

**CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC
GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY
AND NUTRITION
– FROM PAST TO FUTURE**

HABILITATION THESIS

Mărginean Cristina Oana, MD, PhD



2014

'Keep your dreams alive. Understand that to realize something you must have faith and trust in yourself, vision, work, determination and to give. Remember that everything is possible for those who believe.'

(Gail Devers)

To my family:

To Maria Oana and Cristian Dan,

To Claudiu,

To my parents

ABSTRACT

The habilitation thesis is one of the most important and beautiful moments of the researcher's life, academic teacher, is the moments of accomplishment, which creates an important basis for research, but also the ability to guide the younger ones in the mystery of knowledge and research.

The first part of my thesis describes **my past** and accommodates the personal scientific, professional and academic achievements, which are presented in the context of national and international research. After a short introduction, I presented step by step every moment of my perfection as doctor and researcher. I graduated the faculty in 1993 as **chief of graduates**. In 1998 I graduated the PhD thesis ***Reno-parenchymal and reno-vascular arterial hypertension in child - study regarding the etiological forms, pathogenic mechanisms and diagnosis problems***, having as coordinator one of the greatest pediatrics professors, Prof. Dr. Rusnac Constantin.

After my PhD, prof. Dr. Muntean Ioan, famous professor of pediatrics, proposed me to try to develop myself in the area of pediatric gastroenterology, and advised me to go forward, helped me to develop, sustained me and guided my steps. As a pioneer in pediatric gastroenterology in the academic center Târgu-Mureș, I did internships of training in domain of pediatric gastroenterology, diagnostic digestive endoscopy in child, abdominal ultrasound under the coordination of the famous professors: Dr. Miu Nicolae, Dr. Badea Radu, Dr. Petre Mircea, Dr. Dudea Sorin and Dr. Burlea Marin. I published with this purpose the books: ***Ecografia abdominală la copil, Endoscopia digestivă la copil, Nutriția copilului sănătos și bolnav***. These are also the main points of my research. This also remains the central part of the research during the years 2004-2014. Thus I performed studies of ***Elastographic assessment of liver fibrosis in children*** in which the elastographic aspects of the liver in pathological versus normal conditions in children are exposed for the first time in the worldwide literature. Another representative study was the one where I pointed out the *relationship between the IGF₁, the protein levels and the anthropometric parameters in children with malignancies versus the children with normal weight*. I performed studies referring the genetic polymorphisms in child's nutrition disorders. We observed that the highest risk of developing obesity was found among children who are *IL6-572 C allele*

carriers, followed by *IL6-190 C* allele carriers, leptin is dependent of *IL6-572* and *IL6-174* polymorphisms, underlining the role of gene - nutrient interaction in the onset and development of obesity.

The results of research were applied in the daily diagnosis, for the benefit of our patients. All the results are presented in details in this thesis. In parallel, our team was expanded and new research areas were explored with PhD students, postdoctoral researchers and collaborators. The funds were obtained from several research projects applied either as head of project or member in the scientific team, from the postdoctoral project or clinical studies and personal funds. Besides these studies I also performed studies referring the gastrointestinal pathology in child as well as immunohistochemical studies and molecular biology in child's obesity and malnutrition.

In educational area, I was Assistant Professor (1994-2005), Senior Lecturer (2005-2007), Associated Professor (2007-2014), and now I have passed the exam for **Professor** in 7 Mars 2014 with 1551.826 points.

All along the years, we elaborated with our students and PhD students several scientific papers presented at Conferences and we also included them in our research team. We elaborated books for the students, in English, because I was nominated in 2010 to be teacher at English Class, for both practical laboratories and courses. We modernized the practical laboratories and perform digitalized scan-slides for our students. The main point of my lecturers is the interactive discussion. From 2012, I am also residency coordinator and from the same year I am nominated the national coordinator for the complementary studies program in pediatric gastroenterology.

As a physician, I am working in field of pediatrics, especially pediatric gastroenterology, being Consultant Physician in Pediatrics, and from 2003 MD Physician in Pediatrics. This year I also began to explore the diagnosis of other gene polymorphisms in children with altered nutritional status.

The second part of this thesis is about **future**. I have presented the short-term development plans, based on the real aspects, and also the long-term plans, based on our objective dreams. ***The future is based on the past and related to the present.*** At present, together with my collaborators, we set up a cabinet of pediatric gastroenterology, with access to molecular biology and genetics investigations in the area (imunohistochemistry and PCR, Polymerase-Chain Reaction).

The chapter of my professional achievements in research is represented by the publications in high impact journals, achieving an impact factor of 16,199 in extenso, out of which 27.556 in abstracts as principal author.

In 2014-2015 we plan to test the PCR techniques from the biopsy tissue to evaluate the role of innate immunity in child's gastrointestinal disorders. The funds necessary for this new beginning will be obtained from projects, own resources, fellowships; three projects are under evaluation, others being prepared; these will represent the start point for some research studies for the future PhD students. The research fields that we decided to use in the future are innate immunity in the child's *Helicobacter pylori* infection, the role of other gene polymorphisms in child's obesity, malnutrition, clinico-ethiological aspect and genetic basis in child's cystic fibrosis, natural alimentation of infant, respectively metabolic diseases in children.

The art is to combine the scientific activity with research and medical practice at the patient's bed.

REZUMAT

Teza de abilitare este unul din cele mai importante și mai frumoase momente din viața de cercetător, de cadru universitar, este momentul de împlinire, care crează pârghiile de a asigura o bază importantă de cercetare, dar și abilitatea de a-i îndruma pe cei mai tineri în tainele cunoașterii și a cercetării.

Prima parte a tezei descrie **trecutul** meu și cuprinde realizările științifice personale, profesionale și academice, prezentate în context național și internațional. După o scurtă introducere, am prezentat pas cu pas fiecare moment al desăvârșirii mele ca medic și cercetător. Am terminat facultatea în anul 1993 ca și *șefă de promoție*. În 1998 am absolvit doctoratul cu teza *Hipertensiunea arterială de origine renoparenchimatoasă și renovasculară la copil - studiu privind formele etiologice, mecanismele patogenice și problemele de diagnostic*, avându-l îndrumător pe unul din cei mai mari profesori de pediatrie Prof. Dr. Rusnac Constantin.

După finalizarea doctoratului, prof. Dr. Muntean Ioan, renumit profesor de pediatrie, mi-a propus să încerc să mă dezvolt în direcția gastroenterologiei pediatrice și m-a îndemnat să merg mai departe, m-a ajutat să mă dezvolt, m-a susținut și mi-a călăuzit pașii. Fiind pionier în gastroenterologia pediatrică în centrul universitar Târgu-Mureș, am făcut stagii de pregătire în domeniul gastroenterologiei pediatrice, endoscopiei digestive diagnostice la copil, ecografiei abdominale sub îndrumarea renumiților profesori: Dr. Miu Nicolae, Dr. Radu Badea, Dr. Petre Mircea, Dr. Sorin Ducea și Dr. Marin Burlea. Am publicat monografii în acest sens: *Ecografia abdominală la copil, Endoscopia digestivă la copil, Nutriția copilului sănătos și bolnav*. Acestea sunt și principalele puncte ale cercetării mele. Aceasta rămâne de asemenea, partea centrală a cercetării între anii 2004-2014. Astfel am făcut studii - *Elastographic assessment of liver fibrosis in children* - în care sunt expuse pentru prima dată în literatura mondială aspectele elastografice al ficatului în condiții patologice versus normal la copil. Un alt studiu reprezentativ a fost cel în care am evidențiat *relația dintre IGF₁, nivelul*

proteinelor și parametrii antropometrici la pacienții cu malignități versus copii cu status ponderal normal. Am făcut studii referitoare la polimorfismele genice în tulburările de nutriție la copil. Am constatat că cel mai mare risc de a dezvolta obezitate îl au copiii purtători ai alelelor *IL6-572 C*, urmați de purtători ai *IL6-190 C*, leptina depinzând de polimorfismele *IL6-572* și *IL6-174*, subliniind rolul interacțiunii genă - nutrient în dezvoltarea obezității.

Rezultatele cercetării au fost aplicate în diagnosticul zilnic, în beneficiul pacienților noștri. Toate rezultatele sunt prezentate în detaliu în aceasta teză. În paralel, echipa noastră de cercetare s-a extins, și noi arii de cercetare au fost explorate cu doctoranzi, postdoctoranzi și colaboratori. Fondurile au fost obținute din diferite proiecte depuse fie ca director de proiect sau membru în echipa de cercetare, din proiectul de cercetare postdoctorală sau din studii clinice și fonduri personale. Pe lângă aceste studii am efectuat și alte studii referitoare la patologia gastro-intestinală la copil și studii de imunohistochimie și de biologie moleculară în obezitatea și malnutriția copilului.

În domeniul educațional am fost Asistent Universitar (1994-2005), Șef de Lucrări (2005-2007), Conferențiar (2007-2014) și acum am trecut examenul de **Profesor Universitar** în 7 martie 2014 cu 1551,826 puncte.

Pe parcursul anilor, am elaborat cu studenții noștri și doctoranzii diferite lucrări științifice prezentate la conferințe și i-am inclus de asemenea în echipa noastră de cercetare. Am elaborat cărți pentru studenți, în limba engleză, deoarece în 2012, am fost numită cadru didactic pentru secția engleză, atât pentru stagii cât și pentru cursuri. Am modernizat stagiile și am făcut prezentări în format electronic pentru studenții noștri. Principalul punct al cursurilor mele este discuția interactivă. Din anul 2012 sunt și îndrumător de rezidențiat și din același an sunt numită și coordonator național pentru programul de studii complementare în gastroenterologia pediatrică.

Ca medic, lucrez în domeniul pediatriei, mai ales gastroenterologie pediatrică, fiind medic primar pediatru, și din 2003 Doctor în Pediatrie. În acest an am început de asemenea să explorez alte polimorfisme genice la copiii cu modificări ale statusului nutrițional.

A doua parte a acestei teze este despre **viitor**. Am prezentat planurile de dezvoltare pe termen scurt, bazate pe aspecte reale, și de asemenea, cele pe termen lung, bazate pe vise și obiective. ***Viitorul este bazat pe trecut și în relație cu prezentul.*** În prezent, împreună cu colaboratorii mei, am înființat un cabinet de gastroenterologie Pediatrică, cu acces la

investigații de biologie moleculară și de genetică în domeniu (imunohistochimie și PCR - Polymerase-Chain Reaction).

În 2014-2015 plănuim să testăm tehnicile PCR din țesutul recoltat prin biopsie pentru a evalua rolul imunității înăscute în afecțiunile gastrointestinale ale copilului. Fondurile necesare pentru acest nou început vor fi obținute din proiecte, resurse proprii, burse; trei proiecte sunt sub evaluare, altele fiind în curs de pregătire; acestea vor reprezenta punctual de pornire a unor studii de cercetare pentru viitorii doctoranzi. Domeniul cercetării pe care dorim să îl explorăm în viitor constă în imunitatea înăscută în infecția cu *Helicobacter pylori* la copil, rolul altor polimorfisme genice în obezitatea, malnutriția copilului, aspectele clinico-etologice și bazele genetice în fibroza chistică la copil, în alimentația naturală a sugarului și bolile metabolice la copii.

Arta este de a îmbina acitivitatea științifică cu cercetarea și cu practica medicală la patul pacientului.

03.07.2014