

**MEMORIU ȘTIINȚIFIC PENTRU SUSȚINEREA  
TEZEI DE DOCTORAT**

**Nume și prenume:** Crețu Oana-Eliza

**Instituție:** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

**Domeniul:** Medicină — Școala Doctorală

**Titlul tezei:** IMPORTANTA MECANISMELOR MOLECULARE ÎN  
SCREENINGUL PREECLAMPSIEI

**Conducător științific:** Prof. Univ. Dr. Iuliana Ceașu

## **Motivația alegerii temei**

Preeclampsia rămâne una dintre cele mai importante complicații ale sarcinii, cu impact major asupra morbidității și mortalității materno-fetale. Caracterul său heterogen, debutul adesea imprevizibil și posibilitatea de progresie rapidă către forme severe impun depășirea limitelor evaluării exclusiv clinice și identificarea unor metode moderne de predicție, screening și monitorizare.

Alegerea temei a pornit de la necesitatea de a înțelege mai profund substratul molecular și epigenetic al preeclampsiei și de a transla aceste mecanisme în instrumente aplicabile în practica obstetricală: biomarkeri angiogenici, în special factorul de creștere placentară (PIGF), analiza clinico-epidemiologică a cazuisticii reale și monitorizarea digitală a tensiunii arteriale la domiciliu prin aplicația Heart4Mom®. În prezent, screeningul preeclampsiei se bazează pe factori clinici, evaluare ecografică și biomarkeri materni; cu toate acestea, există în continuare paciente la care riscul este subestimat sau identificat tardiv.

Tema este relevantă și prin prisma contextului românesc, în care implementarea biomarkerilor angiogenici și a soluțiilor digitale de telemonitorizare obstetricală se află încă în dezvoltare. Cercetarea propusă își asumă o contribuție atât teoretică, prin sistematizarea mecanismelor epigenetice, cât și aplicativă, prin trei studii desfășurate pe date provenite din practica reală a Spitalului Clinic „Dr. I. Cantacuzino” din București.

## **Întrebarea de cercetare**

Întrebarea principală a cercetării este în ce măsură tulburările hipertensive ale sarcinii — și în special preeclampsia — pot fi caracterizate mai riguros și detectate mai precoce printr-o abordare integrată, care corelează mecanismele moleculare și epigenetice subiacente cu biomarkeri angiogenici, date clinico-epidemiologice retrospective și instrumente digitale de monitorizare.

Din aceasta derivă două întrebări specifice: (1) reflectă distribuția valorilor PIGF statusul funcțional placentar suficient de fidel pentru a susține stratificarea riscului de preeclampsie în practica clinică curentă? și (2) poate integrarea unei aplicații de telemonitorizare a tensiunii arteriale, precum Heart4Mom®, să completeze evaluarea clinică tradițională și să sprijine identificarea precoce a gravidelor cu risc hipertensiv?

## **Obiective și ipoteze**

Obiectivul general al tezei este evaluarea integrată a patologiei hipertensive asociate sarcinii, prin analiza relevanței clinice a biomarkerului placentar PIGF în suspiciunea de preeclampsie, caracterizarea retrospectivă a cazurilor de preeclampsie, eclampsie și hipertensiune asociată sarcinii din perioada 2020–2025 și explorarea utilității aplicației Heart4Mom® ca instrument complementar de monitorizare, toate ancorate într-o înțelegere moleculară și epigenetică a bolii.

Obiective specifice:

- sintetizarea critică a datelor actuale privind mecanismele moleculare și epigenetice implicate în patogeneza preeclampsiei — metilarea ADN, modificările histonale și ARN-urile necodante, cu accent pe microARN-uri precum miR-210, miR-155 și miR-21;
- evaluarea distribuției valorilor PIGF într-un lot de probe materne analizate pe platforma DELFIA Xpress și aprecierea relevanței clinice a acestui biomarker în stratificarea riscului obstetrical;
- caracterizarea retrospectivă a profilului clinic și epidemiologic al cazurilor de preeclampsie și eclampsie, prin analiza distribuției temporale, a ponderii categoriilor diagnostice ICD-10 și a variațiilor de severitate;
- analiza retrospectivă a cazurilor de hipertensiune asociată sarcinii și a relației acestora cu particularitățile clinico-demografice, în special vârsta maternă;
- explorarea fezabilității și a utilității clinice a aplicației Heart4Mom® în telemonitorizarea tensiunii arteriale la gravidele cu risc hipertensiv;
- conturarea unui model integrat de înțelegere și supraveghere a patologiei hipertensive obstetricale, bazat pe corelarea biomarkerilor, a datelor clinice retrospective și a instrumentelor digitale.

Ipoteza principală a cercetării susține că tulburările hipertensive ale sarcinii pot fi caracterizate mai precis și mai util clinic printr-o abordare integrată: valorile PIGF reflectă statusul angiogenic placentar și contribuie la stratificarea riscului, analiza retrospectivă evidențiază variații temporale și particularități clinico-demografice relevante, iar telemonitorizarea digitală poate completa evaluarea clinică tradițională și facilita identificarea precoce a gravidelor cu risc.

## **Structura cercetării și metodologia generală**

Componenta teoretică a tezei sistematizează bazele fiziopatologice ale preeclampsiei și rolul mecanismelor epigenetice în patogeneza acesteia. Contribuțiile personale sunt organizate în trei studii complementare, cu caracter observațional, retrospectiv și analitic.

Studiul 1 — distribuția valorilor PIGF — este un studiu observațional retrospectiv bazat pe determinări de laborator efectuate prin metoda imunofluorometrică automatizată DELFIA Xpress, în condiții analitice uniforme (același lot de reactivi și aceeași curbă de calibrare). Prelucrarea statistică a fost realizată în IBM SPSS Statistics v.26, cu evaluarea normalității prin testul Shapiro–Wilk și compararea grupurilor prin testul neparametric Kruskal–Wallis.

Studiile 2 și 3 — analizele retrospective ale cazurilor de preeclampsie/eclampsie, respectiv ale hipertensiunii asociate sarcinii — au fost desfășurate pe date clinico-administrative extrase din arhiva electronică a Spitalului Clinic „Dr. I. Cantacuzino”, cu definirea a două unități distincte de analiză (pacienta unică și înregistrarea clinică) pentru a evita confundarea numărului de persoane cu numărul de evenimente diagnostice. Au fost utilizate testul chi-pătrat de independență, analiza varianței, testul Kruskal–Wallis și, acolo unde a fost cazul, regresia logistică, cu pragul de semnificație stabilit la  $p < 0,05$ . Studiul 3 a inclus și o etapă pilot translațională de utilizare a aplicației Heart4Mom®. Toate datele au fost anonimizate, iar cercetarea s-a desfășurat cu respectarea principiilor etice aplicabile studiilor pe date clinice umane.

## **Rezultate relevante**

Componenta teoretică a tezei a evidențiat faptul că preeclampsia nu poate fi privită exclusiv ca o boală hipertensivă a sarcinii, ci ca o patologie sistemică de origine placentară, în care hipoxia, remodelarea incompletă a arterelor spiralate, stresul oxidativ, inflamația, dezechilibrul angiogenic și modificările epigenetice sunt interconectate. Analiza literaturii privind microARN-urile a susținut rolul miR-210 ca mediator al răspunsului la hipoxie și ca posibil biomarker molecular, prin implicarea sa în disfuncția trofoblastică, alterarea angiogenezei și a metabolismului mitocondrial.

Studiul 1 (PIGF, DELFIA Xpress). Din lotul inițial de 54 de paciente, după excluderea calibratorilor, a replicatelor tehnice și a rezultatelor neconforme, au fost analizate 42 de determinări valide cu status „Accepted”. Valorile PIGF au prezentat o distribuție puternic asimetrică, cu asimetrie pozitivă și variabilitate biologică marcată: medie 225,1 pg/mL, mediană 167,2 pg/mL,

deviație standard 246,9 pg/mL, cu un interval de variație de la 9,3 la 1323,1 pg/mL. Mediana inferioară mediei a confirmat predominanța valorilor joase și intermediare, valorile extreme crescute influențând media globală. Stratificarea clinică a identificat 6 cazuri cu PIGF < 50 pg/mL (risc crescut de disfuncție placentară), 13 cazuri în intervalul 50–149 pg/mL (risc intermediar) și 23 de cazuri  $\geq$  150 pg/mL (risc redus de preeclampsie pe termen scurt). Testul Kruskal–Wallis a confirmat diferențe semnificative între grupuri ( $H = 32,15$ ;  $p < 0,001$ ). Rezultatele susțin valoarea PIGF ca instrument de triere și stratificare a riscului, cu mențiunea că interpretarea în zona valorilor intermediare necesită integrare clinică și corelarea cu alți parametri.

Studiul 2 (analiza retrospectivă a preeclampsiei și eclampsiei, 2020–2025). Lotul a cuprins 95 de paciente și 107 înregistrări clinice. Distribuția anuală a evidențiat un vârf în anul 2021 (27 de paciente), urmat de o reducere progresivă (anul 2025 fiind reprezentat doar până la 30 iunie). Categoria dominantă a fost preeclampsia nespecificată (O14.9; 41,1%), urmată de preeclampsia moderată (O14.0; 36,4%) și de preeclampsia severă (O14.1; 20,6%), eclampsia fiind rară (două cazuri), dar cu relevanță clinică majoră. Testul chi-pătrat a demonstrat o asociere semnificativă între anul externării și distribuția codurilor ICD-10 ( $\chi^2(20) = 31,64$ ;  $p = 0,046$ ), sugerând variații reale ale profilului clinic sau ale practicilor de codificare în timp.

Studiul 3 (hipertensiunea asociată sarcinii și componenta Heart4Mom®). Lotul retrospectiv a inclus 475 de paciente și 777 de înregistrări diagnostice. Diagnosticul dominant a fost hipertensiunea gestațională fără proteinurie semnificativă (O13), reprezentând 69,6% din înregistrări și fiind consemnat la 76,4% dintre paciente, în timp ce hipertensiunea preexistentă (codurile O10) a însumat aproximativ o treime din cazuri. Analiza temporală a evidențiat predominanța hipertensiunii gestaționale în perioada 2020–2023 și o creștere a ponderii hipertensiunii preexistente în anii recenti (2024–2025), diferențele fiind semnificative statistic pentru O13 și O10.0; vârsta maternă mai avansată s-a asociat cu probabilitatea diagnosticului de hipertensiune preexistentă. Componenta pilot Heart4Mom® a demonstrat fezabilitatea telemonitorizării tensionale la domiciliu, prin înregistrarea longitudinală a valorilor și semnalarea depășirii pragurilor patologice, susținând rolul instrumentelor digitale ca element complementar — nu substitut — al evaluării clinice.

În ansamblu, rezultatele celor trei studii converg către necesitatea unui model integrat de screening și supraveghere, în care evaluarea clinică și ecografică să fie completată de biomarkeri angiogenici

și de instrumente digitale, în vederea unei stratificări mai precise a riscului și a instituirii precoce a măsurilor preventive.

### Publicații științifice relevante

1. Cretu OE, Dirlau AA, Neacsu AV, Nenciu AE, Ceausu I, *The Role of microRNA-210 in the Pathogenesis and Diagnosis of Preeclampsia—A Systematic Review*, Journal of Clinical Medicine, 2025, 14(21), 7593, FI - 2,9/2024, Q1, capitolul II, pag. 30-43  
<https://doi.org/10.3390/jcm14217593>  
<https://www.mdpi.com/2077-0383/14/21/7593>
2. Crețu OE, Dîrlău AA, Neacșu AV, Nenciu A, Videnie M, Poalelungi C, Ceașu I, *Personalized digital care in obstetrics: the impact of Heart4Mom® application in the detection and management of severe preeclampsia*, Ginecologia.ro, 2025, 48(2), articol 10834, FI - nu este cotate JCR/Clarivate, fără quartilă JCR; indexată EBSCO Academic Search, Index Copernicus și DOAJ, capitolul VIII, pag. 107-113  
<https://doi.org/10.26416/Gine.48.2.2025.10834>
3. Crețu OE, Poalelungi CV, Neacșu AV, Nenciu A, Ceașu I, *Epigenetic alterations in preeclampsia: a systematic review of current mechanisms and biomarker potential*, Journal of Medicine and Life, 2026, 19(2), 69-88, FI - nu este cotate JCR/Clarivate la data verificării, fără quartilă JCR, capitolul II, pag. 30-52  
<https://doi.org/10.25122/jml-2026-0009>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41958512/>
4. Crețu OE, Poalelungi CV, Neacșu AV, Nenciu A, Ceașu I, *Epigenetic Mechanisms in Preeclampsia: Translational Therapeutic Strategies and Precision-Medicine Perspectives*, Journal of Medicine and Life, 2026, articol acceptat spre publicare- Original Article- publicarea finală urmează să fie realizată conform calendarului editorial al revistei, FI - nu este cotate JCR/Clarivate la data verificării, fără quartilă JCR, capitolul II, pag. 30-81  
DOI/link: se va completa după publicarea finală a articolului
6. Crețu OE, Poalelungi CV, Neacșu AV, Nenciu A, Ceașu I, *Digitalization of Obstetric Care in a New Era: Clinical and Diagnostic Patterns of Preeclampsia and Eclampsia in a Romanian Obstetric Center and the Complementary Heart4Mom Home Blood Pressure Monitoring Component*, Diagnostics, MDPI, 2026, manuscris în curs de publicare în Special Issue Advancements in Maternal-Fetal Medicine: 3rd Edition, FI - 3,3/2024, Q1, capitolul VII, pag. 82-105; capitolul VIII, pag. 107-130  
DOI/link: se va completa după publicarea finală a articolului

## **Elemente de originalitate**

Teza propune o abordare integrată a tulburărilor hipertensive ale sarcinii, reunind fundamentul molecular și epigenetic, biomarkerul angiogenic PIGF, analiza clinico-epidemiologică a cazuisticii reale și telemonitorizarea digitală într-un cadru unitar, cu aplicabilitate în practica obstetricală românească.

Un element distinct de originalitate îl reprezintă caracterizarea distribuției valorilor PIGF pe platforma DELFIA Xpress într-un context de practică reală și propunerea unor praguri de stratificare clinică, cu valoare de studiu exploratoriu ce deschide direcții pentru validări ulterioare pe cohorte mai mari. La acestea se adaugă analiza retrospectivă extinsă a cazuisticii de preeclampsie, eclampsie și hipertensiune asociată sarcinii pe un interval de șase ani, cu o riguroasă diferențiere metodologică între pacienta unică și înregistrarea clinică — element rar abordat explicit în studiile pe date administrative.

Integrarea aplicației Heart4Mom® constituie un element inovator prin care cercetarea depășește sfera strict biologică și propune un model modern de îngrijire obstetricală bazat pe telemonitorizare, prevenție și intervenție precoce. Originalitatea lucrării rezidă, în ultimă instanță, în articularea unei perspective translaționale coerente: de la mecanisme moleculare și epigenetice, la biomarkeri și date clinice, și apoi la aplicarea lor într-un model integrat de screening, monitorizare și management personalizat.

## **Impactul cercetării**

Din punct de vedere științific, lucrarea contribuie la sistematizarea mecanismelor moleculare și epigenetice implicate în preeclampsie și aduce date originale privind comportamentul PIGF și structura cazuisticii hipertensive obstetricale într-un centru clinic românesc.

Din punct de vedere clinic, teza susține dezvoltarea unor strategii de screening mai sensibile și mai individualizate, care să permită identificarea precoce a pacientelor cu risc crescut. Stratificarea bazată pe PIGF și telemonitorizarea tensională pot sprijini deciziile clinice și pot reduce întârzierea diagnosticului, în timp ce analiza retrospectivă evidențiază necesitatea unei codificări diagnostice standardizate și a unei supravegheri postpartum riguroase, în special în formele severe și în eclampsia de lăuzie.

La nivel instituțional și național, lucrarea poate constitui un punct de plecare pentru studii prospective, multicentrice, care să valideze pragurile și algoritmi propuși și poate susține dezvoltarea unor direcții de cercetare în obstetrica personalizată, în biomarkerii de risc placentar și în digitalizarea îngrijirii gravidelor. În ansamblu, teza susține tranziția către o medicină materno-fetală modernă, în care preeclampsia este abordată nu doar prin diagnostic clinic, ci prin înțelegerea mecanismelor subiacente, identificarea precoce a riscului și monitorizarea continuă a pacientei.

### **Notă privind aplicabilitatea și limitele cercetării**

Rezultatele acestei teze trebuie interpretate în concordanță cu designul fiecărei componente. Analizele sistematice au rol de sinteză critică a literaturii, în timp ce studiile retrospective și componenta digitală au valoare exploratorie și aplicativă. Studiul PIGF se bazează pe un lot de dimensiuni reduse (42 de determinări valide), iar analizele retrospective sunt condiționate de natura datelor administrative și de fidelitatea codificării ICD-10, fără reclasificare clinică ulterioară. Validarea definitivă a pragurilor, algoritmilor și modelelor predictive propuse necesită cercetări prospective, pe loturi mai mari și, ideal, multicentrice.

Cu aceste rezerve asumate, lucrarea oferă o bază coerentă pentru dezvoltarea unor strategii moderne de screening al preeclampsiei în România, integrând date moleculare, biomarkeri și tehnologii digitale într-un model de îngrijire orientat spre prevenție.