of the first-line drugs against TB, is more commonly associated to ATDH and, it is well known that the enzyme Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) is involved in INH metabolism. It has been found that variable number tandem repeat (VNTR) polymorphic sequences in the promoter region regulate negatively CYP2E1 gene transcription: consequently, it could be put in relationship with adverse TB-drugs reactions.

In this report we for the first time show advanced investigations regarding the association between CYP2E1-VNTR and ATDH; the study started last year also thank to a small grant by CUIA but was widely extended with other funds. We studied genotypic frequency distributions of the CYP2E1-VNTR (using PCR-RFLP methodology) in a cohort 294 TB patients treated with anti-TB drugs: 167 were Argentines (130 controls without ATDH and 37 cases with ATDH) and 127 were Bolivians (83 controls without ATDH and 44 cases with ATDH). Chi-squared test was used to compare proportions: a value of $P < 0.05$ was considered to be statistically significant.

In the Argentine population, we observed that the A2/A4 genotype frequency was significantly higher in cases than in controls ($P=0.048$). In contrast, no significant differences were observed in Bolivian population between controls and cases regarding to distribution of VNTR genotypes.

Our preliminary results showed that the presence of A4 allele of CYP2E1-VNTR could be associated to ATDH, at least in the Argentine population. These results are in agreement with previously reported data which proposed that the transcriptional activity of A4 allele was higher than that of A2 allele since the transcriptional suppression of A4 was weaker than that of A2.

It will be necessary to increase the number of cases in both populations to confirm this possible and interesting association. The CYP2E1 VNTR genotype, in fact, promises to be an attractive marker that could be used to

predict or prevent ADHD like the acetylator profile.

Breve biografia / curriculum del coordinatore del programma (MAX 200 parole per coordinatore)

Dr. Fabio CARADONNA: University Degree in Biological Sciences 110/110 with maximum honours. PhD in Cellular and Developmental Biology, Specialist in Clinical Pathology, Permanent researcher of Genetics, University of Palermo. Assistant professor of Evolutionary Genetics, Genetics of populations, Molecular Genetics, Plant Genetics, Human genetics and cytogenetics, at University of Palermo.

Excellent experience in Cytogenetics, molecular cytogenetics, genotyping of genic polymorphisms, DNA methylation status technics, RT-PCR with taqman chemistry.

Editorial Board member of "Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis" (IF: 5,4).

(Co)Author of 24 ISI papers, 2 Italian national papers ISSN, 4 book chapter ISBN, 3 book ISBN, 6 international abstracts ISI published and 45 (inter)national abstracts no-ISI.

Dr. Julian Gabriel CHAMORRO: Nacionalidad: Argentina. Fecha de Nacimiento: 24 de febrero 1981. Domicilio laboral: Hospital de infecciosas "F. J. Muñiz" - Sección bioquímica. Laboratorio de hemostasia y trombosis Uspallata 2272, Buenos Aires (1282), Argentina. Tel: 11 4305 0357 (ext. 223). e-mail: Juliangch@hotmail.com
Formación: Universidad de Buenos Aires. Licenciado en Ciencias Biológicas (con orientación en Biología Molecular y Biotecnología). Egreso: Mayo 2009. Tesis: "Regulación Transcripcional del gen GADD153 en Cancer de Próstata". Facultad de Ciencias Exactas y naturales - Laboratorio de Apoptosis y Cáncer (Dr. Elba Vásquez). Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Antecedentes Laborales.

2009- Estudiante de Doctorado. Hospital de Infecciosas "Dr. Francisco J. Muñiz". Sección Bioquímica - Laboratorio de Hemostasia y Trombosis. Cargo: Biólogo de planta permanente 30 horas semanales.

2006-2008 Facultad de Ciencias Exactas y Naturales - UBA. Laboratorio de Apoptosis y Cáncer. Investigación en Cáncer de Próstata. Tesis de licenciatura sobre "Regulación Transcripcional del gen GADD153 en Cáncer de Próstata".

2005-2006 Pasante en la Unidad Virología. - Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.

Publicaciones: 5

Premios: 5

Idiomas: Inglés

Congresos Internacionales: 1

Congresos Nacionales: 8