

SZENT ISTVÁN UNIVERSITY

Postgraduate School of Veterinary Science

**Immunohistochemical examination of the claudin-1, -3, -4,
-5 és -7 expression in canine tumours**

Theses of PhD Dissertation

Written by:

Dr. Csaba Jakab

Budapest

2012.

Szent István University
Postgraduate School of Veterinary Science

Supervisor:

Miklós Rusvai CSc
professor
Szent István University, Faculty of Veterinary Science, Department of Pathology and
Forensic Veterinary Medicine

Ferenc Vetési CSc
Szent István University, Faculty of Veterinary Science, Department of Pathology and
Forensic Veterinary Medicine

Péter Vajdovich PhD
Szent István University, Faculty of Veterinary Science, Department and Clinic of
Internal Medicine

Introduction

In the last two decades the immunohistochemistry increased the efficiency of the veterinary oncopathology, and macroscopic-microscopic pathology. This molecular methods bases on the antigen-antibody interaction. Immunohistochemistry can detect the exact, accurate diagnosis of the different diseases by analysis, determine of the structural or functional proteins, glycoproteins, or complex carbohydrates, and lipids in the cells or extracellular space. This molecular pathology procedure is also suitable for the detection of the extent of the different pathological process, and the biological parameters of the abnormal cells, which are expected decursus and outcome of the disease are closely linked.

Aims of the study

The aim of our immunohistochemical study was to characterise the expression pattern of the ***claudin-1***, ***claudin-3***, ***claudin-4***, ***claudin-5*** and ***claudin-7*** of the different intact and tumoural tissues in dogs with humanized antibodies. Our research based on human external and internal (dog) positive controls.

In the case of reliable cross reaction of these humanized anti-claudin antibodies we wanted to continue our study with (a) ***Tumour diagnostical tests*** (helper immunohistochemical function of the anti-claudin in pathological diagnostic of the different tumoural tissue from dogs); (b) ***Tumourprogression researches*** (changes in the claudin-expression during the carcinogenesis, tumourprogression in dogs); and (c) ***Neovascularisatoin, vasoproliferation tests*** (pathological tumour-induced neoangiogenesis and non-neoplastic vasoprolifertions in dogs).

Tumour diagnosis.

In the first part of our research we wanted to analyse the cross reaction of the endothelial-specific anti-***claudin-5*** antibody in endothelial tumours in dog, and to compare it with other endothelial markers such as anti-CD31, von Willebrand factor.

In the second part of our research we wanted to analyse the cross reaction of the anti-***claudin-7*** antibody in cholangiocytes, cholangiocellular non-neoplastic (cholangiocellular hyperplasia) and neoplastic proliferative lesions (cholangioma, primary differentiated, poorly differentiated cholangiocarcinoma), and in hepatocytes, hepatocellular non-neoplastic and primary benign, malignant neoplastic proliferative lesions, furthermore in extraheptic biliary epithelial cells of the dogs.

The aim of the third part of our research was to characterise the expression pattern of the new immunohistochemical marker ***claudin-1*** in canine intact peripheral nerves, canine benign peripheral nerve sheath tumours and canine malignant peripheral nerve sheath tumours, and different other benign and malignant spindle cell tumours. The second aim of

this study was to analyse whether claudin-1 (with other markers) can help to distinguish the subgroups of the canine perivascular wall tumours such as hemangiopericytomas, myopericytomas, angioleiomyomas, angioleiomyosarcomas, angiofibromas.

Based on the results of established and new immunohistochemical panels for reliable veterinary cancer diagnostic and prognostic pathology was intended to develop.

Tumourprogression.

In the next part of our research we wanted to analyse the *claudin-1, -3, -4, -5* and *-7* expression pattern in canine benign and malignant simple mammary gland tumours, canine low grade colorectal adenocarcinoma, canine pancreatic exocrine acinar cell carcinoma, and canine perianal (hepatoid-cell) tumours.

Angiogenesis research.

In this part of our study we wanted to analyse the tumour-induced neoangiogenesis, and microvessel density in canine simple mammary gland adenomas, primary and secondary carcinomas, complex carcinomas with endothelial-specific anti-*claudin-5* antibody, furthermore we wanted to investigate the invasion (tumour cell intravasation, tumourembolisation) of the peritumoural (pericarcinomatous) lymphatic channels in mammary gland carcinomas; arterial hyperplasias in liver tissues (biopsy samples from dogs with portal hypertension); and chronic inflammation-induced arteriolar hyperplasia.

Materials and methods

Canine tissue biopsy and necropsy samples were collected between 2004 and 2011 at Szent István University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pathology and Forensic Veterinary Medicine (Budapest, Hungary).

The samples were fixed in 8% neutral buffered formalin for 24 hours at room temperature, dehydrated in a series of ethanol and xylene, and embedded in paraffin. The 3-4 µm thick sections were routinely stained with hematoxylin and eosin (H&E).

For immunohistochemistry 3-4 µm thick sections were cut. The slides for the immunohistochemical reactions were deparaffinized in xylene and graded ethanol. The deparaffinized sections were treated with primary antibody for 60 minutes at room temperature after treatment with appropriate antigen retrieval (Target Retrieval Solution, DAKO, Glostrup, Denmark; pH 6; microwave - 800W - oven for 30 minutes). Immunohistochemical staining was performed using the streptavidin-peroxidase technique. Antigen-bound primary antibody was detected using standard avidin-biotin immunoperoxidase complex (DAKO, LSAB2 Kit). The chromogen substrate was 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB substrate-chromogen, DAKO, Denmark). Mayer's hemalaun was used for counter-staining. The reactions were carried out in a Ventana ES

automatic immunostainer (Ventana Medical System Inc., Tucson, AZ, USA) using the reagents provided by the manufacturer.

1. anti- <i>claudin-1</i> (polyclonal rabbit, 1:100, Zymed Inc.)
2. anti- <i>claudin-3</i> (polyclonal rabbit, 1:80, Zymed Inc.)
3. anti- <i>claudin-4</i> (monoclonal rabbit, 1:100, Zymed Inc.)
4. anti- <i>claudin-5</i> (monoclonal mouse, 1:100, Zymed Inc.)
5. anti- <i>claudin-7</i> (polyclonal rabbit, 1:80, Zymed Inc.)
6. anti- <i>CD31</i> (monoclonal rabbit, 1:80, DAKO)
7 anti- <i>von-Willebrand faktor</i> (vWF) (monoclonal mouse, 1:50, DAKO)
8. anti- <i>vimentin</i> (monoclonal mouse, 1:200, DAKO)
9. anti- α - <i>smooth muscle actin</i> (α -SMA) (monoclonal mouse, 1:8000, Sigma)
10. anti- <i>S-100 protein</i> (polyclonal rabbit, 1:50, DAKO)
11. anti- <i>neuron specific enolase</i> (NSE) (monoclonal mouse, 1:100, DAKO)
12. anti- <i>Melan-A</i> (monoclonal mouse, 1:50, DAKO)
13. anti- <i>cytokeratin AE1-AE3</i> (monoclonal mouse, 1:100 hígítás, DAKO)
14. anti- <i>heavy caldesmon</i> (monoclonal mouse, 1:50, DAKO)
15. anti- <i>calponin</i> (monoclonal mouse, 1:30,000, Sigma)
16. anti- <i>desmin</i> (monoclonal mouse, 1:400, Novocastra)

New scientific results

1. The indirect immunohistochemical studies demonstrated that the humanized anti-claudin-1, -3, -4, -5 and -7 antibodies cross-react with intact, tumors and inflammatory tissues from dogs and we separated a reliable internal positive controls.

2. It was confirmed that anti-claudin-5 antibody produced for use in human histopathology might be applied in veterinary pathology, especially in canine pathology. In summary, our results show that the claudin-5 protein could be used as a new marker with greater sensitivity as compared to vWf, and CD31, and could also be of a diagnostic value in the differential diagnosis of canine HSAs from other sarcomas with hemorrhages or increased vascularisation. In the non-vascular canine tumours the endothelial cells of intra-, and peritumoural vessels stained very strongly for claudin-5, which was easy to use as an internal positive control. Moreover, claudin-5 can help with other immunohistochemical markers, to differentiate between splenic hematomas induced by splenic hemangiomas, or HSAs, and the canine splenic hematomas induced by non-neoplastic and non-vascular

neoplastic splenic lesions in canines. The result of this study showed that immunohistochemical detection of the claudin-5 protein had a higher sensitivity, especially regarding solid type, poorly differentiated tumours than CD31 and vWf antigen in case of canine HSAs.

3. Our results showed that claudin-7 is an excellent immunohistochemical marker of the cholangiocellular differentiation in canines and can be used to detect benign and malignant proliferative lesions of the canine biliary epithelial cells. It could also be of diagnostic value in the differential diagnosis of canine cholangiocarcinomas from canine hepatocarcinomas.

Our present immunohistochemical study, which is based on humanized antibodies, suggested a new immunohistochemical panel for the correct differential diagnosis between canine peripheral nerve sheath tumours and other spindle-shaped cell canine tumours, particularly in small biopsy specimens. This immunohistochemical panel consists of the following eleven antibodies: *anti-claudin-1*, *anti-neuron specific enolase*, *anti-S-100 protein*, *anti- α -smooth muscle actin*, *anti-heavy caldesmon*, *anti-calponin*, *anti-desmin*, *anti-vimentin*, *anti-cytokeratin AE1-AE3*, *anti-claudin-5* and *anti-Melan-A*. We have detected claudin-1 expression in canine intact perineurial cells, and also in canine neurofibromas and perineuriomas, canine malignant peripheral nerve sheath tumours containing perineurial cells, pericytomas, myopericytomas, squamous cell carcinomas and complex carcinomas. These findings suggest that claudin-1 can serve as a novel marker, and in combination with other antibodies, enables correct pathological diagnosis of canine fusocellular tumours, and that claudin-1 with other markers can help the differential diagnosis of canine fusocellular tumors. We have found claudin-1, -3, -4, -5, and -7, to be constitutive components of the normal mammary gland epithelium of canine, where they are localized mainly close to the lateral regions of the cells. Our results suggested that loss of expression of claudin-1, -2, -5 or -7 may lead to cellular disorientation, detachment and invasion of canine mammary tumours.

Claudin-1 is not expressed in the epithelium of canine normal colorectal mucosa, but increased expression of this protein is observed in canine low grade colorectal adenocarcinoma. Consequently, we hypothesized that claudin-1 plays a role in the progression of canine colorectal carcinoma. The canine intact colorectal epithelium showed diffuse punctate positivity for claudin-3 and claudin-4 molecules, and the low grade colorectal cancer overexpressed the claudin-3 protein. The tumours showed a lower claudin-4 expression and this result suggests that reduced expression of claudin-4 molecule may lead to cellular disorientation, detachment and invasion of canine colorectal cancers. The epithelial cells of the canine normal colorectal mucosa showed a diffuse lateral membranous positivity for claudin-7, and the tumours overexpressed this claudin. More than 50 % of canine low grade cancer showed a lateral membrane and cytoplasmic positivity for claudin-7

molecule. Further functional studies are needed to clarify the biological role of overexpression and mislocalisation of claudin-7 in tumours.

4. We have found claudin-1, -3, -4, -5, and -7, to be a constitutive components of the normal perianal (hepatoid-cell) gland of canine. We hypothesized that claudin-1 plays a role in the carcinogenesis of canine hepatoid glands. We have found claudin-1, -3, -4, -5, and -7, to be a constitutive components of the intact acinar cells of the pancreas. We hypothesized that loss of claudin-1, -3, -4 and -5 plays a role in the carcinogenesis of canine pancreatic exocrine acinar cell. The investigations performed with humanized anti-claudin-1 antibodies revealed that in the healthy canine liver the first 5-6 periportal liver cell layers (I. acinar zone) show intense membrane positivity. For the pathological analysis of the canine chronic active hepatitis (interface hepatitis) the authors suggest the introduction of a novel grading system based on the loss of claudin-1 expression. Further investigations are needed to verify the role of claudin-1 molecule in the development of the canine hepatic tumors. The cellular components of the canine intact liver were negative for claudin-3 and -4 molecules.

5. We have investigated the pathological neoangiogenesis in the chronic inflammation from a canine skin biopsies, with a anti-claudin-5 antibody. The endothelial cells of the newly formed microvessels showed a intense membrane-bound positivity for claudin-5. In canine liver biopsy samples with portal vein hypoperfusion, we detected by humanized claudin-5 endothelial marker the increased in the number of arterioles of the portal areas. In our investigation, angiogenesis was evaluated and quantified by immunohistochemical evaluation of microvessel density using claudin-5 in canine mammary gland tumours. Computer image analysis was used to measure the intratumoural MVD. Higher intratumoural MVD was detected in malignant simple neoplasms compared to benign tumours. Solid simplex mammary carcinomas with prominent peritumoral lymph vessel invasion turned out to be negative for claudin-5 in all reactions, while the positive claudin-5 reaction was observed in the endothelial cells of the lymph vessels containing the tumor-emboli.

Publications reporting the results of the postgraduate research

1. **Jakab Cs.**, Halász J., Kiss A., Schaff Zs., Pekár M., Keszthelyi R., Meczker Á., Kulka J. (2007): Szöveti multiblokk (tissue micro-array-TMA) technika az állatorvosi onkopatológiai vizsgálatokban. Magy. Állatorv. Lapja 129, 310-315. **IF: 0.104***

2. **Jakab Cs.**, Dudás Gy.Z., Horváth É., Tóth A., Halász J. (2008): A májbiopsziás vizsgálatok jelentősége a kisállatpraxisban. Magy. Állatorv. Lapja 130, 39-47. **IF: 0.104***

3. **Jakab Cs.**, Halász J., Szász A.M., Batmunkh E., Kiss A., Schaff Zs., Rusvai M., Gálfi P., Kulka J. (2008): Expression and localistaion of claudin-1,-2, -3, -4, -5, -7, and -10 proteins in the normal canine mammary gland. Acta Vet. Hung. 56, 341-352. **IF: 0.624***

4. **Jakab Cs.**, Halász J., A Kiss, Schaff Zs., Szász A.M., Rusvai M., Zs Abonyi T.Zs., Kulka J. (2008): Evaluation of microvessel density (MVD) in canine mammary tumours by quantitative claudin-5 molecule immunohistochemistry. *Acta Vet. Hung.* 56, 495-510. **IF: 0.624***
5. **Jakab Cs.**, Halász J., Kiss A., Schaff Zs., Pekár M., Szabára Á., Kulka J. (2008): Claudin-5 fehérje expressziójának vizsgálata kutyák emlőmirigyének és emlőcarcinomáinak nyirokér endothelsejtjein immunhisztokémiai módszerrel. *Magy. Állatorv. Lapja* 130, 296-303. **IF: 0.104***
6. **Jakab Cs.**, Halász J., Kiss A., Szász A.M, Schaff Zs., Rusvai M., Kulka J. (2008): Külső pozitív kontrollok alkalmazása claudin-expressziós immunhisztokémiai vizsgálatokban. *Magy. Állatorv. Lapja* 130, 433-438. **IF: 0.104***
7. **Jakab Cs.**, Halász J., Szász A.M., Kiss A., Schaff Zs., Rusvai M., Gálfi P., Kulka J. (2008): Expression of claudin-1, -2, -3, -4, -5, and -7 proteins in benign and malignant canine mammary gland epithelial tumours. *J. Comp. Pathol.* 139, 238-245. **IF: 1.494***
8. **Jakab Cs.**, Halász J., Kiss A., Schaff Zs., Rusvai M., Gálfi P., Kulka J. (2009): Claudin-5 protein is a new differential marker for histopathological differential diagnosis of canine hemangiosarcoma. *Histol. Histopathol.* 24, 801-813. **IF: 2.404***
9. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Szabó Z., Szabára Á., Kulka J. (2009): Expression of claudin-4 molecule in benign and malignant canine hepatoid gland tumours. *Acta Vet. Hung.* 57, 463-475. **IF: 0.642***
10. **Jakab Cs.**, Szász A.M., Kiss A., Schaff Zs., Rusvai M., Szabára Á., Kulka J. (2009): Claudin-expressziós vizsgálatok kutyák solid emlőrákjának tüdőáttéteiben. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 33-41. **IF: 0.2***
11. **Jakab Cs.**, Schaff Zs., Kulka J., Szász A.M., Demeter Z., Gálfi P., Rusvai M. (2009): Angiogenesis. *Irodalmi áttekintés 1. rész.* *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 373-380. **IF: 0.2***
12. **Jakab Cs.**, Balka Gy., Rusvai M., Gálfi P., Stark R., Kulka J. (2009): Orsósejtes haemangioma diagnózisa claudin-5 marker segítségével kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 402-407. **IF: 0.2***
13. **Jakab Cs.**, Schaff Zs., Kulka J., Szász A.M., Demeter Z., Gálfi P., Rusvai M. (2009): Angiogenesis. *Irodalmi áttekintés 2. rész.* *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 417-426. **IF: 0.2***
14. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Kulka J. (2009): A gyulladós angiogenezis immunhisztokémiai vizsgálata claudin-5, CD31, α -SMA és calponin segítségével kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 477-482. **IF: 0.2***
15. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Szabó Z, Kulka J., Tátrai P. (2009): Claudin-expressziós vizsgálatok kutyák intakt emlőmirigyében konfokális mikroszkóppal. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 552-556. **IF: 0.2***
16. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Szabó Z., Csébi P., Szabára Á., Kulka J. (2009): Kutya lipidizált emlőrák nyirokérinváziójának vizsgálata claudin-5 és CD31 markerekkel. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 610-619. **IF: 0.2***
17. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Szabó Z., Csébi P., Kulka J., Tátrai P. (2009): Claudin-5 expressziós vizsgálatok kutyák haemangiosarcomájában konfokális mikroszkóppal. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 659-668. **IF: 0.2***

18. **Jakab Cs.**, Szász A. M., Kulka J., Rusvai M., Németh T., Gálfi P. (2009): Cutaneous mast cell tumour within lipoma in a boxer. *Acta Vet. Hung.* 57, 263-274. **IF: 0.642***
19. **Jakab Cs.**, Szász A.M., Kulka J., Baska F., Rusvai M., Gálfi P., Németh T. (2009): Secondary tumoural valvulopathy in dog. Case report. *Acta Vet. Hung.* 57, 63-67. **IF: 0.642***
20. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Mándoki M., Demeter Z., Szabó Z., Kulka J. (2010): Expression of claudin-5 molecule in hepatoid gland biopses. *Vet. Dermatol.* 21, 276 -281. **IF: 1.647***
21. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Szabó Z., Szabára Á., Kulka J. (2010): Expression of claudin-1, -2, -3, -4, -5 and -7 proteins in low grade colorectal carcinoma of canines. *Histol. Histopathol.* 25, 55-62. **IF: 2.502***
22. **Jakab Cs.**, Kiss A., Schaff Zs., Szabó Z., Rusvai M., Gálfi P., Szabára Á., Sterczér Á., Kulka J. (2010): Claudin-7 protein differentiates canine cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma. *Histol. Histopathol.* 25, 857-864. **IF: 2.502***
23. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Kulka J. (2010): Expression of claudin-7 molecule in canine hepatoid gland tumors. *Acta Vet. Brno* 79, 127-133. **IF: 0.534***
24. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Bíró N., Szabó Z., Gálfi P., Kulka J. (2010): Claudin-5 positive angioleiomyoma in the uterus of a degu (*Octodon degus*). *Acta Vet. Hung.* 58, 331-340. **IF: 1,264***
25. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Szabára Á., Szabó Z., Kulka J. (2010): Immunohistochemical detection of arteriolar hyperplasia in canine liver biopsy samples by claudin-5 marker. *Acta Vet. Hung.* 58, 423-430. **IF: 1.264***
26. **Jakab Cs.**, Németh T., Jerzsele Á., Horváth Á., ifj. Horváth L. (2010). Angiolipoma diagnózisa claudin-5 marker segítségével kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 145-150. **IF: 0.3***
27. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Balka Gy., Gálfi P., Sterczér Á. (2010): Klaudinexpressziós vizsgálatok kutyák májszövetében. *Immunhisztokémiai tanulmány. 1. rész. Klaudin-1, -3 és -4 expresszió kutyák egészséges májszövetében.* *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 413-417. **IF: 0.3***
28. **Jakab Cs.**, Gálfi P., Jerzsele Á., Balogh L., Thuróczy J., Szász V., Sterczér Á. (2010): Klaudin-1 expressziós vizsgálatok kutyák cirumanalis mirigyeiben. *Immunhisztokémiai tanulmány. Expression of claudin 1 molecule in canine circumanal gland tumours. Immunohistochemical study.* *Magy. Állatorv. Lapja*, 132, 591-600. **IF: 0.3***
29. **Jakab Cs.**, Mándoki M., Szász V. (2010): Klaudin-5 és CD31 endothelialis markerrel végzett immunhisztokémiai vizsgálatok hullámos papagáj (*Melopsittacus undulatus*) ép artériái, kapillárisai és vénái endothelsejtjeiben. *Immunhisztokémiai tanulmány. Immunohistochemical analysis of endothelial cells of the intact arteries, capillaries and veins from buderigar (Melopsittacus undulatus) by claudin-5 and CD31 endothelial markers. Immunohistochemical study.* *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 613-618. **IF: 0.3***
30. **Jakab Cs.**, Szabára Á., Jakab L. (2010): Arteriovenosus haemangioma kutyanyelvben. *Onkológiai eseteírás.* *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 722-727. **IF: 0.3***

31. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Gálfi P., Halász J., Kulka J. (2011): Expression of claudin-5 in canine pancreatic acinar cell carcinoma – An immunohistochemical study. *Acta Vet. Hung.* 59, 89-100. **IF: 1,264***
32. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Szabó Z., Gálfi P., Marosán M., Kulka J., Gál J. (2011): First occurrence of claudin-7 positive synchronous spontaneous intrahepatic cholangiocarcinoma, adenocarcinoma and adenomas of the gallbladder in a Bearded dragon (*Pogona vitticeps*). *Acta Vet. Hung.* 59, 101-114. **IF: 1,264***
33. **Jakab Cs.** (2011): Klaudin-5 pozitív in situ haemangiosarcoma kutyában. Kórszövettani és immunhisztokémiai esettanulmány. *Magy. Állatorv. Lapja* 133, 280-284. **IF: 0.3***
34. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Demeter Z., Gálfi P., Szabó Z., Kulka J. (2011): Expression of claudin-4 molecule in canine exocrine pancreatic acinar cell carcinomas. *Histol. Histopathol.* 26, 1121-1126. **IF: 2.502 ***
35. Seregi A., **Jakab Cs.**, Manczur F. (2008): A mellékvesekéreg egyoldali elváltozásainak diagnosztikája és sebészi terápiája kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 130, 521-530. **IF: 0.088***
36. Gál J., **Jakab Cs.**, Szabó Z., Pazár P., Psáder R., Roeber F., Hegyi Á., Lefler K.K., Farkas B., Mándoki M. (2009): Haemangioma in the oesophagus of a Red-eared Slider (*Trachemys scripta elegans*). *Acta Vet. Hung.* 57, 477-484. **IF: 0.642***
37. Gál J., Mándoki M., Sátorhelyi T., **Jakab Cs.** (2010): *In situ* complex adenocarcinoma on the femoral areae of the hind limb in an Asian Leaf Turtle (*Cyclemys dentata*). *Acta Vet. Hung.* 58, 431-440. **IF: 1.264***
38. Kovács K., **Jakab Cs.**, Szász A.M. (2009): Laser-assisted removal of a feline eosinophilic granuloma from the back of the tongue. A case report. *Acta Vet. Hung.* 57, 417-426. **IF: 0.642***
39. Légrády A. **Jakab Cs.**, Rusvai M., Balka Gy., Kulka J. (2010): Kutya klauidin-5 pozitív perianalis collisiós vegyes bőddaganata. *Onkológiai eset ismertetése. Magy. Állatorv. Lapja* 132, 461-465. **IF: 0.3***
40. Szász A.M., Tőkes A.M., Micsinai M., Krenács T., **Jakab Cs.**, Lukács L., Németh Zs., Baranyai Zs., Dede K., Madaras L., Kulka J. (2011): Prognostic significance of claudin expression changes in breast cancer with regional lymph node metastasis. *Clin. Exp. Metast.* 28, 55-63. **IF: 4.113***
41. Csébi P., Németh T., **Jakab Cs.**, Patonai A., Garamvölgyi R., Manczur F., Spitzner A., Arany-Tóth A., Kóbori L. (2011): Experimental results of using autologous rectus fascia sheath for venous patch grafts in dogs. *Acta Vet. Hung.* 59, 373-384. **IF: 1.264***
42. **Jakab Cs.**, Gálfi P., Jerzsele Á., Szabó Z., Németh T., Sterczler Á., Rusvai M., Ózsváry L. (2011e): Expression of claudin-1 in canine peripheral nerve sheath tumors and perivascular wall tumours. *Histol. Histopathol.* (Közlésre elfogadva) **IF: 2.502***

IF: 34.446

Publications

Hungarian Veterinary Journal

1. Gál J., Mándoki M., **Jakab Cs.**, Kiss K., Radványi Sz. (2002): *Pseudomonas aeruginosa* okozta hurutos-gennyes tüdőgyulladás zöld fapitonban [*Chondropyton (Morelia) viridis*]. Magy. Állatorv. Lapja 124, 739-741. **IF: 0.051***
2. Antal Á., Gál J., **Jakab Cs.** (2003): Kígyók fejlődési rendellenességei. Magy. Állatorv. Lapja 125, 233-238. **IF: 0.051***
3. Gál J., Mándoki M., **Jakab Cs.**, Sós E., Marosán M. (2003): Entamoebosis zöld leguánban (*Iguana iguana*). Magy. Állatorv. Lapja 125, 422-424. **IF: 0.051***
4. **Jakab Cs.**, Gál J., Kovács R.E. (2004): Gemistocytás astrocytoma esete 7 hónapos macskában. Magy. Állatorv. Lapja 126, 487-492. **IF: 0.158***
5. **Jakab Cs.**, Csébi P., Kovács R.E. (2004): Negyedik agykamrai plexus chorioideus papilloma esete tibeti masztiiffban. Magy. Állatorv. Lapja 126, 743-750. **IF: 0.158***
6. Gál J., Vincze Z., **Jakab Cs.**, Ari Cs., Lefler K.K. (2005): Multiplex nyeles fibroma homoki tigriscápa (*Carcharias (Odontaspis) taurus*) állkapcsán. Magy. Állatorv. Lapja 127, 242-246. **IF: 0.114***
7. Pétsch M., **Jakab Cs.**, Balka Gy., Vörös K., Manczur F. (2005): Glomerulonephritis következtében kialakult pulmonalis thromboembolia kutyában. Magy. Állatorv. Lapja 127, 428-436. **IF: 0.114***
8. **Jakab Cs.**, Bánky Á., Kincses K., Balka Gy., Demeter Z. (2006): A kutyák bőrdaganatainak előfordulása és hisztopatológiai vizsgálata. Magy. Állatorv. Lapja 128, 140-150. **IF: 0.155***
9. Gál J., Szabó Gy., **Jakab Cs.**, Géczy Cs., Sátorhelyi T. (2006): Mór teknős (*Testudo graeca*) mellékpajzsmiriyében kialakuló adenocarcinoma metaplasziás laphámshíjsejtűvel. Magy. Állatorv. Lapja 128, 632-637. **IF: 0.155***
10. **Jakab Cs.**, Izing S., Veres S., Talpag B., Molnár J., Kutasi O. (2007): A lovak daganatos és nem daganatos bőrelváltozásainak előfordulása és hisztopatológiája – 1. rész. Sarcoid. Magy. Állatorv. Lapja 129, 515-524. **IF: 0.104***
11. **Jakab Cs.**, Fehér M., Kisgergely J., Szabára Á., Szabó Gy. (2007): Anaplasticus emlőcarcinoma és bőr mastocytoma együttes előfordulása boxer kutyában. Magy. Állatorv. Lapja 129, 623-628. **IF: 0.104***
12. **Jakab Cs.**, Veres S., Izing S., Szabó Gy. (2008): A lovak daganatos és nem daganatos bőrelváltozásainak előfordulása és hisztopatológiája – 2. rész. Immunhisztokémiai vizsgálatok sarcoidos mintákon. Magy. Állatorv. Lapja 130, 67-75. **IF: 0.088***
13. **Jakab Cs.**, Arany-Tóth A., Csébi P., Szász A.M., Rusvai M., Gálfi P., Kulka J. (2008): Nervus hypoglossusból kiinduló rosszindulatú perifériás ideghüvely daganat (MPNST) esete kutyában. Magy. Állatorv. Lapja 130, 671-679. **IF: 0.088***

14. **Jakab Cs.**, Szabára Á., Rohn E., Molnár J., Rusvai M. (2008): Ló villámcsapás okozta balesete. *Magy. Állatorv. Lapja* 130, 707-717. **IF: 0.104***
15. **Jakab Cs.**, Szentgáli Zs., Psáder R., Szász A.M., ifj. Horváth L., Horváth Á., Rusvai M., Gálfi P. (2008): Laryngealis chondrolipoma esete kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 130, 733-740. **IF: 0.088***
16. Heteyi Cs., **Jakab Cs.**, Mándoki M., Németh T. (2009): Scirrhusus, idült eosinophilsejtes gyomorgyulladás 7 éves, hím, keverék kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 91-100. **IF: 0.2***
17. **Jakab Cs.**, Csébi P., Szász A.M., Szabó Z., Patónai A. (2009): Krónikus, óriásredős gyomorgyulladás kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, 601-609. **IF: 0.2***
18. Balogh B., **Jakab Cs.**, Demeter Z. (2009): Szájüregi, tüdő és bőr daganat egyidejű előfordulása boxer kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 131, **22-31**. **IF: 0.2***
19. Demeter Z., Palade E.A., **Jakab Cs.**, Hornyák Á., Rusvai M., Mándoki M. (2010): Végzetes kimenetelű macska parvovírus járvány egy kisszámú oroszlán (*Panthera leo*) csoportban Magyarországon. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 32-38. **IF: 0.3***
20. Szabára Á., **Jakab Cs.** (2010): A kutyák emlődaganatainak immunhisztokémiai vizsgálata cytokeratin 14 segítségével. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 85-92. **IF: 0.3***
21. Balogh B., **Jakab Cs.**, Demeter Z. (2010): Cutan lymphoma és meningeoma szinkron előfordulása macskában. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 101-113. **IF: 0.3***
22. **Jakab Cs.**, Jerzsele Á., Szabára Á. (2010): A kutyák emlőrákjának őrszem (sentinel) nyirokcsomó áttéteinek vizsgálata pancytokeratin segítségével. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 163-170. **IF: 0.3***
23. Stark R., Gazsi N., Földvári N.Cs., **Jakab Cs.** (2010): Az epehólyag cisztás-mucinosusos hyperplasiája kutyában. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 176-185. **IF: 0.3***
24. **Jakab Cs.**, Szabára Á., Rusvai M., Kulka J. (2010): Faggyúmirigy irányú differenciálódás jeleit mutató szimplex emlőadenoma kutyában. Esetismertetés. *Simple mammary adenoma with sebaceous differentiation in a dog. Case report.* *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 265-271. **IF: 0.3***
25. Csébi P., **Jakab Cs.**, Ipolyi T., Arany T.A., Sére V. (2010): Kutya *Cryptococcus neoformans* okozta meningitise. Klinikopatológiai eset feldolgozása. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 341-348. **IF: 0.3***
26. Oppe N., **Jakab Cs.**, Szabó Z., Thuróczy J., Perge E., Balogh L., Gál J. (2010): Immunhisztokémiai vizsgálatok vadászgörényből (*Mustela putorius furo*) származó szövetekben. 1. rész. Immunhisztokémiai vizsgálatok vimentinnel. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 418-424. **IF: 0.3***
27. Szabó L., Balka Gy., **Jakab Cs.** (2010): Aortatest (glomus caroticum) chemodectoma, bilaterális heredaganat és cholangiocellularis cystadenoma együttes előfordulása idős kutyában. Onkológiai esetismertetés. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 537-544. **IF: 0.3***
28. Tóth P., **Jakab Cs.**, Balka Gy., Izing S. (2010): Esetek a Kőrbonctani Múzeumból. 1. A pataporcok elcsontosodása. *Magy. Állatorv. Lapja* 132, 635-639. **IF: 0.3***

29. **Jakab Cs.**, Tóth P., Izing S. (2011): Granulosasejtes petefészekdaganat lovakban. Irodalmi áttekintés. *Magy. Állatorv. Lapja* 133, 195-199. **IF: 0.3***
30. Balka Gy., Heteyi Cs., **Jakab Cs.** (2011): Házimacska liliommérgezése. Esetismertetés. *Magy. Állatorv. Lapja* 133, 290-294. **IF: 0.3***
31. Szabára Á., **Jakab Cs.**, Mándoki M., Gál J. (2011): Nyelvgyulladás dzsungáriai törpehőrcsögbe (*Phodopus sungorus*). Patológiai eset ismertetése. *Magy. Állatorv. Lapja* 133, 295-298. **IF: 0.3***
32. **Jakab Cs.**, Kutasi P., Dunay M.P. (2011): Kutyák száj- és garatüregi daganatainak gyakorisága-retrospektív vizsgálata. *Magy. Állatorv. Lapja* 133, 353-364. **IF: 0.3***
33. **Jakab Cs.**, Gyöngy F., Mándoki M., Majoros G. (2011): Setariosis okozta hashártyagyulladás és helyi perineuritis szarvasmarhában. Esetismertetés *Magy. Állatorv. Lapja* 133, 387-395. **IF: 0.3***
34. Bálint K., Balogh L., Pöstényi Z., Kovács H.V., Polyák A., **Jakab Cs.**, Thuróczy J., Kollár E., Müller L., Andócs G., Jánoki G., Jánoki Gy., Szász A. (2011): A kutyák malignus melanomájának diagnosztikai és terápiás kérései. 2. rész. *Magy. Állatorv. Lapja* 133, 424-431. **IF: 0.3***
35. **Jakab Cs.**, Mándoki M., Szabára Á., Kollár E., Thuróczy J. (2011): Faggyúmirigy irányú differenciálódást mutató komplex emlőmirigy-carcinoma cocker spaniel kutyában. Kórszövettani esetismertetés. *Mammary complex carcinoma with sebaceous differentiation in a Cocker Spaniel. Histopathological case report.* *Magy. Állatorv. Lapja* 133, 481-488. **IF: 0.3***
36. **Jakab Cs.**, Mándoki M., Kutasi P., Dunay Miklós P., Németh T. (2011): Garatüregi nyeles angiofibrolipoma Magyar vizslában. Esetismertetés *Magy. Állatorv. Lapja* 133, 533-539. **IF: 0.3***
37. Csébi P., Balogh L., **Jakab Cs.**, Ipolyi T., Molnár P., Arany Tóth A. (2011): Intracranialis meningeoma macskában. Klinikopatológiai esetismertetés *Magy. Állatorv. Lapja* 133, 727-734. **IF: 0.3***
38. Hajdú P., Nagy B., Gál J., **Jakab Cs.** (2012): Generalizált áttétet képező, elsődleges méhmyxosarcoma esete házinyúlban. *Magy. Állatorv. Lapja* 134, 89-96. **IF: 0.3***

Acta Veterinaria Hungarica

39. Rita G., Petrási Zs., Hevesi Á., **Jakab Cs.**, Vajda Zs., Gobner P., Repa I. (2006): Magnetic resonance imaging technique for the examination of canine mammary tumours. *Acta Vet. Hung.* 54, 143-159. **IF: 0.541***
40. Gál J. **Jakab Cs.**, Balogh B., Tóth T., Farkas B. (2007): First occurrence of periosteal chondroma (juxtacortical chondroma) in *Uromastyx Maliensis* (Reptilia:Sauria: Agamidae) *Acta Vet. Hung.* 55, 327-331. **IF: 0.474***
41. Csébi P., **Jakab Cs.**, Jánosi K., Sellyei B., Ipolyi T., Szabó Z., Arany T.A., Németh T. (2010): Vertebral osteomyelitis and meningomyelitis caused by *Pasteurella canis* in a dog – Clinicopathological case report. *Acta Vet. Hung.* 58, 413-421. **IF: 1.264***

42. Becskei Zs., Aleksić-Kovačević S., Rusvai M., Balka Gy., **Jakab Cs.**, Petrović T., Knežević M. (2010): Distribution of porcine circovirus 2 Cap antigen in the lymphoid tissue of pigs affected by postweaning multisystemic wasting syndrome. Acta Vet. Hung. 58, 483-498. **IF: 1.264***
43. Sterczer Á., Németh T., Mándoki M., Gálfi P., **Jakab Cs.** (2011): A case of synchronous hepatocellular carcinoma and aortic body chemodectoma in a dog. Acta Vet. Hung. 59, 115-123. **IF: 1.264***
44. Balka Gy., **Jakab Cs.**, Szabó J. (2011): Endometrial adenoacanthoma in a dog. Acta Vet. Hung. 59, 225-236. **IF: 1.264***
45. Demeter Z., Palade E.A., Balogh É., **Jakab Cs.**, Farkas R., Tánczos B., Hornok S. (2011): First report on small babesia-like morphology of *Babesia canis*. Acta Vet. Hung. 59, 427-432. **IF: 1.264***
46. **Jakab Cs.**, Balka Gy. (2012): First occurrence of a malignant collision skin tumour with malignant melanoma and anaplastic sarcoma components in a dog. Acta Vet. Hung. 60. (Accepted for publication) **IF: 1.264***

Others

47. Andócs G., Helmu R., Balogh L., Fonyad L., **Jakab Cs.**, Szasz A. (2009): Strong synergy of heat and modulated electromagnetic field in tumor cell killing. Strahlentherap. Onkol. 185, 120-126. **IF: 3.35***
48. Palade E.A., Kisary J., Benyeda Zs., Mándoki M., Balka Gy., **Jakab Cs.**, Végh B., Demeter Z., Rusvai M. (2011): Naturally occurring parvoviral infection in Hungarian broiler flocks. Avian Pathol. 40, 191-197. **IF: 1.967***
49. Erzsébet P.-G., Edina Cs.-N., Krisztina Sz., **Csaba J.**, Péter G. (2011): Acute oxidative stress affects IL-8 and TNF- α expression in IPEC-J2 porcine epithelial cells. Inflamm. (Accepted for publication) **IF: 1.77***
50. A. Jerzsele, K. Szeker, R. Csizinszky, **Cs. Jakab**, J J. Mallo, P. Galfi (2011): Efficacy of protected sodium butyrate, protected essential oils, their combination and *B. amyloliquefaciens* spore suspension against artificially induced necrotic enteritis in broilers. Poultry Science, (Accepted for publication) **IF: 1.582***

IF: 29.182

Össz IF: 34.446+ 29.182 = 63.628

Acknowledgements

I would like to express my thanks to my supervisor professor Miklós Rusvai, for providing the financial and infrastructural condition for my work, and creating collegial and friendly atmosphere.

I would like to acknowledge Dr. Judit Halász, who suggested me in 2008 to perform my researches at the Immunohistochemical Laboratory of the SOTE II. Pathology Institute with their validated, humanized anti-claudin antibodies on canine mammary gland tumours.

Furthermore I would like to thank Prof. Zsuzsa Schaff, Dr. Janina Kulka and Dr. András Kiss for offering me the possibility to investigate the conventionally in paraffin blocks archived canine tumour probes from the SZIE ÁOTK Department of Pathology and Forensic Veterinary Medicine, at the II. Pathological Institute of the Semmelweis University.

I thank Pop Renata, histological assistant, for her reliable work.

Köszönöm Prof. Schaff Zsuzsának, Dr. Kulka Janinának és Dr. Kiss Andrásnak, hogy a Semmelweis Egyetem II. számú Patológiai Intézetében lehetőséget biztosítottak számomra, a SZIE ÁOTK Kórbonctani és Igazságügyi Állatorvostani Tanszék konvencionális paraffinos blokkokban archivált, kutyákból származó tumoros mintáinak immunhisztokémiai vizsgálataira.

Köszönöm Pop Renáta szövettani asszisztens lelkiismeretes, megbízható munkáját.

Külön köszönöm türelmét, fáradozásait Pekár Magdolna szövettani asszisztensnek, aki az immunhisztokémiai metszetek elkészítésének fázisaiban nyújtott kiemelkedő segítséget.

Köszönöm Prof. Vetési Ferencnek, témabizottságom tagjának, hogy a Kórbonctani és Igazságügyi Állatorvostani Tanszékre kerülésemtől kezdve pártolta és segítette munkámat.

Külön köszönöm továbbá kollégáimnak, Dr. Mándoki Mirának, Dr. Palade Alinának, Dr. Gál Jánosnak, Dr. Balka Gyulának és Dr. Demeter Zoltánnak hogy a kutatáshoz szükséges mintagyűjtés céljából végzett munkáim során segítettek.

Köszönöm Családom, feleségem, gyermekeim türelmét és azt, hogy támogatásukkal, gondoskodásukkal lehetővé tették számomra, hogy minél több időt és energiát fordíthassak kutatásaimra.

Köszönöm Szüleim állatorvosi pályám kezdetétől tanúsított, erőteljes támogatását.