



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY IASI

HABILITATION THESIS

**GENETIC HETEROGENEITY AND
PLEIOTROPY – THE ESSENCE OF
MULTIDISCIPLINARITY IN MEDICAL
GENETICS**

LAVINIA CABA, MD, PhD

Associate Professor

IAȘI

2023

ABSTRACT

The present habilitation thesis was made in accordance with the criteria recommended and approved by the National Council for Attestation of University Titles, Diplomas and Certificates (CNATDCU) and the methodology of the Doctoral School within the "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania.

The thesis entitled "Genetic heterogeneity and pleiotropy - the essence of multidisciplinary in medical genetics" contains my academic, medical, and scientific achievements from the postdoctoral period (2014-2023) and the plans for evolution and career development in the three mentioned directions.

The thesis is structured in three sections as follows:

Section I comprises a synthesis of my academic, professional, and scientific achievements of the postdoctoral period, followed by four chapters presenting the major research themes as they have emerged over the last 10 years.

Chapter 1 entitled "**Chromosomal anomalies and their consequences**" includes two approaches to chromosomal anomalies, namely in the postnatal period and in the prenatal period. The first part presents a rare chromosomal abnormality, the sequential genetic testing strategy used in these cases, and genotype-phenotype correlations in partial trisomy 4q.

In the second part, two studies are presented that refer to non-invasive prenatal testing. The first of them analyzes the accuracy of fetal DNA testing in maternal blood, being a study that reports NIPT results on a group of 380 pregnant women. Various parameters were studied in correlation: detection rate, type of chromosomal abnormality, fetal fraction, fetal age and maternal age, indications for performing non-invasive testing.

The second study compares the effectiveness of two methods of isolating nucleated fetal erythroblasts that can be used later in prenatal screening: magnetic selection using the paramagnetic properties of hemoglobin and magnetic sorting using anti-CD71 antibodies.

Personal contributions in the field of "Chromosomal abnormalities and their consequences" were published in the following ISI journals: *Genes* (IF: 4,141), *Medicine* (IF: 2,948), and *Journal of Clinical Laboratory Analysis* (IF: 2,352).

Chapter 2 entitled "**Genetic heterogeneity and pleiotropy in cancer**" targets the second direction of research interest and has three subchapters. The first subchapter highlights the need for a multidisciplinary approach to cancer-predisposing syndromes and the usefulness of knowing the extra-organ manifestations affected by cancer in oncoprevention. In the last two subchapters, the value of using circular RNA as a biomarker in various types of cancer and genomic and epigenomic elements in melanoma are presented, elements that can constitute a premise for use as biomarkers.

Personal contributions in the field of oncogenetics have been published in the following ISI journals: *Diagnostics* (IF: 3.992), *Biomolecules* (IF: 6.064), and *International Journal of Molecular Sciences* (IF: 6.208).

Chapter 3 entitled "**Genetic heterogeneity and pleiotropy in Bardet-Biedl Syndrome - example of the multidisciplinary approach in ciliopathies**" brings together data on Bardet-Biedl Syndrome with reference to clinical, allelic, locus, and mutational heterogeneity and possible explanations of these phenomena. The chapter includes a study that quantified clinical aspects in 25 patients. At the end of this chapter, I summarized the main management directions as a result of collaboration with specialists from various medical specialties involved in the monitoring of these patients.

Personal contributions in the field of "Genetic heterogeneity and pleiotropy in Bardet-Biedl Syndrome - example of the multidisciplinary approach in ciliopathies" were published in the following ISI rated journals: *Genes* (IF: 4.141), *Journal of Multidisciplinary Healthcare* (IF: 2.919) and *American Journal of Medical Genetics Part A* (IF: 2.578).

Chapter 4 entitled "**Challenging diagnosis and multidisciplinary approach in rare diseases**" partially presents my concerns and those of the multidisciplinary teams I am part of in the vast field of rare diseases containing data on 5 rare diseases. Elements of genetic heterogeneity in two entities (Epidermolysis bullosa and Bartter Syndrome) and correlations with genetic testing and case management are presented at the beginning. This is followed by the presentation of a series of cases diagnosed with SHOX deletion highlighting the utility of genetic testing in the appropriate management of short stature. Coffin Siris syndrome and hereditary gingival fibromatosis are two rare diseases in which the differential diagnosis requires multidisciplinary clinical and paraclinical examinations.

Personal contributions in the field of rare diseases have been published in the following ISI rated journals: *Frontiers in Pediatrics* (IF: 3.569), *Diagnostics* (IF: 3.992), *Medicine* (IF: 2.948), *Experimental and Therapeutic Medicine* (IF: 2.751), *Genes* (IF: 3.688), *World journal of clinical cases* (IF: 1.534) and *International Journal of Molecular Sciences* (IF: 6.208).

Section II refers to future research directions in close connection with academic and medical activity. The strategies aim at the development of multidisciplinary research teams with already formed/new research cores from the university center where I carry out my activity, as well as from other centers according to the field of interest and competences of the partners. A particularly important aspect that I will promote is the involvement of young researchers (master's students, PhD students) but also students in these teams. I will also focus on identifying research resources and participating in research project competitions. The targeted research topics are based on the fields of interest from recent years or derived from them: chromosomal diseases, oncogenetics, rare diseases, epigenomics, nutrigenomics, genetic heterogeneity in genetic diseases.

Section III contains more than 800 bibliographic references that formed the basis of the thesis and the included articles.

REZUMAT

Prezenta teza de abilitare a fost realizată în conformitate cu criteriilor recomandate și aprobate de Consiliul Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU) și metodologia Școlii Doctorale din cadrul Universității de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” Iași, România.

În teza intitulată **„Eterogenitatea genetică și pleiotropia – esența multidisciplinarității în genetica medicală”** sunt cuprinse realizările mele academice, medicale și științifice din perioada postdoctorală (2014-2023) și planurile de evoluție și de dezvoltare a carierei pe cele trei direcții amintite.

Teza este structurată în trei secțiuni astfel:

Secțiunea I cuprinde o sinteză a realizărilor academice, profesionale și științifice din perioada postdoctorală, urmată de patru capitole care prezintă temele majore de cercetare așa cum s-au conturat în ultimii 10 ani.

Capitolul 1 intitulat **“Anomaliile cromosomice și consecințele lor”** cuprinde două direcții de abordare a anomaliilor cromosomice și anume în perioada postnatală și în perioada prenatală. Prima parte prezintă o anomalie cromosomică rară, strategia secvențială de testare genetică utilizată în aceste cazuri și corelațiile genotip – fenotip din trisomia parțială 4q.

În a doua parte sunt prezentate două studii care fac referire la testarea prenatală neinvazivă. Primul dintre ele analizează acuratețea testării AND-ului fetal din sângele matern, fiind un studiu care raportează rezultatele NIPT pe un lot de 380 gravide. Au fost studiați în corelație diverși parametri: rata de detecție, tipul de anomalie cromosomică, fracția fetală, vârsta fetală și vârsta maternă, indicațiile de realizare a testării neinvazive.

Cel de-al doilea studiu compară eficacitatea a două metode de izolare a eritroblastelor fetale nucleate care pot fi utilizate ulterior în screeningul prenatal: selecția magnetică utilizând proprietățile paramagnetice ale hemoglobinei și sortarea magnetică utilizând anticorpi anti-CD71.

Contribuțiile personale în domeniul “Anomaliile cromosomice și consecințele lor” au fost publicate în următoarele reviste cotate ISI : *Genes* (IF: 4.141), *Medicina* (IF: 2.948), *Journal of Clinical Laboratory Analysis* (IF: 2.352).

Capitolul 2 intitulat **“Eterogenitate genetică și pleiotropie în cancer”** vizează a doua direcție de interes în cercetare și are trei subcapitole. Primul subcapitol evidențiază necesitatea abordării multidisciplinare a sindroamelor cu predispoziție la cancer și utilitatea cunoașterii manifestărilor extra organ afectat de cancer în oncoprevenție. În ultimele două subcapitole sunt prezentate valoarea utilizării ARN-ului circular ca biomarker în diverse tipuri de cancer și elemente genomice și epigenomice în melanom, elemente care se pot constitui ca și premisă pentru utilizarea ca biomarkeri.

Contribuțiile personale în domeniul oncogeneticii au fost publicate în următoarele reviste cotate ISI : *Diagnostics* (IF: 3.992), *Biomolecules* (IF: 6.064), *International Journal of Molecular Sciences* (IF: 6.208).

Capitolul 3 intitulat **“Eterogenitate genetică și pleiotropie în sindromul Bardet-Biedl – exemplu de abordare multidisciplinară în ciliopatii”** reunește date despre Sindromul Bardet-Biedl cu referire la eterogenitatea clinică, alelică, de locus și mutațională și posibile explicații ale acestor fenomene. În capitol este inclus un studiu care a cuantificat aspectele clinice la 25 de pacienți. La finalul acestui capitol am sintetizat principalele direcții de

management ca urmare a colaborării cu specialiști din diverse specialități medicale implicate în monitorizarea acestor pacienți.

Contribuțiile personale în domeniul “Eterogenitate genetică și pleiotropie în sindromul Bardet-Biedl – exemplu de abordare multidisciplinară în ciliopatii” au fost publicate în următoarele reviste cotate ISI: *Genes* (IF: 4.141), *Journal of Multidisciplinary Healthcare* (IF: 2.919) și *American Journal of Medical Genetics Part A* (IF: 2.578).

Capitolul 4 intitulat “**Provocări de diagnostic și abordarea multidisciplinară în bolile rare**” prezintă parțial preocupările mele și ale echipelor multidisciplinare din care fac parte în domeniul vast al bolilor rare conținând date despre 5 boli rare. La început sunt prezentate elementele de eterogenitate genetică în două entități (Epidermoliza buloasă și Sindromul Bartter) și corelațiile cu testarea genetică și managementul cazurilor respective. Urmează apoi prezentarea unei serii de cazuri diagnosticate cu deleție de SHOX evidențiind utilitatea testării genetice în managementul adecvat al hipostaturii. Sindromul Coffin Siris și Fibromatoza gingivală ereditară sunt două boli rare la care diagnosticul diferențial necesită examene multidisciplinare clinice și paraclinice.

Contribuțiile personale în domeniul bolilor rare au fost publicate în următoarele reviste cotate ISI: *Frontiers in Pediatrics* (IF: 3.569), *Diagnostics* (IF: 3.992), *Medicina* (IF: 2.948), *Experimental and Therapeutic Medicine* (IF: 2.751), *Gene* (IF: 3.688), *World journal of clinical cases* (IF: 1.534) și *International Journal of Molecular Sciences* (IF: 6.208).

Secțiunea II face referire la direcțiile viitoare de cercetare în strânsă conexiune cu activitatea academică și medicală. Strategiile vizează dezvoltarea de echipe de cercetare multidisciplinare cu nuclee de cercetare deja formate/noi din centrul universitar în care îmi desfășor activitatea, precum și din alte centre în concordanță cu domeniul de interes și competențele partenerilor. Un aspect deosebit de important pe care îl voi promova îl constituie implicarea tinerilor cercetători (masteranzi, doctoranzi) dar și a studenților în aceste echipe. Un alt element de strategie pe care o voi aplica va fi identificarea resurselor de cercetare și participarea în competiții de proiecte de cercetare. Temele de cercetare vizate au la bază domeniile de interes din ultimii ani sau care derivă din acestea: bolile cromosomice, oncogenetica, bolile rare, epigenomica, nutriționomica, eterogenitatea genetică în bolile genetice.

Secțiunea III conține peste 800 referințe bibliografice care au stat la baza realizării tezei de abilitare și a articolelor incluse.