

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



# **TEZĂ DE ABILITARE**

## **MASTOCITUL: DE LA IDENTIFICAREA HISTOCHIMICĂ LA SINDROMUL DE ACTIVARE**

### **REZUMAT**

**Conf. Univ. Dr. GAJE NELA PUȘA**

Departamentul II - Morfologie Microscopică

Disciplina de Histologie

**Timișoara  
2025**

## REZUMAT

O carieră didactică în domeniul medicinei necesită responsabilitate, angajament, pasiune, dedicare, perseverență, înțelegere și curiozitate. De asemenea, implică dezvoltare continuă, studiu intens, viziune și împărtășirea unor valori importante care asigură continuitatea și evoluția educației medicale. Cariera didactică necesită, de asemenea, un nivel ridicat de performanță și profesionalism, în care motivația personală, obiectivele precise și planificarea ocupă un loc important.

Teza de Abilitare intitulată "Mastocitul: de la identificarea histochimică la sindromul de activare " reprezintă o sinteză a activității profesionale, academice și de cercetare pe care le-am desfășurat după susținerea, în anul 2008, a tezei de doctorat, dar și planurile pentru evoluția și dezvoltarea carierei. Teza este structurată în patru secțiuni și redactată în conformitate cu recomandările CNATDCU.

Prima secțiune rezumă principalele realizări științifice în plan de cercetare, având ca temă mastocitul. Această secțiune este structurată în 9 capitole. Primul capitol al acestei secțiuni prezintă controversata istorie a mastocitului asupra căruia planează o serie de necunoscute și în zilele de astăzi. De aceea ne-am propus în lucrarea prezentă să descriem și să interpretăm peisajul mastocitelor în condiții normale și patologice. De ce o teză pentru o singură celulă? Argumentele sunt multiple deoarece conțin numeroși mediatori biochimici care induc un spectru larg de modificări tisulare atât în condiții normale cât și patologice.

În capitolul doi am prezentat un scurt istoric despre descrierea mastocitului de către Paul Ehrlich, origine, heterogenitate, morfologie, ultrastructură și mediatorii prezenți în granulele intracitoplasmice. Mastocitele au capacitatea de a elibera o multitudine de mediatori proinflamatori. Deși proteazele au fost implicate în procesul inflamator, inclusiv în cele asociate cu inflamația alergică, ele pot fi protectoare și chiar antiinflamatorii în unele situații. Tot mai multe dovezi indică faptul că mastocitele sunt critice pentru patogeniza bolilor inflamatorii. Mastocitele sunt prezente în număr crescut în micromediile tumorale ale diferitelor tipuri de cancer mamar, colorectal, gastric, pancreatic sau cel din

regiunea capului și gâtului. Rolul mastocitelor, fie pro-tumorigenic sau anti-tumorigenic, este specific cancerului și depinde în mare măsură de localizarea și fenotipul mastocitelor infiltrate. Pe baza cunoștințelor actuale despre implicarea MC în inducerea inflamației și angiogenezei, ele pot fi ținte promițătoare în tratamentul adjuvant al cancerelor, vizând pe de o parte, inhibarea selectivă a angiogenezei și remodelarea țesuturilor și, pe de altă parte, stimularea capacității acestora de a produce citokine citotoxice, ceea ce duce la o degradare a tumorii.

Capitolul trei este alocat prezentării succinte a metodelor convenționale de evidențierea a mastocitelor. În acest capitol am prezentat și o metodă originală-metoda combinată anti CD34-albastru alcian safranină. Colorația combinată CD34-albastru alcian safranină aplicată pe aceeași secțiune este o metodă simplă și rapidă. Metoda permite realizarea unei corelații optime între numărul de mastocite de pe aceeași secțiune și tipul acestora. Metoda permite calcularea microdensității vasculare și mastocitare pe aceeași secțiune histologică. Avantajul acestei metode constă din faptul că identifică trei populații diferite de mastocite, aspect irelevant în cazul demonstrării triptazei, enzima constituțională prezentă în toate tipurile de mastocite.

În capitolul patru am prezentat metodele imunohistochimice utilizate pentru evidențierea mastocitelor. Am prezentat în acest capitol reacțiile imunohistochimice la 8 componente tipice mastocitelor care pot fi utilizate ca markeri ai mastocitelor umane. Din păcate, cele mai specifice tehnici bazate pe reacții imunohistochimice la triptaza și chimaza mastocitelor umane nu pot fi utilizate pentru a detecta mastocite la animale. Aceasta se datorează diferenței în setul de enzime mastocitare la diferite mamifere și om și, de asemenea, unui grad scăzut de omologie a genelor care codifică proteinele studiate, ceea ce duce la necesitatea utilizării diferitelor seturi de anticorpi specifici speciei.

În capitolul cinci al tezei am prezentat rezultatele noastre cu privire la rolul mastocitelor în leziunile inflamatorii (inflamația gingivală, granuloame periapicale) și maligne ale capului și gâtului (carcinoame scuamocelulare). Rezultatele obținute s-au materializat prin publicarea de articole în reviste de specialitate. În boala paradontală rezultatele noastre demonstrează o creștere a MCD și a ratei de degranulare. Densitatea MC intraepiteliale s-a corelat puternic cu gradul de inflamație. Observațiile referitoare la corelarea MC cu inflamația în boala paradontală indică necesitatea unei reevaluări critice a tratamentului bolii

parodontale și utilizarea agenților de stabilizare a mastocitelor ca terapie adjuvantă pentru patologia gingivală. În granuloamele periapicale observațiile noastre legate de prezența MCD crescută sugerează rolul acestor celule în reglarea mecanismelor imune celulare care apar în leziunile periapicale, echilibrând probabil procesele alterative și reparatorii din țesutul periapical. În carcinomul scuamocelular rezultatele noastre subliniază implicarea tipurilor de mastocite alcianofile și safraninofile în tumorile epiteliale maligne ale laringelui.

În capitolul șase am prezentat comportamentul mastocitelor în tumorile solide. Având în vedere comportamentul ambiguu și dual al mastocitelor în diferite tumori solide, raportat în literatura de specialitate, ne-am propus și noi să studiem comportamentul acestor celule în diferite tumori maligne, cum sunt cancerul de prostată și cel de sân. Rezultatele noastre sugerează existența unei heterogenități fenotipice specifice mastocitelor pentru leziunile de prostată, iar modificarea fenotipului mastocitelor susțin implicarea MC în patogeniza cancerului de prostată, probabil datorită rolului lor diferențiat și dublu în progresia de la leziunile benigne la cele maligne.

Cancerul de sân este o boală complexă și heterogenă, iar mastocitele reprezintă o componentă controversată a compartimentului stromal. Descoperirile noastre sugerează că densitatea mastocitară a crescut în special în tumorile mamare agresive și servește ca un factor de prognostic nefavorabil. Distribuția și morfologia lor heterogenă reflectă, cel mai probabil, capacitatea acestor celule de a secreta un spectru larg de substanțe biologic active. Prin urmare, MC ar trebui considerate o componentă esențială a micromediului tumoral. În ultimii ani, s-au acumulat numeroase date care susțin rolul determinant al micromediului în evoluția tumorii, contribuind atât la progresia locală cât și la metastazele la distanță. Noi am investigat MC din cauza capacității lor mari de a reacționa la condiții patologice.

Capitolul șapte este despre relația mastocitului cu angiogeneza și limfangiogeneza. În urma activării, MC eliberează mai mulți mediatori proangiogeni stocați în granulele lor, care promovează angiogeneza. În urma observațiilor noastre putem afirma că mastocitele contribuie la angiogeneza în limfomul non-Hodgkin, cu o expresie specială corelată cu tipul de limfom și cu micromediul organului. Morfologia vaselor, prezența pilierilor și splitarea sugerează intususcepție, dar nu angiogeneza germinativă. Datele noastre

sugerează posibila utilizare a inhibitorilor degranulării mastocitelor în limfomul difuz, dar nu și în limfomul non-Hodgkin folicular.

Într-un alt subcapitol am trecut în revistă observații și concluzii care se regăsesc în diferite studii din literatura de specialitate cu privire la rolul MC în leziunile maligne cutanate. În concluzie, până când răspunsul MC poate fi influențat terapeutic astfel încât să oprească creșterea și dezvoltarea tumorii, trebuie efectuate investigații suplimentare pentru a clarifica misterul din jurul acestor celule, care sunt în mod clar jucători importanți pe scena cancerului cutanat.

Dovezile că MC sunt implicate în limfangiogeneză provin din mai multe studii. Prognosticul prost, invazia și metastazarea sunt adesea asociate cu creșterea densității vaselor limfatice și cu secreția VEGF-C, o citokină pro-limfangiogenă cunoscută a fi secretată de multe celule canceroase, dar și de MC. În studiul nostru am caracterizat asocierea dintre MC și LV nou formate în zonele peritumorale și intratumorale din diferite subtipuri moleculare de cancer de sân. Am raportat aici că relația MC-LV este specifică pentru fiecare subtip molecular de cancer de sân și acest lucru poate influența invazia limfovasculară în funcție de fiecare tip molecular. În boala parodontală, primele etape ale limfangiogenezei sunt guvernate de MCs. Aceste celule stimulează proliferarea, migrarea și organizarea celulelor endoteliale limfatice în noile LVs, cel mai probabil prin eliberarea factorilor de creștere limfangiogenici. În etapele ulterioare ale limfangiogenezei din boala parodontală, caracterizată prin inflamație severă, MCs au prezentat o rată mare de degranulare, cel mai probabil fiind responsabile pentru creșterea permeabilității LVs nou formate, pentru drenajul adecvat al fluidului tisular indus de inflamație.

În capitolul opt am prezentat rezultatele studiului nostru despre distribuția și semnificația mastocitelor în tumora Warthin. Semnificația IEMCs a fost în mare măsură trecută cu vederea, ceea ce a condus la caracterizarea lor ca descoperiri incidentale în diferite leziuni patologice din diferite organe. Mai mult, datele existente sunt inconsecvente și adesea nu fac referire la țesuturile normale în general, în special la cele din cavitatea bucală.

Capitolul nouă este cel al concluziilor și perspectivelor de viitor. Consensul actual este că MC contribuie în mod important la manifestările multor boli umane

debilitante și, prin urmare, există o cerere actuală pentru strategii care să blocheze sau să atenueze efectele nocive ale acestora.

A doua secțiune a tezei de abilitare rezumă principalele realizări în plan academic și de cercetare. Cariera mea profesională a debutat în anul 2000, iar în prezent, sunt Conferențiar la Catedra de Histologie a Facultății de Medicină Generală din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

În cariera academică am parcurs toate etapele de la Preparator la Conferențiar. În activitatea mea didactică, am pus accentul pe un dialog și o interacțiune bună cu studenții și am încercat să introduc metode noi de predare pentru a transmite clar și concis cunoștințele histologice. Activitatea mea academică nu s-a rezumat doar la activitățile de predare. Am coordonat lucrări de licență și disertație, am făcut parte din comisii de promovare, de prezentare și susținere a lucrărilor de licență, de îndrumare a studenților doctoranzi și de supraveghere și elaborare a testelor grilă pentru admitere. După obținerea titlului de Conferențiar, în 2015, am participat ca referent în două comisii de susținere a tezei de doctorat. Experiența mea profesională și academică s-a concretizat prin publicarea a 17 cărți.

Cercetarea științifică este o parte fundamentală a carierei academice în orice universitate care urmărește să atingă excelența în educație la nivel universitar și postuniversitar. Mi-am început activitatea de cercetare și studiile doctorale în 2004. În perioada 2004-2008 am efectuat cercetări pentru elaborarea Tezei de Doctorat cu titlul “Implicațiile mastocitelor în neoplazii: studiu clinic și experimental”. Studiul efectuat în cadrul cercetărilor doctorale s-a materializat prin publicarea de articole în extenso și în rezumat la diferite conferințe naționale și internaționale. În noiembrie 2008 am susținut prin prelegere publică Teza de Doctorat.

Activitatea științifică a condus la publicarea unui număr de 50 articole publicate în jurnale indexate ISI (Web of Science Core Collection) și 14 lucrări publicate în reviste indexate în diferite baze de date internaționale. De asemenea am participat în 12 proiecte de cercetare, la două fiind responsabil de proiect. Astfel, ca expresie a realizărilor și prestigiului profesional-științific menționez un Indice Hirsch 10 (în Web of Science Core Collection).

În secțiunea a treia este prezentată activitatea profesională care a început în anul 2000 ca medic stagiar și până în prezent. Secțiunea a patra este alocată perspectivelor academice și științifice. Propunerile de dezvoltare a carierei sunt îndreptate către activitatea didactică și de cercetare științifică. Am avut în vedere faptul că o carieră academică medicală oferă șansa unică, dar și provocarea, de a activa în domeniul educației și cercetării. Fiecare dintre aceste domenii oferă multiple satisfacții profesionale, dar necesită, în același timp, o continuă pregătire, dorință de perfecționare și adaptare la cele mai moderne tehnici pentru a putea face față standardelor de calitate deosebite, precum și competiției existente în fiecare dintre ele.

Ultimul capitol al tezei de abilitare cuprinde referințele bibliografice care fundamentează redactarea capitolelor anterioare.

## LISTA CELOR 10 LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE REPRESENTATIVE

1. Novăcescu, Dorin; Dumitru, Cristina Ștefania; Zara, Flavia; Raica, Marius; Suciu, Cristian Silviu; Barb, Alina Cristina; Rakitovan, Marina; Armega Anghelescu, Antonia; Cindrea, Alexandru Cristian; Szekely, Diana; **Gaje, Pușa Nela**. The Morphogenesis, Pathogenesis, and Molecular Regulation of Human Tooth Development—A Histological Review, **Int J Mol Sci** 2025; 26(13): 6209, IF 2025: 4,9 <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/13/6209>
2. Roi, Ciprian; Riviș, Mircea; Motofelea, Alexandru Cătălin; Roi, Alexandra; Raica, Marius; Ceașu, Raluca Amalia; **Gaje, Pușa Nela**. CD34 and Ki-67 Immunoexpression in Periapical Granulomas: Implications for Angiogenesis and Cellular Proliferation, **Diagnostics** 2024; 14: 2446, IF 2024: 3 <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/21/2446>
3. Părau, AF; Ceașu, AR; **Gaje, Nela Pușa**; Olariu, S; Raica, M. The particularities of connective fibers from the wall of varicose veins extirpated by cryostripping, **Rom J Morphol Embryol** 2024; 65(2):273-278, IF 2024: 1.2 <https://rjme.ro/archive/65/2/14/>
4. Roi, Ciprian; Negruțiu, Meda Lavinia; Roi, Alexandra; Riviș, Mircea; Luca, Ruxandra Elena; Raica, Marius; Ceașu, Raluca Amalia; Motofelea, Alexandru Cătălin; **Gaje, Pușa Nela**. Human Periapical Odontogenic Granulomas: Aspects of Microvessel Density (MVD), Heterogeneity of Blood Vessels and Mast Cells Density (MCD), **Biomedicines** 2023; 11: 2709, IF 2024: 3.9 <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/10/2709>
5. **Gaje, Pușa Nela**; Ceașu, RA; Jitariu, A; Stratul, SI; Rusu, LC; Popovici, RA; Raica, M. Mast Cells: Key Players in the Shadow in Oral Inflammation and in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity, **Biomed Res Int** 2016; 2016:9235080, IF 2016: 2,476 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2016/9235080>



6. Raica, Marius; Cîmpean, Anca Maria; Popovici, Ramona Amina; Balica, Amalia Raluca; Vladau, Mircea; **Gaje, Puşa Nela**. Mast cells stimulate lymphangiogenesis in the gingiva of patients with periodontal disease, **In Vivo**

2015; 29(1): 29-34, IF 2015: 0.832, <https://iv.iijournals.org/content/invivo/29/1/29.full.pdf>

7. Popovici, RA; Ceașu, RA; Cimpean, AM; Talpoș, S; Raica, M; **Gaje, Pușă Nela**. Mast cells as key players in periodontal disease, **Arch. Biol. Sci. Belgrade** 2014; 66 (2): 801-809, IF 2014: 0.718 <https://doiserbia.nb.rs/Article.aspx?id=0354-46641402801P>
8. **Gaje, Pușă Nela**; Stoia-Djeska, Irina; Cîmpean, Anca Maria; Ceașu, Raluca Amalia; Tudorache, Voicu; Raica, Marius. Lymphangiogenesis as a prerequisite in the pathogenesis of lung fibrosis, **In Vivo** 2014; 28(3):367-373, IF 2014: 0.974 <https://iv.iijournals.org/content/28/3/367>
9. Raica, Marius; Cîmpean, Anca Maria; Ceașu, Raluca; Ribatti, Domenico; **Gaje; Pușă** Interplay between mast cells and lymphatic vessels in different molecular types of breast cancer, **Anticancer Res** 2013; 33(3):957-963, IF 2013: 1.872 <https://ar.iijournals.org/content/33/3/957>
10. Dușe, Adina Octavia; Ceașu, Raluca Amalia; Cîmpean, Anca Maria; Ioniță, Hortensia; Raica, Marius; **Gaje, Pușă**. Heterogeneity of malignant non-Hodgkin lymphoma-associated blood vessels, **Rom J Morphol Embryol** 2012, 53(4): 985-988, IF 2012: 0.620 <https://rjme.ro/archive/53/4/14/>

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE  
AND PHARMACY FROM TIMIȘOARA  
DOCTORAL SCHOOL  
MEDICINE DOMAIN**



# **HABILITATION THESIS**

## **MASTOCITUL: DE LA IDENTIFICAREA HISTOCHIMICĂ LA SINDROMUL DE ACTIVARE**

### **A B S T R A C T**

**Assoc. Prof. GAJE NELĂ PUȘA, MD PhD**  
Department II - Microscopic Morphology  
Discipline of Histology

**Timișoara  
2025**

## **ABSTRACT**

A teaching career in the field of medicine requires responsibility, commitment, passion, dedication, perseverance, understanding, and curiosity. It also involves continuous development, intense study, vision, and sharing important values that ensure the continuity and evolution of medical education. A teaching career also requires a high level of performance and professionalism, where personal motivation, precise goals, and planning hold an important place.

The habilitation thesis titled "Mastocyte: from histochemical identification to activation syndrome" represents a synthesis of the professional, academic, and research activities I have undertaken since defending my doctoral thesis in 2008, as well as the plans for the evolution and development of my career. The thesis is structured into four sections and drafted in accordance with CNATDCU recommendations. The first section summarizes the main scientific achievements in research, focusing on mastocytes. This section is structured into 9 chapters. The first chapter of this section presents the controversial history of the mastocyte, which still has a number of unknowns today. Therefore, in this work, we aimed to describe and interpret the landscape of mastocytes under normal and pathological conditions. Why a thesis for a single cell? The arguments are numerous, as they contain many biochemical mediators that induce a wide range of tissue modifications.

In the second chapter, it was presented a brief history of the description of the mast cell by Paul Ehrlich, its origin, heterogeneity, morphology, ultrastructure, and the mediators present in the intracellular granules. Mast cells have the ability to release a multitude of pro-inflammatory mediators. Although proteases have been implicated in the inflammatory process, including those associated with allergic inflammation, they can be protective and even anti-inflammatory in some situations. Increasing evidence indicates that mast cells are critical to the pathogenesis of inflammatory diseases. Mast cells are present in increased numbers in the tumor microenvironments of various types of breast, colorectal, gastric, pancreatic, or head and neck cancers. The role of mast cells,

whether pro-tumorigenic or anti-tumorigenic, is cancer-specific and largely depends on the location and the phenotype of infiltrated mast cells. Based on current knowledge about the involvement of MC in inducing inflammation and angiogenesis, they may be promising targets in the adjuvant treatment of cancers, aiming on one hand at the selective inhibition of angiogenesis and tissue remodeling, and on the other hand at stimulating their capacity to produce cytotoxic cytokines, leading to tumor degradation.

The third chapter was dedicated to the brief presentation of conventional methods for highlighting mast cells. In this chapter, it was also presented an original method - the combined anti-CD34-Alcian blue-safranin method. The combined CD34-Alcian blue-safranin staining applied on the same section is a simple and rapid method. This method allows for an optimal correlation between the number of mast cells on the same section and their type. It also allows for the calculation of vascular and mast cell microdensity on the same histological section. The advantage of this method lies in its ability to identify three different populations of mast cells, an irrelevant aspect in the case of demonstrating tryptase, the constitutional enzyme found in all types of mast cells.

In the fourth chapter, it was presented the immunohistochemical methods used to highlight mast cells. In this chapter, it was covered the immunohistochemical reactions to 8 typical components of mast cells that can be used as markers for human mast cells. Unfortunately, the most specific techniques based on immunohistochemical reactions to human mast cell tryptase and chymase cannot be used to detect mast cells in animals. This is due to the difference in the set of mast cell enzymes among different mammals and humans and also to a low degree of homology of the genes coding for the studied proteins, which leads to the need for different sets of species-specific antibodies.

In the fifth chapter of the thesis, we presented our results regarding the role of mast cells in inflammatory lesions (gingival inflammation, periapical granulomas) and malignant lesions of the head and neck (squamous cell carcinomas). The results obtained were manifested through the publication of articles in specialized journals. In periodontal disease, our results demonstrate an increase in MCD and the degranulation rate. The density of intraepithelial MCs was strongly correlated with the degree of inflammation. Observations

regarding the correlation of MCs with inflammation in periodontal disease indicate the need for a critical reevaluation of the treatment of periodontal disease and the use of mast cell stabilization agents as adjuvant therapy for gingival pathology. In periapical granulomas, our observations regarding the increased presence of MCD suggest the role of these cells in regulating cellular immune mechanisms that occur in periapical lesions, likely balancing the alternative and reparative processes in periapical tissue. In squamous cell carcinoma, our results underline the involvement of alcianophilic and safraninophilic mast cell types in malignant epithelial tumors of the larynx.

In sixth chapter, we presented the behavior of mast cells in solid tumors. Considering the ambiguous and dual behavior of mast cells in various solid tumors, as reported in the literature, we aimed to study the behavior of these cells in different malignant tumors, such as prostate and breast cancer. Our results suggest the existence of specific phenotypic heterogeneity of mast cells for prostate lesions, and the modification of mast cell phenotype supports.

Breast cancer is a complex and heterogeneous disease, and mast cells represent a controversial component of the stromal compartment. Our findings suggest that mast cell density has increased particularly in aggressive breast tumors and serves as an unfavorable prognostic factor. Their heterogeneous distribution and morphology most likely reflect the ability of these cells to secrete a wide range of biologically active substances. Therefore, mast cells should be considered an essential component of the tumor microenvironment. In recent years, numerous data have accumulated supporting the determining role of the microenvironment in tumor evolution, contributing both to local progression and distant metastases. We have investigated mast cells due to their high capacity to respond to pathological conditions.

The seventh chapter is about the relationship of mast cells with angiogenesis and lymphangiogenesis. Upon activation, mast cells release several pro-angiogenic mediators stored in their granules, which promotes angiogenesis. Based on our observations, we can state that mast cells contribute to angiogenesis in non-Hodgkin lymphoma, with a specific expression correlated with the type of lymphoma and the organ's microenvironment. The morphology of the vessels, the presence of pillars, and the splitting suggest intussusception, but not sprouting angiogenesis.

Our data suggest the potential use of mast cell degranulation inhibitors in diffuse lymphoma, but not in follicular non-Hodgkin lymphoma. In another subsection, we reviewed observations and conclusions found in various studies in the literature regarding the role of mast cells in malignant skin lesions. In conclusion, until the response of mast cells can be therapeutically influenced to halt tumor growth and development, further investigations must be conducted to clarify the mystery surrounding these cells, which are clearly important players on the skin cancer stage. Evidence that mast cells are involved in lymphangiogenesis comes from several studies. Poor prognosis, invasion, and metastasis are often associated with increased lymphatic vessel density and the secretion of VEGF-C, a well-known pro-lymphangiogenic cytokine secreted by many cancer cells as well as by mast cells. In our study, we characterized the association between mast cells and lymphatic vessels newly formed in the peritumoral and intratumoral areas of different molecular subtypes of breast cancer. We reported here that the MC-LV relationship is specific to each molecular subtype of breast cancer and this may influence lymphovascular invasion depending on each molecular type. In periodontal disease, the early stages of lymphangiogenesis are governed by MCs. These cells stimulate proliferation, migration, and organization of lymphatic endothelial cells into new LVs, most likely through the release of lymphangiogenic growth factors. In the later stages of lymphangiogenesis in periodontal disease, characterized by severe inflammation, MCs showed a high rate of degranulation, most likely responsible for the increased permeability of newly formed LVs, for the proper drainage of tissue fluid induced by inflammation.

In the eighth chapter, we presented the results of our study on the distribution and significance of mast cells in Warthin's tumor. The significance of IEMCs has largely been overlooked, leading to their characterization as incidental findings in various pathological lesions across different organs. Moreover, the existing data is inconsistent and often does not refer to normal tissues in general, especially those in the oral cavity. Chapter nine is dedicated to conclusions and future perspectives. The current consensus is that MCs significantly contribute to the manifestations of many debilitating human diseases and, Therefore, there is a current demand for strategies to block or mitigate their harmful effects.

The second section of the habilitation thesis summarizes the main achievements in academic and research fields. My professional career began in 2000, and I am currently a Lecturer at the Department of Histology of the Faculty of General Medicine at "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy, Timișoara.

In my academic career, I have gone through all the stages from Assistant to Lecturer and Associate Professor. In my teaching activity, I have emphasized good dialogue and interaction with students, and I have tried to introduce new teaching methods to convey histological knowledge clearly and concisely. My academic activity has not been limited to teaching activities alone. I have supervised bachelor's and master's theses, participated in promotion committees, presentations and defenses of bachelor's theses, guided doctoral students, and supervised and developed of the multiple-choice tests for admission. After obtaining the title of Associate Professor in 2015, I participated as a referee in two committees for defending doctoral theses. My professional and academic experience has been exemplified by the publication of 17 books.

Scientific research is a fundamental part of an academic career at any university that aims to achieve excellence in university and postgraduate education. I began my research activities and doctoral studies in 2004. From 2004 to 2008, I conducted research to develop my Doctoral Thesis titled "The Implications of Mast Cells in Neoplasms: Clinical and Experimental Study." The study conducted during my doctoral research resulted in the publication of full-length articles and abstracts at various national and international conferences. In November 2008, I defended my PhD Thesis.

The scientific activity has led to the publication of 50 articles published in ISI-indexed journals (Web of Science Core Collection) and 14 papers published in journals indexed in various international databases. I have also participated in 12 research projects, being project leader in two of them. Thus, as an expression of my achievements and professional-scientific prestige, I mention a Hirsch Index of 10 (in the Web of Science Core Collection).

The third section presents the professional activity that started in the year 2000 as a junior doctor and continues to the present. The fourth section is dedicated to academic and scientific perspectives. The career development proposals are aimed at teaching and scientific research activities. I took into



account the fact that an academic medical career offers the unique opportunity, but also the challenge, of working in the field of education and research. Each of these areas provides multiple professional satisfactions, but also requires continuous preparation, a desire for improvement, and adaptation to the most modern techniques in order to meet the exceptional quality standards, as well as the existing competition in each of them.

The last chapter of the habilitation thesis contains the bibliographic references that underpin the drafting of the previous chapters.

## LIST OF 10 REPRESENTATIVE SCIENTIFIC PAPERS

1. Novăcescu, Dorin; Dumitru, Cristina Ștefania; Zara, Flavia; Raica, Marius; Suci, Cristian Silviu; Barb, Alina Cristina; Rakitovan, Marina; Armega Anghelescu, Antonia; Cindrea, Alexandru Cristian; Szekely, Diana; **Gaje, Pușa Nela**. The Morphogenesis, Pathogenesis, and Molecular Regulation of Human Tooth Development—A Histological Review, **Int J Mol Sci** 2025; 26(13): 6209, IF 2025: 4,9 <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/13/6209>
2. Roi, Ciprian; Riviș, Mircea; Motofelea, Alexandru Cătălin; Roi, Alexandra; Raica, Marius; Ceașu, Raluca Amalia; **Gaje, Pușa Nela**. CD34 and Ki-67 Immunoexpression in Periapical Granulomas: Implications for Angiogenesis and Cellular Proliferation, **Diagnostics** 2024; 14: 2446, IF 2024: 3.3 <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/21/2446>
3. Părau, AF; Ceașu, AR; **Gaje, Nela Pușa**; Olariu, S; Raica, M. The particularities of connective fibers from the wall of varicose veins extirpated by cryostripping, **Rom J Morphol Embryol** 2024; 65(2):273-278, IF 2024: 1.5 <https://rjme.ro/archive/65/2/14/>
4. Roi, Ciprian; Negruțiu, Meda Lavinia; Roi, Alexandra; Riviș, Mircea; Luca, Ruxandra Elena; Raica, Marius; Ceașu, Raluca Amalia; Motofelea, Alexandru Cătălin; **Gaje, Pușa Nela**. Human Periapical Odontogenic Granulomas: Aspects of Microvessel Density (MVD), Heterogeneity of Blood Vessels and Mast Cells Density (MCD), **Biomedicine** 2023; 11: 2709, IF 2024: 3.9 <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/10/2709>
5. **Gaje, Pușa Nela**; Ceașu, RA; Jitariu, A; Stratul, SI; Rusu, LC; Popovici, RA; Raica, M. Mast Cells: Key Players in the Shadow in Oral Inflammation and in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity, **Biomed Res Int** 2016; 2016:9235080, IF 2016: 2,476 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2016/9235080>
6. Raica, Marius; Cîmpean, Anca Maria; Popovici, Ramona Amina; Balica, Amalia Raluca; Vladau, Mircea; **Gaje, Pușa Nela**. Mast cells stimulate

lymphangiogenesis in the gingiva of patients with periodontal disease, **In Vivo** 2015; 29(1): 29-34, IF 2015: 0.832 <https://iv.iarjournals.org/content/invivo/29/1/29.full.pdf>

7. Popovici, RA; Ceașu, RA; Cimpean, AM; Talpoș, S; Raica, M; **Gaje, Pușă Nela**. Mast cells as key players in periodontal disease, **Arch. Biol. Sci. Belgrade** 2014; 66 (2): 801-809, IF 2014: 0.718 <https://doiserbia.nb.rs/Article.aspx?id=0354-46641402801P>
8. **Gaje, Pușă Nela**; Stoia-Djeska, Irina; Cîmpean, Anca Maria; Ceașu, Raluca Amalia; Tudorache, Voicu; Raica, Marius. Lymphangiogenesis as a prerequisite in the pathogenesis of lung fibrosis, **In Vivo** 2014; 28(3):367-373, IF 2014: 0.974 <https://iv.iarjournals.org/content/28/3/367>
9. Raica, Marius; Cîmpean, Anca Maria; Ceașu, Raluca; Ribatti, Domenico; **Gaje, Pușă** Interplay between mast cells and lymphatic vessels in different molecular types of breast cancer, **Anticancer Res** 2013; 33(3):957-963, IF 2013: 1.872 <https://ar.iarjournals.org/content/33/3/957>
10. Dușe, Adina Octavia; Ceașu, Raluca Amalia; Cîmpean, Anca Maria; Ioniță, Hortensia; Raica, Marius; **Gaje, Pușă**. Heterogeneity of malignant non-Hodgkin lymphoma-associated blood vessels, **Rom J Morphol Embryol** 2012, 53(4): 985-988, IF 2012: 0.620 <https://rjme.ro/archive/53/4/14/>