

Rezumat

Teza de abilitare intitulată ”**Patologia gastrică la câine și pisică: rolul infecției helicobacteriene, mecanisme moleculare, markeri de prognostic și implicații clinice**” reprezintă succint și documentat, certificarea calității mele de a conduce lucrări de doctorat în domeniul anatomiei patologice veterinare.

Astfel, prezenta teză de abilitare cuprinde cele mai importante realizări/ rezultate ale activității mele profesionale, academice și științifice, în domeniul anatomiei patologice veterinare, din anul 2011, ulterior obținerii titlului de Doctor în Medicină Veterinară și până în prezent.

În perioada 2011-2024, activitatea mea științifică s-a desfășurat în cadrul disciplinei de Anatomie Patologică a Facultății de Medicină Veterinară din Cluj-Napoca, Universității de Medicină și Farmacie din Cluj-Napoca, Laboratorul Synevovet București și în laboratoare de cercetare din străinătate (ex. Portugalia, Italia, Israel), abordând diferite teme de cercetare actuale și cu aplicabilitate practică în medicina veterinară, atât prin intermediul studiilor realizate pe boli spontane (boli tumorale și infecțioase) la animale, dar și prin efectuarea unor studii experimentale (patologie toxicologică, inflamație cronică gastrică helicobacteriană, nanomedicină în regenerare tisulară, efectul protector tisular al diferitelor molecule naturale și sintetice).

Teza de abilitare este structurată în trei părți, astfel: **partea I** cuprinde informații despre educația și formarea profesională, activitatea didactică/academică și recunoașterea internațională; în **partea a II-a** sunt prezentate cele mai importante rezultate ale activității mele științifice, din principalul meu domeniu de cercetare (patologie gastrică la animalele de companie),

aspecte care au stat la baza elaborării prezentei teze de abilitare; în **partea a III-a** este prezentat planul de dezvoltare a carierei universitare.

În ceea ce privește activitatea mea științifică (partea a II-a a tezei), rezultatele obținute în urma studiilor efectuate pe patologia gastrică la animalele de companie, îndeosebi la câine, sunt structurate în 3 capitole, fiecare capitol cuprinzând 2-4 subcapitole. Rezultatele cercetărilor au fost prezentate la conferințe naționale și internaționale și publicate în numeroase jurnale indexate BDI și ISI cu factor de impact, și în 3 cărți științifice.

Capitolul 1, denumit “*Studii privind patologia gastrică inflamatorie helicobacteriană la animalele de companie*” cuprinde 2 subcapitole, având ca și obiective evaluarea rolului infecției helicobacteriene în dezvoltarea leziunilor gastrice la animalele de companie și actualizarea informațiilor privind clasificarea, aspectul morfologic, diagnosticul și patogeniza bolilor gastrice la câine.

În subcapitolul 1.1., sunt prezentate rezultatele obținute în urma unui studiu interinstituțional (universități din România, Portugalia și Marea Britanie) cu privire la identificarea, clasificarea, uniformizarea și actualizarea datelor despre principalele patologii gastrice întâlnite la câine, revizuid atât literatura de specialitate cât și cazuistica proprie. Astfel, prin intermediul acestui studiu s-a realizat o nouă clasificare a leziunilor gastrice inflamatorii, preneoplazice și neoplazice întâlnite la câine, iar acolo unde a fost posibil bolile stomacului au fost comparate cu leziunile echivalente de la oameni. De asemenea, s-a observat faptul că leziunile gastrice întâlnite la câini prezintă numeroase similitudini morfologice macroscopice, histologice și imunohistochimice cu cele prezente la pacienții umani. Cu toate acestea, există diferențe importante în ceea ce privește etiologia, factorii favorizanți

(ex. factorul genetic) și o serie de molecule implicate în dezvoltarea patologiilor gastrice la câine și om.

În subcapitolul 1.2., sunt prezentate rezultatele originale ale unui studiu pe patologia gastrică spontană asociată diferitelor specii de *Helicobacter*. Acest studiu este intitulat “*Prezența și semnificația patologică a bacteriilor spiralate din genul Helicobacter în mucoasa gastrică la câini*” și a fost realizat în colaborare cu Departamentul de Anatomie Patologică a Universității din Porto. Pentru acest studiu s-au utilizat biopsii gastrice obținute de la 69 de câini. Probele au fost evaluate prin histopatologie, imunohistochimie și tehnici moleculare (PCR). Rezultatele obținute de către noi în acest studiu au arătat faptul că infecțiile gastrice cu diferite specii de *Helicobacter non-Helicobacter pylori* (*H. Heilmannii*, *H. felis*, *H. bizzozeronii* și *H. salomonis*) sunt frecvent întâlnite la câini, determinând în foarte multe cazuri modificări inflamatorii discrete-moderate la nivelul mucoasei gastrice. Cu toate acestea, nu a putut fi stabilită o relație certă între leziunile gastrice inflamatorii și infecția cu *Helicobacter* spp. la câinii evaluați.

Capitolul al doilea, denumit “*Aspectele morfologice, imunohistochimice și moleculare ale leziunilor gastrice proliferative polipoide non-neoplazice la câine*” cuprinde 2 subcapitole, iar obiectivele principale au fost reprezentate de evaluarea morfologică și moleculară a polipozei gastrice spontane la câine, identificarea unor factori favorizanți pentru dezvoltarea acestor leziuni și evaluarea unor potențiali markeri de malignitate.

În subcapitolul 2.1. “*Aspecte morfologice macroscopice și histopatologice ale polipozei gastrice non-neoplazice spontane la câine*” au

fost descrise 15 cazuri de polipi gastrici hiperplazici și inflamatori, dezvoltati spontan, la câini. În urma acesui studiu s-a observat faptul că aceste leziuni polipoide s-au dezvoltat la câinii cu gastrită cronică antrală severă și/sau moderată. În al doilea rând, la nivelul polipilor gastrici au fost identificate o serie de aspecte de metaplazie și displazie epitelială, sugerând faptul că aceste leziuni prezintă caracteristici ale unei posibile transformări neoplazice. Nu în ultimul rând, studiul deschide noi oportunități de cercetare în ceea ce privește rolul infecției helicobacteriene în dezvoltarea gastritei cronice și a polipilor gastrici la câine.

Cercetările din subcapitolul 2.2., intitulat “*Studiu imunohistochimic al polipilor gastrici la câine*” reprezintă o continuare a studiului anterior (descriș la subcapitolul 2.1), având ca și obiectiv investigarea unor markeri moleculari (COX2, ki67, CDX2, p53) în polipoza gastrică la câine, cu rolul a înțelege mai bine comportamentul biologic al acestor leziuni. Astfel, rezultatele noastre au arătat faptul că la câine polipii gastrici se dezvoltă sporadic și sunt leziuni proliferative de natură benignă.

Capitolul al treilea, intitulat “*Studii privind identificarea de noi markeri moleculari de diagnostic și prognostic în adenocarcinomul gastric la câine*” cuprinde 4 subcapitole, toate având ca și obiective evaluarea rolului unor noi molecule (studiate anterior în medicina umană) în diagnosticul și prognosticul adenocarcinomului gastric la câine.

Cercetările noastre din cadrul studiului identificat în subcapitolul 3.1 “*Expresia antigenelor Sn și Sialyl-Tn în leziunile gastrice proliferative și neoplazice la câine*” au scos în evidență următoarele aspecte: a) a fost primul studiu din literatura de specialitate care a investigat expresia antigenelor Tn și STn în diferite țesuturi gastrice (mucoasă normală, polipi gastrici și

adenocarcinoame gastrice) la câini; b) antigenul STn a fost exprimat semnificativ în carcinoamele gastrice la câine; c) antigenul STn ar putea juca un rol important atât în transformarea neoplazică a mucoasei gastrice cât și în procesul de metastazare a adenocarcinomului gastric la câine; d) studiul deschide noi oportunități de cercetare în ceea ce privește evaluarea serologică a antigenului STn la câinii cu adenocarcinom clinic și utilizarea în practica clinică a acestuia ca biomarker non-invaziv pentru diagnosticul și monitorizarea progresiei bolii.

În subcapitolul 3.2. “*Expresia factorului Trefoil 1 (TFF1) în leziunile gastrice non-neoplazice și neoplazice la câine*” sunt descrise aspecte privind relația dintre expresia factorului Trefoil 1 (TFF1) la nivelul mucoasei gastrice normale, proliferative și neoplazice și caracteristicile clinicopatologice ale tumorilor, respectiv rata de supraviețuire a câinilor bolnavi. În aceste cercetări am observat că expresia TFF1 a fost redusă semnificativ în carcinoamele gastrice comparativ cu polipii gastrici hiperplazici și mucoasa gastrică normală. Astfel, am concluzionat faptul că TFF1 joacă un rol important ca factor supresor tumoral în carcinogeneza gastrică la câine. De asemenea, reducerea graduală, transmurală, a expresiei TFF1 ar putea contribui la invazia peretelui gastric de către tumoră și la progresia carcinomului gastric. Datorită similitudinilor cu adenocarcinomul gastric la om, câinele ar putea servi ca model pentru studierea carcinomului gastric la pacienții umani.

În subcapitolul 3.3., “*Expresia E-caderinei (proteină de adeziune celulară) în carcinoamele gastrice la câine*”, sunt prezentate rezultatele unor cercetări originale, referitoare la rolul unor proteine joncționale intercelulare, precum E-caderina, în carcinogeneza gastrică și asocierea sa cu anumite

caracteristici clinico-patologice ale tumorilor gastrice la câine. Prin intermediul acestui studiu, am demonstrat o expresie anormală a E-caderinei în leziunile neoplazice maligne gastrice la câini, mai ales în cele anaplazice/slab diferențiate, și că această expresie a fost asociată semnificativ cu gradul de invazie al tumorii în peretele gastric și dezvoltarea emboliilor neoplazice. Astfel, expresia E-caderinei ar putea avea valoare prognostică în carcinoamele gastrice la câine.

În subcapitolul 3.4., “*Valoarea de prognostic a Vimentinei și Ki-67 în carcinoamele gastrice la câine*”, sunt prezentate rezultatele originale ale unui studiu efectuat pe adenocarcinoame gastrice spontane la câine unde s-a urmărit rolul unor molecule implicate în tranziția epitelială-mezenchimală a celulelor neoplazice, respectiv a indicelui de proliferare celulară neoplazică (mecanisme implicate în carcinogeneză) în adenocarcinomul gastric la câine. În al doilea rând s-a urmărit identificarea unei potențiale relații între expresia acestor molecule (vimentină și ki67), caracteristicile clinico-patologice ale tumorilor și rata de supraviețuire a câinilor cu cancer gastric.

În urma acestui studiu, am concluzionat că ambele molecule au fost mult mai exprimate în carcinoamele gastrice față de mucoasa normală și că evaluarea și cuantificarea vimentinei și a indicelui de proliferare celulară ki-67 pot oferi informații importante de prognostic în carcinomul gastric la câine.

În ultima parte a acestei tezei sunt prezentate planurile de dezvoltare ale carierei universitare, cuprinzând atât planul de dezvoltare a carierei profesionale (medic anatomopatolog) și didactice, cât și planul de dezvoltare a activității de cercetare.

În ceea ce privește planul de dezvoltare a carierei științifice, acestea are ca obiective principale dezvoltarea colaborărilor internaționale cu universități și centre de cercetare de prestigiu, câștigarea de proiecte de cercetare naționale și internaționale, creșterea numărului de publicații în jurnale cotate ISI din domeniu, participarea în diferite grupuri de lucru (de cercetare) internaționale și însușirea unor noi tehnici de diagnostic și interpretare a datelor utilizate în cercetare.

Împreună cu viitori studenți doctoranzi vom continua cercetările pe patologia gastrică non-neoplazică (ex. gastrita foliculară la câine și pisică) și neoplazică (sindromul Lynch - cancerul colorectal, limfomul gastric) la câine și pisică. Deoarece sunt membru în diferite proiecte de cercetare, altele decât cele din aria gastrointestinală la câine și pisică, voi direcționa studiile doctoranzilor și pe alte teme de cercetare, precum cancerul pulmonar la ovine, cancerul urovezical la bovine, cancerul mamar la câine și pisică, osteosarcomul la câine, tumorile veneriene transmisibile (TVT) la câine și patologia bolilor infecțioase virale non-neoplazice la animalele de fermă.