



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA IAȘI

HABILITATION THESIS

THE THYROID BETWEEN MALIGNANCY AND AUTOIMMUNITY: THE PATHOLOGICAL WAY FROM DIAGNOSIS TO RESEARCH

Delia Gabriela Ciobanu Apostol, MD, PhD
Associate Professor



2022

ABSTRACT

A *habilitation thesis* consists of the synthesis of a cumulative material that reflects the author's personal work and in which scientific, professional and academic experience is the support to confer *venia legendi* and open the way to a career as a professor.

This *habilitation thesis* sums up my scientific, professional and academic activities and achievements after the completion of my doctoral education (2006-2022), as well as some of my future projects that have taken shape and will materialize in the years to come. The thesis was structured in accordance with the recommendations of the National Council for Attestation of University Degrees, Diplomas and Certificates (CNATDCU) and with the methodology of the Doctoral School of "Grigore T. Popa" University of Iași.

The habilitation thesis includes three sections.

Section I reviews my main postdoctoral professional, academic and scientific achievements.

Section II is the main part of the thesis, as it includes the most important research findings that define my personal scientific profile. Relying on my professional expertise, as a pathologist, in thyroid pathology, this section provides an overview of my main research directions, materialized in main flow publications that validate my efforts to decipher the substrate of microscopic changes in tumoral and nontumoral thyroid.

Chapter 1, the introduction, focuses on the main landmarks that create the nosological framework of thyroid pathology. General data related to the incidence of thyroid carcinoma worldwide and in Romania, as well as concepts related to thyroid tumour etiopathogenesis are shown, with an emphasis on the two main tumour entities: papillary carcinoma and medullary carcinoma - tumours of major importance due to their occurrence in the general population, to their tumoral and familial aggregation and to their progression. The paper also includes information on nontumoral autoimmune thyroid pathology, as a predisposing factor to the occurrence of thyroid carcinomas or autoimmune pathological aggregations.

The next *four chapters (chapters 2 to 5)* dwell on papillary thyroid carcinoma, as the main topic of my research. The studies referred in Chapter 2 demonstrate the increase in the incidence of thyroid carcinoma in the north-eastern part of the country, a certified goitre-prone area, as well as the increase in the sensitivity of techniques for clinical and paraclinical identification of this malignancy. Chapter 3 lays the foundations for the in-depth characterization of a new tumour subclass that of papillary thyroid microcarcinoma, with different prognostic value depending on tumour localization and histological subtype. The new lesion entity has been causing heated debates about the specificity of its surgical and oncological approach. Chapter 4 brings to the fore the refinement of papillary thyroid carcinoma diagnosis, improved by the use of immunohistochemical techniques and by relating them to histological subclasses. The reported studies focus on the expression of a broad range of prognostic molecular markers of papillary thyroid carcinoma (HER2-neu, E-cadherin, β -catenin, MOC-31, tubulin, periostin). These molecules have the potential to identify aggressive histological subtypes, which may guide therapy customization. Chapter 5 connects scientific thyroid pathology research with parathyroid gland pathology, in terms of common therapeutic implications.

The findings of my research materialized in papers published in: *Diagnostics* (IF: 3,706), *Int J Clin Exp Pathol* (IF: 1,396), *Appl Sci* (IF: 2,474), *Rom J Morphol Embryol* (IF: 0,912 and 1,5), *Farmacia* (IF:1,507), *Biomed Res Int* (IF: 2,583), *BMC Surgery* (IF: 1,775) and *Acta Endocrinol-Buch* (IF: 0,411).

Chapter 6 is devoted to medullary carcinoma, a particular form of thyroid carcinoma, with proven familial aggregation and intermediate prognosis between well-differentiated and undifferentiated forms. The general overview on this tumour, which includes etiopathogenic aspects, clinical manifestations, difficulties of cytological and histopathological diagnosis and

immunohistochemical confirmation techniques, is complemented by a study that assesses the clinicomorphological profile of a significant group of patients (unpublished data at the time of thesis drafting).

The findings of this research materialized in papers published in: *Rom J Morphol Embryol* (IF: 1,411).

Chapter 7 makes the transition towards the scientific research on nontumoral thyroid lesion pathology, by approaching autoimmune pathology, which associates various lesion entities and aggregations with other types of autoimmune pathologies, which may cause a high number of dysfunctions and multiorgan failure. Thus, starting from a theoretical presentation of autoimmune thyroiditis (etiopathogenesis, immunological mechanisms, clinical and ultrasonographic features, cytology, histopathological aspects, immunohistochemical profile, differential diagnosis), scientific research addresses to a rare lesion association, namely Hashimoto's thyroiditis and myasthenia gravis, as well as the assessment, in an experimental study, of a possible etiopathogenic factor involved in the occurrence of autoimmune lesions, namely selenium - as a must for good health. Planimetric morphology research is pioneering work in the morphometric approach of experimental thyroid pathology.

The findings of this research materialized in papers published in: *Rom J Morphol Embryol* (IF: 0,912 and 1,033), *Environ Eng Manag J* (IF: 1,096) and *Exp Ther Med* (IF: 2.447).

Section III describes my future professional, academic and research projects.

My research will focus mainly on thyroid tumour pathology, and especially to poorly differentiated, anaplastic and medullary thyroid carcinomas, with guarded prognosis, but with possible chances of identifying new molecular markers with prognostic value for tumour progression. I will also get more involved in researching digestive tumour pathology, more precisely the expression of certain proteins associated with tumorigenesis, angiogenesis and epithelio-mesenchymal transition.

Section IV includes a number of 800 references for my studies, many of them not older than five years, which proves the topicality of the topics tackled in this thesis.

REZUMAT

Conceperea unei *teze de habilitare* impune sintetizarea unui material cumulativ care reflectă activitatea personală, și în care experiența științifică, profesională și academică constituie suportul pentru a se conferi *venia legendi* și a deschide calea către o carieră de profesor universitar.

Conținutul prezentei *teze de habilitare* însumează preocupările și realizările științifice, profesionale și academice după finalizarea studiilor doctorale (2006-2022), dar și o parte din proiectele de viitor care au prins contur și vor avea finalitate în anii ce vor urma. Structurarea acestei teze este realizată în conformitate cu recomandările Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU) și a metodologiei Școlii Doctorale a Universității "Grigore T. Popa" din Iași.

Teza de abilitare este alcătuită din trei secțiuni.

Secțiunea I trece în revistă principalele realizări profesionale, academice și științifice obținute postdoctoral.

Secțiunea II constituie centrul de greutate al tezei, prin concentrarea rezultatelor de referință ale activității de cercetare care definește profilul științific personal. Pornind de la expertiza profesională, ca anatomopatolog, în patologia tiroidiană, această secțiune oferă imaginea de ansamblu a direcțiilor abordate în cercetare, finalizate prin publicații în fluxul principal care validează preocupările de descifrare a substratului modificărilor microscopice în tiroida tumorală și non-tumorală.

Capitolul 1, cu caracter introductiv, subliniază principalele repere care creează cadrul nosologic al patologiei tiroidiene. Sunt prezentate date generale legate de incidența carcinomului tiroidian la nivel mondial și național, precum și concepte referitoare la etiopatogenia tumorală tiroidiană, cu accent asupra celor două entități tumorale principale: carcinomul papilar și carcinomul medular – forme tumorale cu importanță majoră prin prezența în populație, agregare tumorală sau familială și evoluție. Totodată, textul include informații referitoare la patologia non-tumorală autoimună tiroidiană, ca factor predispozant în apariția unor carcinoame tiroidiene sau agregări de patologii de tip autoimun.

Următoarele *patru capitole (capitolele 2 – 5)* vizează carcinomul papilar tiroidian, ca ax principal al cercetării. În *Capitolul 2*, studiile realizate demonstrează creșterea incidenței carcinomului tiroidian în arealul nord-estic al țării, zonă gușogenă certificată, precum și creșterea sensibilității tehnicilor de identificare clinică și paraclinică a acestei malignități. *Capitolul 3* deschide perspectiva caracterizării aprofundate a unei noi subclase tumorale, cea a microcarcinomului papilar tiroidian, cu valoare prognostică diferită în funcție de localizare și subtip histologic tumoral. Noua entitate lezională determină astăzi dezbateri aprinse asupra modalității specifice de abordare chirurgicală și oncologică. *Capitolul 4* aduce în prim-plan rafinamentul diagnosticului carcinomului papilar tiroidian, optimizat prin aplicarea tehnicilor imunohistochimice și prin raportarea acestora la subclasele histologice. Studiile raportate sunt axate asupra expresiei unui panel larg de markeri moleculari cu valoare prognostică în stratificarea carcinomului papilar tiroidian (HER2-neu, E-cadherin, β -catenin, MOC-31, tubulin, periostin). Aceste molecule au potențialul de a identifica subtipuri histologice agresive, cu repercutare în particularizarea terapiei. *Capitolul 5*, interconectează cercetarea științifică a patologiei tiroidiene cu patologia glandei paratiroide, prin prisma implicațiilor terapeutice comune.

Contribuțiile personale în urma acestor cercetări au fost publicate în: *Diagnostics* (IF: 3,706), *Int J Clin Exp Pathol* (IF: 1,396), *Appl Sci* (IF: 2,474), *Rom J Morphol Embryol* (IF: 0,912 și 1,5), *Farmacologia* (IF: 1,507), *Biomed Res Int* (IF: 2,583), *BMC Surgery* (IF: 1,775) și *Acta Endocrinol-Buch* (IF: 0,411).

Capitolul 6 este dedicat carcinomului medular, ca formă particulară de carcinom tiroidian, cu agregare familială demonstrată și prognostic intermediar între formele bine diferențiate și cele

nediferențiate. Prezentarea generală a acestei entități tumorale, în care sunt dezvoltate aspectele etiopatogenice, manifestările clinice, dificultățile de diagnostic citologic, histopatologic și modalitățile confirmare imunohistochimice, este completată printr-un studiu care realizează evaluarea profilului clinico-morfologic al unui lot semnificativ de pacienți (date nepublicate la momentul redactării tezei).

Contribuțiile personale în urma acestor cercetări au fost publicate în: *Rom J Morphol Embryol* (IF: 1,411).

Capitolul 7 translează cercetarea științifică către partea non-tumorală lezională tiroidiană, abordând patologia autoimună, care asociază variate entități lezionale, dar și agregări cu alte tipuri de patologii autoimune care pot conduce către multiple disfuncționalități și o insuficiență multiorganică. Astfel, plecând de la o prezentare teoretică a tiroiditelor autoimune (etiopatogeneza, mecanisme imunologice, caracteristici clinice și ultrasonografice, aspecte citologie, histopatologice, profil imunohistochimic, diagnostic diferențial), cercetarea științifică se adresează unei asocieri rare lezionale, respectiv tiroidita Hashimoto și miastenia gravis, precum și evaluării, într-un studiu experimental, a unui posibil factor etiopatogenic implicat în apariția leziunilor autoimune, respectiv a seleniului – ca element esențial pentru sănătate. Cercetările de morfologie planimetrică reprezintă un pionerat în abordarea morfometrică a patologiei experimentale tiroidiene.

Contribuțiile personale în urma acestor cercetări au fost publicate în: *Rom J Morphol Embryol* (IF: 0,912 și 1,033), *Environ Eng Manag J* (IF: 1,096) și *Exp Ther Med* (IF: 2.447).

Secțiunea III prezintă proiectele de viitor în plan profesional, academic și de cercetare.

Direcția de cercetare prioritară va fi orientată către patologia tumorală tiroidiană, abordând carcinoamele slab diferențiate, anaplastice și medulare tiroidiene, cu un prognostic rezervat, dar cu posibile șanse de identificare a unor noi markeri moleculari cu valoare prognostică în progresia tumorală. În paralel, voi intensifica interesul către patologia tumorală digestivă, urmărind studiul expresiei unor proteine asociate cu tumorigeneza, angiogeneza și tranziția epitelio-mezenchimală.

Secțiunea IV prezintă un număr de 800 referințe bibliografice aferente studiilor prezentate, multe din ele din ultimii cinci ani, demonstrând astfel actualitatea subiectelor abordate.