



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA IAȘI

HABILITATION THESIS

**From Gynecological and Obstetrical Pathology to
Dermatopathology and beyond**

Raluca Anca Balan, MD, PhD

Associate Professor

2022

ABSTRACT

This habilitation thesis includes my professional, academic and scientific achievements that materialized in the postdoctoral period (2005-2022), as well as some of the future projects, which will take shape in the coming years.

According to the National Council for Attestation of University Degrees, Diplomas and Certificates (CNATDCU) recommendations and to the methodology of the Doctoral School of “Grigore T. Popa” University of Iași, the thesis is structured in 4 sections as follows:

Section I presents my professional, academic and scientific achievements, in a chronological order, being organized separately but interrelated with each other.

Section II represents the widest and most important part of the thesis, comprising the scientific achievements obtained following the integration of knowledge from the three fields of activity and which is organized in three chapters, every one of them starting with a special subchapter, named *State of the Art*, with a recent overview of the scientific literature for each area of interest.

Chapter 1 focuses on gynecological pathology, whose areas of interest have been structured, besides *State of the Art*, in 5 subchapters. The first subchapter, entitled *HPV-associated carcinoma and its precursor lesions*, presents the studies, which assess p16, COX-2, EGFR, cyclin D1, and p53 immunoexpression, in correlation with HPV L1 capsid protein immunoexpression in HPV-associated precursor lesions as well as related invasive squamous carcinomas and adenocarcinomas. The next three subchapters, entitled *Endometriosis and the relationship with cancer*, *Aggressive behavior in endometrial carcinoma – particular aspects*, and *Endometrial stem cells*, include my original research as well as two reviews, as a continuum of the topic of my doctoral dissertation on endometrial carcinomas and endometrial pathology in general, governed by its particular microenvironment and molecular mechanisms, which have a pivotal role in the endometrial lesions progression dynamics. The last subchapter of gynecological pathology, entitled *Granulosa cell ovarian tumours*, presents the research carried out on adult ovarian granulosa cell tumors (AGCTS), tumours with heterogeneous morphology and unpredictable behavior, in which we evaluated the immunohistochemical expression of ER alpha, inhibin A, calretinin, and Ki67.

The results of my research in the field of gynecological pathology have been disseminated as articles in the following publications: *Curr Pharm Des* (IF: 3,31), *Int J Mol Sci* (IF: 5,924), *Rom J Morphol Embryol* (IF: 0,523, 0,912, 1,033, and 1,5).

Chapter 2 is dedicated to obstetric pathology and is distinctly structured, besides the *State of the Art*, in two more subchapters. The first, entitled *Placenta and its relationship with IUGR*, presents a study that evaluates the morphological and developmental particularities of the placenta encountered in intrauterine growth restriction (IUGR), which reflects the relationship between maternal and fetal circulation. The second subchapter includes particular aspects of the multifaceted placenta, presenting 4 case reports which describe particular and rare aspects related to the placenta accreta spectrum (PAS), as well as fetal and placental changes found in various genetic defects, like autosomal recessive disorder and chromosomal abnormality, such as Roberts’ syndrome and triploidy respectively.

The results of this research materialized in papers published in the following journals: *Rom J Morphol Embryol* (IF: 0,811 and 1,033), *Rev Rom Med Lab* (IF: 1,027), *In Vivo* (IF: 2,155), and *Diagnostics* (IF: 3,706).

Chapter 3 includes, in addition to the *State of the Art*, two reviews in the field of dermatopathology, related to *Particular aspects in autoimmune bullous diseases* and *Tumor*

microenvironment components in malignant melanoma. Although apparently unrelated, recent studies describe an interplay between malignant melanoma (MM) and bullous pemphigoid (BP). Considering a common pathophysiology for the two forms of BP, drug-induced and conventional, researchers describe two possibilities of the BP-MM relationship: (i) drug-induced BP, as a side effect in patients with MM treated with checkpoint inhibitors; (ii) a direct association between BP and melanoma, allocating a role of BP autoantigens in melanoma carcinogenesis.

The reviews research materialized in papers published in the following journals: *Medicina (Kaunas)* (IF: 2,430) and *Exp Ther Med* (IF: 2.447).

Section III includes my future academic, professional and scientific projects.

Future research will focus on the expansion of the presented studies in the field of gynecological pathology, characterized by HPV-associated and HPV-independent cervical neoplasms and precursor lesions, endometrial, and ovarian pathology, aimed to identify new molecular markers with impact on the prognosis and pathogenic mechanisms decoding, as well as the assessment of the pregnancy-carcinogenesis relationship, especially for endometrial tumors.

Obstetric pathology also remains a priority, willing to continue the studies related to implantation mechanisms, but also to the placental infections pathology and to the gestational trophoblastic disease.

Dermatopathology will continue to exist in the landscape of my scientific projects, both through the pathology of malignant melanoma and non-tumoral pathology, as well as through new research opportunities arising from my medical practice of histopathology.

Beyond the above domains, my interest is directed towards tumoral and non-tumoral mammary pathology, evaluated both histopathologically, on specimens of mastectomy, lumpectomy or punch biopsy, but also cytologically, by evaluating fine needle aspiration specimens, and also to the pathology of the uterine cervix evaluated by cervico-vaginal cytology, wishing to continue the assessment of the pathogenic and morphological aspects through correlations on the cytological-morphological-molecular axis, with impact on the clinical and therapeutic management of patients.

Section IV contains the bibliographic references used as a scientific reference for my presented research topics.

REZUMAT

Această teză de abilitare cuprinde realizările mele profesionale, academice și științifice care s-au concretizat în perioada postdoctorală (2005-2022), precum și câteva dintre proiectele viitoare, care vor lua contur în următorii ani.

Conform recomandărilor Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU) și a metodologiei Școlii Doctorale a Universității „Grigore T. Popa” din Iași, teza este structurată pe 4 secțiuni, după cum urmează:

Secțiunea I prezintă realizările mele profesionale, academice și științifice, în ordine cronologică, fiind organizate separat, dar interrelaționate între ele.

Secțiunea II reprezintă cea mai amplă și mai importantă parte a tezei, cuprinzând realizările științifice obținute în urma integrării cunoștințelor din cele trei domenii de activitate și care este organizată în trei capitole, fiecare dintre ele începând cu un subcapitol special, introductiv, cu o prezentare recentă a literaturii științifice pentru fiecare domeniu de interes în parte.

Capitolul 1 se concentrează pe patologia ginecologică, ale cărei arii de interes au fost structurate, pe lângă partea introductivă, în 5 subcapitole. Primul subcapitol, intitulat *Carcinomul HPV-asociat și leziunile sale precursorare*, prezintă studiile care evaluează imunoexpresia p16, COX-2, EGFR, ciclului D1 și p53, în corelație cu imunoexpresia proteinei capsid HPV L1 în leziunile precursorare HPV-asociate precum și în carcinoamele scuamoase invazive și adenocarcinoamele corespunzătoare. Următoarele trei subcapitole, intitulate *Endometrioza și relația cu cancerul*, *Comportamentul agresiv al carcinomului endometrial – aspecte particulare* și *Celulele stem endometriale*, includ cercetările mele originale, precum și două recenzii, reprezentând un continuum al subiectului tezei mele de doctorat legat de carcinoamele endometriale cât și patologia endometrială în general, guvernată de micromediul endometrial particular și de mecanismele moleculare, care au un rol esențial în dinamica progresiei leziunilor endometriale. Ultimul subcapitol de patologie ginecologică, intitulat *Tumori ovariene cu celule granuloase*, prezintă cercetările efectuate asupra tumorilor ovariene cu celule granuloase forma adultă (AGCTS), tumori cu morfologie heterogenă și comportament imprevizibil, la care am evaluat expresia imunohistochimică a ER alfa, inhibinei A, calretininei și Ki67.

Rezultatele cercetărilor mele în domeniul patologiei ginecologice au fost diseminate sub formă de articole în următoarele publicații: *Curr Pharm Des* (IF: 3,31), *Int J Mol Sci* (IF: 5,924), *Rom J Morphol Embryol* (IF: 0,523, 0,912, 1,033 și 1,5).

Capitolul 2 este dedicat patologiei obstetricale și este structurat inedit, pe lângă partea introductivă, conținând încă două subcapitole. Primul, intitulat *Placenta și relația sa cu retardul de creștere intrauterină (RCIU)*, prezintă un studiu care evaluează particularitățile morfologice și de dezvoltare ale placentei întâlnite în restricția de creștere intrauterină (RCIU), care reflectă relațiile circulatorii materno-fetale. Al doilea subcapitol include aspecte particulare ale placentei, prezentând 4 rapoarte de caz care descriu aspecte particulare și rare legate de spectrul placentei accreta (PAS), precum și modificări fetale și placentare găsite în diferite defecte genetice, cum ar fi tulburarea autozomal recesivă și anomalii cromozomiale, întâlnite în sindromul Roberts și respectiv triploidie.

Rezultatele acestei cercetări s-au concretizat în lucrări publicate în următoarele reviste: *Rom J Morphol Embryol* (IF: 0,811 și 1,033), *Rev Rom Med Lab* (IF: 1,027), *In Vivo* (IF: 2,155) și *Diagnostics* (IF: 3,706).

Capitolul 3 include, pe lângă stadiul cunoașterii, două recenzii în domeniul dermatopatologiei, legate de *Aspecte particulare în afecțiunile buloase autoimune* și *Componentele micromediului tumoral în melanomul malign*. Deși aparent fără legătură, studii recente subliniază o interacțiune între melanomul malign (MM) și pemfigoidul bulos (BP). Având în vedere o fiziopatologie comună pentru cele două forme de BP, forma indusă de medicament și cea convențională, cercetătorii descriu două posibilități ale relației BP-MM: (i) BP indus de medicament, ca un efect secundar la pacienții cu MM tratați cu inhibitori checkpoint; (ii) o asociere directă între BP și melanom, prin alocarea unui rol al autoantigenelor BP în carcinogeneza melanomului.

Cercetarea din cadrul celor două review-uri s-a materializat în lucrări publicate în următoarele reviste: *Medicina (Kaunas)* (IF: 2.430) și *Exp Ther Med* (IF: 2.447).

Secțiunea III include viitoarele mele proiecte academice, profesionale și științifice.

Cercetările viitoare se vor concentra pe extinderea studiilor prezentate în domeniul patologiei ginecologice, ce cuprind neoplasmele cervicale HPV-asociate și HPV-independente și leziunile precursoare, patologia endometrială și ovariană, cu scopul de a identifica noi markeri moleculari cu impact asupra prognosticului și a decodificării mecanismelor patogene, precum și evaluarea relației sarcină-carcinogenază, în special pentru tumorile endometriale.

Patologia obstetricală rămâne și ea o prioritate, continuând studiile legate de mecanismele de implantare, dar și legate de patologia infecțiilor placentare precum și de boala trofoblastică gestațională.

Dermatopatologia va continua să existe în peisajul proiectelor mele științifice, atât prin patologia melanomului malign și a patologiei non-tumorale, cât și prin noi oportunități de cercetare care decurg din practica mea medicală de histopatologie.

Dincolo de domeniile de mai sus, interesul meu se îndreaptă către patologia mamară tumorală și non-tumorală, evaluată atât histopatologic, pe specimene de mastectomie, lumpectomie sau biopsie cu punch, dar și citologic, prin evaluarea specimenelor de aspirație cu ac fin, cât și către patologia col uterin evaluat prin citologie cervico-vaginală, dorind să continui evaluarea aspectelor patogene și morfologice prin corelații pe axa citologico-morfologic-moleculară, cu impact asupra managementului clinic și terapeutic al pacientelor.

Secțiunea IV conține referințele bibliografice utilizate ca referință științifică pentru subiectele de cercetare prezentate de mine.