

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**PERSPECTIVE HISTOLOGICE ȘI MOLECULARE
ASUPRA TUMORIGENZEI: DE LA ARHITECTURA
TISULARĂ LA RELEVANȚA CLINICĂ**

REZUMAT

Șef de lucrări Dr. Dumitru Cristina-Ștefania

**Timișoara
2025**

Prezenta teză de abilitare, intitulată „Perspective histologice și moleculare asupra tumorigenezei: de la arhitectura tisulară la relevanța clinică”, sintetizează principalele direcții de cercetare științifică, activitatea academică și contribuțiile profesionale din domeniul histologiei și patologiei tumorale, un accent deosebit pe cancerul de cap și gât.

Lucrarea de față reflectă o activitate științifică consolidată în domeniul histologiei aplicate și al patologiei tumorale, desfășurată la interfața dintre cercetarea fundamentală și practica clinică. Având în vedere formarea medicală în specialitatea Otorinolaringologie, o mare parte din direcțiile de cercetare dezvoltate se concentrează asupra patologiei oncologice din sfera capului și gâtului. Conținutul tezei integrează rezultate obținute prin investigații morfologice și moleculare, susținute de publicații în reviste internaționale de specialitate, colaborări interdisciplinare și studii cu aplicabilitate clinică. În paralel, au fost abordate și alte arii de interes care reflectă extensia competențelor dobândite în histologie și imunopatologie. Activitatea de cercetare a fost structurată în cinci direcții majore, care reflectă coerența tematică și caracterul translațional al demersului științific:

1. Studii asupra microambientului tumoral și angiogenezei în carcinomul scuamos de cap și gât (HNSCC)

O componentă centrală a activității științifice a vizat investigarea angiogenezei în tumorile maligne ale regiunii capului și gâtului, în special în carcinomul scuamos. A fost urmărită expresia factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) și a izoformelor sale splice, inclusiv varianta antiangiogenetică VEGF165b, în corelație cu gradul histologic, densitatea microvasculară și invazivitatea tumorală. Studiile imunohistochimice au evidențiat diferențe semnificative de expresie între zonele centrale și periferice ale tumorii, sugerând o heterogenitate funcțională a neovascularizației. Prin integrarea metodelor morfometrice și a interpretării contextului clinic, aceste date susțin valoarea potențială a evaluării VEGF în stratificarea prognostică și în selecția pacienților eligibili pentru terapii antiangiogenice. Rezultatele obținute sprijină ideea conform căreia angiogeneza tumorală nu reprezintă un proces uniform, ci o adaptare dinamică la cerințele metabolice și imune ale microambientului tumoral.

2. Explorarea componentelor imune din microambientul tumoral – celule dendritice și mastocite

Activitatea de cercetare a inclus analiza infiltratului imun în carcinomul scuamos de cap și gât, cu focus pe celulele dendritice (CD1a, S100) și mastocite (tryptază). S-a evidențiat o corelație între densitatea acestor celule și gradul tumoral, sugerând rolul lor în evaziunea imună și în promovarea angiogenezei. Aceste observații susțin potențialul utilizării componentelor imune stromale drept markeri de evaluare prognostică și stratificare terapeutică în tumorile ORL.

3. Evaluarea tranziției epitelial-mezenchimale (EMT) și a invazivității tumorale în HNSCC

Expresia markerilor E-cadherină, podoplanină și Ki-67 a fost analizată în raport cu agresivitatea tumorilor capului și gâtului. Corelarea dintre pierderea expresiei E-cadherinei și creșterea indicelui de proliferare tumorală a permis evidențierea unor mecanisme moleculare implicate în invazia și metastazarea tumorilor ORL. Prezența podoplaninei în zonele periferice ale invaziei tumorale a susținut rolul acesteia în diseminarea limfatică.

4. Paralele între invazia tumorală și placentă fiziologică – contribuții în patologia placentară

Prin studii comparative în literatură asupra vilozităților coriale din trimestrul I, s-au identificat similarități între invazia trofoblastică și invazia tumorală, prin evaluarea expresiei unor markeri comuni (VEGF, TGF- β , Notch, GSH, MTH1, p53, Bcl-2). Aceste date susțin aplicabilitatea modelelor histologice placentare în cercetarea invazivității tumorale și a stresului oxidativ.

5. Aspecte histopatologice și imunologice ale inflamației sistemice

În contextul infecției cu SARS-CoV-2, au fost analizate modificări inflamatorii sistemice și pulmonare, prin evaluarea biomarkerilor CRP, IL-6, suPAR și NETs. Rezultatele au evidențiat suprapuneri cu procesele din microambientul tumoral, sugerând activarea unor căi comune de remodelare tisulară. În paralel, au fost studiate leziuni inflamatorii cronice din boala venoasă periferică și sindromul de congestie pelvină, corelate cu dezechilibre imune și modificări structurale tisulare persistente.

Cele cinci direcții de cercetare prezentate evidențiază o abordare integrativă asupra proceselor de tumorigeneză, invazie tisulară și remodelare inflamatorie, pornind de la analiza detaliată a structurii microscopice și până la corelarea cu markerii moleculari și parametrii clinici. Studiile realizate confirmă importanța histologiei ca instrument de investigare translațională, capabil să furnizeze date relevante pentru stratificarea prognostică, selecția terapeutică și dezvoltarea unor modele biologice aplicabile în patologia tumorală și inflamatorie.

Activitatea academică s-a desfășurat în cadrul Catedrei de Histologie al Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, incluzând predarea cursurilor și lucrărilor practice de histologie. S-a pus accent pe actualizarea conținutului didactic, adaptarea metodelor de predare la cerințele moderne ale educației medicale și integrarea principiilor morfopatologiei în predarea histologiei. Au fost elaborate materiale educaționale și resurse vizuale pentru sprijinirea procesului de învățare, iar participarea activă la organizarea examenelor și evaluărilor a fost constantă.

Activitatea profesională în domeniul Otorinolaringologiei a oferit cadrul necesar pentru aprofundarea patologiei tumorale din sfera capului și gâtului, contribuind la dezvoltarea unei perspective clinico-morfologice integrate. Interacțiunea directă cu pacienți oncologici și experiența acumulată în evaluarea cazurilor complexe au consolidat interesul pentru corelarea dintre semnificația histologică a leziunilor și implicațiile lor

terapeutice. Aceste elemente au reprezentat un sprijin important în formularea unor ipoteze de cercetare relevante, cu aplicabilitate în practica medicală curentă.

Perspective de dezvoltare a carierei academice și științifice. Activitatea mea științifică va continua să se concentreze pe studiul mecanismelor histologice și moleculare implicate în tumorigeneză, cu accent pe validarea biomarkerilor imunohistochimici asociați invazivității tumorale, angiogenezei și interacțiunilor celule–microambient. De asemenea, doresc extinderea aplicațiilor morfologice în domeniul patologiei inflamatorii ORL, prin aprofundarea citologiei nazale ca metodă complementară de diagnostic și monitorizare în rinita alergică, cronică, rinosinuzită și alte afecțiuni inflamatorii ale mucoasei respiratorii. Direcțiile viitoare de cercetare vizează integrarea acestor investigații într-un cadru clinic real, cu scopul de a contribui la personalizarea strategiilor de tratament și la creșterea relevanței histologiei în practica ORL.

**"VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY TIMIȘOARA
DOCTORAL SCHOOL
MEDICINE**



**HISTOLOGICAL AND MOLECULAR
PERSPECTIVES ON TUMORIGENESIS: FROM
TISSUE ARCHITECTURE TO CLINICAL
RELEVANCE**

ABSTRACT

Lecturer Dr. Dumitru Cristina-Ștefania

**Timișoara
2025**

The present habilitation thesis, entitled “Histological and Molecular Perspectives on Tumorigenesis: From Tissue Architecture to Clinical Relevance”, summarizes the main scientific research directions, academic activity, and professional contributions in the field of histology and tumor pathology, with a particular focus on head and neck cancer.

This work reflects a consolidated scientific activity in applied histology and tumor pathology, developed at the interface between fundamental research and clinical practice. Given the medical background in the specialty of Otorhinolaryngology, a significant part of the research directions has focused on oncologic pathology of the head and neck region. The thesis integrates results obtained through morphological and molecular investigations, supported by publications in international peer-reviewed journals, interdisciplinary collaborations, and clinically relevant studies. In parallel, additional areas of interest have been addressed, reflecting an extension of the expertise gained in histology and immunopathology. The research activity was structured into five main directions, highlighting the thematic coherence and translational nature of the scientific approach:

1. Studies on the tumor microenvironment and angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)

A central component of the research activity focused on investigating angiogenesis in malignant tumors of the head and neck region, especially squamous cell carcinoma. The expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its splice variants, including the anti-angiogenic form VEGF165b, was evaluated in relation to histological grade, microvascular density, and tumor invasiveness. Immunohistochemical analyses revealed significant differences in VEGF expression between central and peripheral tumor areas, suggesting functional heterogeneity in neovascularization. The integration of morphometric methods and clinical interpretation supports the potential prognostic value of VEGF assessment and its relevance for patient selection in anti-angiogenic therapies. The findings reinforce the idea that tumor angiogenesis is a dynamic adaptation to metabolic and immune demands within the tumor microenvironment.

2. Exploration of immune components in the tumor microenvironment – dendritic cells and mast cells

The research included the analysis of immune infiltration in head and neck squamous cell carcinoma, focusing on dendritic cells (CD1a, S100) and mast cells (tryptase). A correlation was identified between the density of these cells and tumor grade, suggesting their involvement in immune evasion and the promotion of angiogenesis. These observations support the potential of stromal immune components as prognostic and therapeutic stratification markers in ENT tumors.

3. Assessment of epithelial-mesenchymal transition (EMT) and tumor invasiveness in HNSCC

The expression of E-cadherin, podoplanin, and Ki-67 was analyzed in relation to tumor aggressiveness in head and neck malignancies. The correlation between E-

cadherin loss and increased proliferation index revealed molecular mechanisms involved in tumor invasion and metastasis. The presence of podoplanin at the invasive tumor front supported its role in lymphatic dissemination.

4. Parallels between tumor invasion and physiological placentation – contributions to placental pathology

Comparative literature studies on first-trimester chorionic villi revealed similarities between trophoblastic and tumor invasion, through the evaluation of shared markers such as VEGF, TGF- β , Notch, GSH, MTH1, p53, and Bcl-2. These findings support the applicability of placental histological models in the study of tumor invasiveness and oxidative stress regulation.

5. Histopathological and immunological aspects of systemic inflammation

In the context of SARS-CoV-2 infection, systemic and pulmonary inflammatory changes were analyzed by evaluating biomarkers such as CRP, IL-6, suPAR, and NETs. The results highlighted overlaps with processes found in the tumor microenvironment, suggesting activation of shared pathways of tissue remodeling. Additionally, chronic inflammatory lesions in peripheral venous disease and pelvic congestion syndrome were investigated, showing correlations with immune imbalance and persistent structural changes in the affected tissues.

These five research directions reflect an integrative approach to tumorigenesis, tissue invasion, and inflammatory remodeling, ranging from microscopic structural analysis to correlations with molecular markers and clinical parameters. The studies carried out confirm the relevance of histology as a translational investigative tool, capable of providing valuable data for prognostic stratification, therapeutic decision-making, and the development of applicable biological models in tumor and inflammatory pathology.

Academic activity was carried out within the Department of Histology at the “Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy in Timișoara and included lectures and practical courses in histology. Emphasis was placed on updating educational content, adapting teaching methods to modern medical education standards, and integrating morphopathological principles into histology instruction. Educational materials and visual resources were developed to support learning, and active participation in organizing assessments and examinations was consistently maintained.

Professional activity in the field of Otorhinolaryngology provided the framework for a deeper understanding of tumor pathology in the head and neck region, contributing to the development of an integrated clinico-morphological perspective. Direct involvement with oncologic patients and the experience gained in evaluating complex cases reinforced the interest in correlating histological findings with therapeutic implications. These elements have significantly supported the formulation of research hypotheses with direct clinical applicability.

Future academic and scientific development will continue to focus on studying the histological and molecular mechanisms involved in tumorigenesis, with particular

attention to validating immunohistochemical biomarkers related to tumor invasiveness, angiogenesis, and cell–microenvironment interactions. Additionally, further exploration of morphological approaches in inflammatory ENT pathology is envisioned, with a focus on nasal cytology as a complementary method for diagnosing and monitoring allergic and chronic rhinitis, rhinosinusitis, and other inflammatory conditions of the respiratory mucosa. These future research directions aim to integrate morphological investigations into real clinical settings, contributing to the personalization of therapeutic strategies and strengthening the relevance of histology in ENT practice.