

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR BABEȘ”
DIN TIMIȘOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL II - MORFOLOGIE MICROSCOPICĂ
CATEDRA UNIVERSITARĂ GENETICĂ MEDICALĂ**

SOCOL FLAVIUS GEORGE



TEZĂ DE DOCTORAT

**EVALUAREA ROLULUI POLIMORFISMELOR GENETICE
MATERNE ÎN DEZVOLTAREA PREECLAMPSIEI**

- R E Z U M A T -

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. ANDREESCU NICOLETA IOANA

**Timișoara
2024**

I. INTRODUCERE

Preeclampsia este o tulburare gravă a sarcinii care apare la 2% până la 8% dintre femeile însărcinate la nivel global. Afecțiunea este definită ca hipertensiune arterială și, în unele cazuri, proteinurie în timpul sarcinii după 20 de săptămâni. Aceasta este o cauză principală de morbiditate și mortalitate atât pentru mamă, cât și pentru făt. Preeclampsia este în prezent o patologie fără cauză cunoscută și, în general, se consideră că rezultă unei interacțiuni complexe între factori genetici, imunologici și de mediu, ceea ce o face dificil de prevăzut și gestionat.

Femeile însărcinate cu preeclampsie sunt predispuse la complicații pe termen lung, cum ar fi hipertensiunea cronică, bolile cardiovasculare și diabetul. Preeclampsia poate cauza greutate mică la naștere la copii și poate crește riscul unor probleme de sănătate pe termen lung, cum ar fi întârzierea neuropsihologică, problemele de învățare.

Predispoziția genetică la preeclampsie este o componentă cheie în înțelegerea acestei tulburări. Determinismul cheie pentru boală, cum ar fi polimorfismele genei ACE (variante G2350A) și rs5707 sunt, de asemenea, factori genetici implicați. În această teză, aceste variante genetice au fost explorate pentru rolul lor în determinarea susceptibilității la preeclampsie și alte complicații legate de sarcină.

Descoperirile sugerează că polimorfismele genetice pot juca un rol protector sau, dimpotrivă, pot crește riscul de preeclampsie. De exemplu, genotipul AG din gena ACE ar putea reduce riscul de a dezvolta preeclampsie, în timp ce genotipurile AA ar putea fi asociate cu un risc crescut pentru această entitate. Aceste date pot ajuta la prioritizarea femeilor care ar putea beneficia cel mai mult de o supraveghere sporită și profilaxie pentru rezultatele sarcinii asociate cu viitoare boli cardiometabolice.

Lucrarea evidențiază și factori de risc cum ar fi hipertensiunea preexistentă, obezitatea, diabetul și fumatul - afecțiuni despre care s-a demonstrat că cresc șansele de preeclampsie. În cadrul prezent perspectivele asupra căilor genetice și factorilor de risc modificabili pot oferi noi oportunități pentru abordări alternative continue pentru a concepe strategii individuale de prevenire a beneficiului atât pentru viitoarele mame, cât și pentru nou-născuții acestora.

II. PARTEA GENERALA

Datele de epidemiologie și factori de risc analizate arată mai mulți factori predispozanți, precum vârsta mai înaintată a mamei, lipsa sarcinilor anterioare (primiparitate), antecedente familiale de hipertensiune arterială sau diabet și indice de masă corporală mai mare. Pe lângă predispoziția genetică, factorii socio-economici, cum ar fi îngrijirea prenatală insuficientă sau ratele scăzute ale nivelului educațional, sunt printre cele mai frecvente cauze ale preeclampsiei.

Preeclampsia este o tulburare multifactorială despre care se presupune că apare dintr-o interacțiune a factorilor genetici, imunologici și de mediu care culminează cu sindromul clinic. Insuficiența placentară, care este legată de defecte în remodelarea arterelor spiralate, joacă un rol critic în inițierea bolii. Eliberarea crescută a factorilor antiangiogeni, sFlt-1 și sEng, ca răspuns la disfuncția endotelială indusă de țesutul adipos, determină dezechilibrul dintre factorii pro- și antiangiogenici, ceea ce are ca rezultat tulburări vasculare materne și fetale.

Din punct de vedere clinic, preeclampsia se poate dezvolta rapid în forme mai severe ale bolii, inclusiv sindromul HELLP și eclampsia, dacă nu este diagnosticată cu acuratețe și gestionată în consecință. Tensiunea arterială și proteinuria necesită o analiză atentă, astfel încât debutul preeclampsiei să poată fi identificat din timp și complicațiile severe ale acesteia să fie prevenite în mod eficient.

O parte semnificativă a tezei este dedicată managementului preeclampsiei și prevenirii acesteia, evidențiind lipsa unor strategii eficiente de screening pentru femeile cu risc ridicat. Tratamentele preventive sunt doze mici de aspirină și modificări ale stilului de viață sănătos, cum ar fi menținerea unui IMC sănătos și evitarea fumatului.

III. PARTEA SPECIALA

Partea specială este alcătuită din rezultatele a trei studii care au evidențiat importanța factorilor genetici în predispoziția femeilor însărcinate de a dezvolta preeclampsie și efectele acestei patologii pe termen scurt și pe termen lung asupra sănătății materne și fetale.

Studiul 1 din această teză se concentrează pe investigarea relației dintre polimorfismul genei ACE (variantele G2350A, rs4343) și predispoziția la preeclampsie (PE). Preeclampsia este o complicație severă a sarcinii, caracterizată prin hipertensiune și afectare de organ, cu

riscuri majore pentru sănătatea maternă și fetală. Dereglarea sistemului renină-angiotensină (RAS), în care ACE joacă un rol central, contribuie la patogeneza preeclampsiei, făcând polimorfismele acestei gene deosebit de interesante pentru cercetări genetice.

Designul studiului a fost unul de tip caz-control, incluzând 140 de femei însărcinate fără preeclampsie (grupul de control) și 128 de femei însărcinate diagnosticate cu preeclampsie (grupul PE). Obiectivul principal a fost identificarea genotipurilor GG, AG, și AA în ambele grupuri și determinarea asocierilor acestora cu riscul de dezvoltare a preeclampsiei. Genotipurile au fost analizate folosind metode de secvențiere a ADN-ului pentru a determina prezența polimorfismului rs4343.

Rezultatele au arătat o distribuție diferită a genotipurilor între cele două grupuri. Genotipul GG a fost mai frecvent în grupul cu preeclampsie (44,53%) comparativ cu grupul de control (28,57%), în timp ce genotipul AG a fost mai frecvent în grupul de control (53,57% vs. 43,75%). Genotipul AA a avut o prevalență mai scăzută în ambele grupuri, dar a fost ușor mai frecvent în grupul de control (17,85% vs. 11,71%).

Analiza statistică a arătat că genotipul AG este asociat cu un risc semnificativ mai mic de preeclampsie (OR = 0,498, $p = 0,021$), ceea ce sugerează un efect protector. Genotipul AA nu a fost asociat cu un risc semnificativ crescut de preeclampsie, dar a existat o tendință de risc crescut (OR = 1,638), care nu a atins semnificația statistică ($p = 0,084$).

Concluziile acestui studiu subliniază importanța geneticii în patogeneza preeclampsiei. Polimorfismul ACE G2350A poate influența activitatea enzimei ACE, afectând nivelurile de angiotensină II și bradikinină, doi mediatori-cheie ai tonusului vascular și funcției endoteliale. Genotipul AG s-a dovedit a avea un efect protector împotriva preeclampsiei, reducând riscul de dezvoltare a acestei afecțiuni. Pe de altă parte, genotipul AA ar putea contribui la creșterea riscului, deși nu în mod semnificativ din punct de vedere statistic în acest studiu.

Studiul contribuie la dezvoltarea cunoștințelor privind factorii genetici implicați în preeclampsie și subliniază importanța cercetării suplimentare pentru a explora interacțiunile complexe dintre factorii genetici și cei de mediu. Aceste informații pot îmbunătăți strategiile de prevenire și tratament pentru preeclampsie, având potențialul de a reduce semnificativ incidența și impactul acestei afecțiuni asupra sănătății materne și fetale.

Studiul 2 din această teză explorează relația dintre polimorfismul genetic rs5707, localizat în gena REN, și incidența preeclampsiei (PE) și eclampsiei (E). Cercetarea s-a concentrat pe evaluarea impactului acestei variante genetice asupra sănătății materne și neonatale și a fost realizată pe un eșantion format din 400 de diade mamă-nou-născut, recrutate de la Spitalul Clinic de Urgență „Pius Brînzeu” din Timișoara. Dintre acestea, 254 de

femei însărcinate normotensive au constituit grupul de control, în timp ce 146 de femei diagnosticate cu preeclampsie sau eclampsie au format grupul cu PE/E.

Obiectivul principal al studiului a fost de a determina dacă polimorfismul rs5707 este asociat cu un risc crescut sau redus de dezvoltare a preeclampsiei și de a analiza corelațiile acestuia cu parametrii neonatali, inclusiv scorul APGAR, greutatea la naștere și vârsta gestațională. În plus, s-a investigat influența acestui polimorfism asupra indicelui de masă corporală (IMC) al femeilor participante.

Rezultatele studiului au indicat că genotipul AA al polimorfismului rs5707 a fost semnificativ mai frecvent în grupul de control și a fost asociat cu un risc redus de preeclampsie. Aceste femei au prezentat, de asemenea, rezultate neonatale mai favorabile, incluzând scoruri APGAR mai mari, greutate la naștere mai ridicată și o vârstă gestațională mai avansată. În contrast, genotipul AC a fost mai des întâlnit în grupul cu PE/E și a fost asociat cu un risc crescut de preeclampsie, greutate redusă la naștere și o vârstă gestațională mai mică.

Analiza statistică a evidențiat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește distribuția genotipurilor rs5707. Genotipul AA a fost asociat cu un OR = 0,4812 (interval de încredere 95% CI: 0,3121–0,7418, $p = 0,0009$), sugerând un efect protector împotriva preeclampsiei. Pe de altă parte, genotipul AC a fost corelat cu un OR = 2,2603 (95% CI: 1,4396–3,5488, $p = 0,0004$), indicând un risc crescut de dezvoltare a preeclampsiei. Genotipul CC nu a arătat o asociere semnificativă cu preeclampsia, posibil din cauza numărului mic de cazuri cu acest genotip în ambele grupuri.

Rezultatele neonatale au arătat că nou-născuții din grupul de control, cu mame care prezentau genotipul AA, au avut o greutate medie la naștere de 3211 ± 403 g și o vârstă gestațională de $39,2 \pm 1,1$ săptămâni, comparativ cu 2932 ± 457 g și $37,5 \pm 1,8$ săptămâni în grupul cu preeclampsie ($p < 0.0001$). Această diferență semnificativă statistic între grupuri subliniază impactul preeclampsiei asupra dezvoltării fetale și sugerează că prezența genotipului AA poate avea un efect protector asupra creșterii fetale. În contrast, genotipul AC a fost asociat cu greutate mai mică la naștere (2853 ± 503 g) și o vârstă gestațională mai mică ($37,2 \pm 2,0$ săptămâni).

De asemenea, studiul a evidențiat faptul că IMC-ul mai mare a fost corelat cu un risc crescut de preeclampsie, în special la femeile cu genotipul AC. Acest lucru subliniază interacțiunea complexă dintre factorii genetici și cei de mediu, cum ar fi obezitatea, în influențarea riscului de preeclampsie. Deși genotipul AA oferă o oarecare protecție împotriva preeclampsiei, această protecție pare să fie diminuată la femeile cu un $IMC \geq 24$ kg/m².

Concluziile studiului sugerează că genotipul rs5707 joacă un rol important în predispoziția genetică la preeclampsie și poate influența rezultatele neonatale. Screening-ul genetic pentru acest polimorfism ar putea fi util în identificarea femeilor cu risc crescut de preeclampsie, în special în combinație cu alți factori de risc, precum IMC-ul ridicat. Aceasta ar putea permite intervenții timpurii, cum ar fi modificări ale stilului de viață și monitorizare intensivă, pentru a preveni complicațiile materne și fetale asociate cu preeclampsia.

În ciuda acestor descoperiri promițătoare, studiul prezintă câteva limitări, inclusiv designul transversal, care nu permite stabilirea unei relații cauzale directe între genotipul rs5707 și preeclampsie. De asemenea, populația studiată a fost recrutată dintr-un singur centru medical, ceea ce poate limita generalizarea rezultatelor. Studiile viitoare ar trebui să includă o populație mai diversificată și un design longitudinal pentru a valida aceste constatări și pentru a explora mai profund mecanismele biologice care leagă genotipul rs5707 de preeclampsie și rezultatele neonatale .

Studiul 3 din această teză s-a concentrat pe analiza impactului pe termen lung al preeclampsiei asupra sănătății materne și neonatale. În cadrul acestui studiu, au fost examinate atât consecințele imediate ale preeclampsiei asupra mamei și copilului, cât și riscurile pe termen lung la care aceste femei și copiii lor sunt expuși. Preeclampsia este o tulburare hipertensivă a sarcinii, care nu numai că poate afecta sănătatea femeii în timpul gestației, dar poate avea și efecte persistente pe tot parcursul vieții.

Studiul a fost realizat pe un eșantion de 235 de femei însărcinate, dintre care 98 au fost diagnosticate cu preeclampsie, iar 137 au servit drept grup de control. Datele demografice ale pacientelor au arătat că femeile cu preeclampsie au avut o vârstă medie mai înaintată, un indice de masă corporală (IMC) mai mare și un istoric familial pozitiv pentru hipertensiune arterială sau diabet. De asemenea, nivelurile educaționale și socioeconomice au fost mai scăzute în grupul cu preeclampsie, subliniind influența factorilor socio-economici asupra sănătății în timpul sarcinii.

Rezultatele materne pe termen scurt au arătat că femeile cu preeclampsie au fost mai predispuse să dezvolte complicații severe, cum ar fi sindromul HELLP, insuficiența renală acută, și hemoragia postpartum. Pe termen lung, aceste femei au prezentat un risc semnificativ mai mare de a dezvolta hipertensiune arterială cronică, boli cardiovasculare, diabet, și afecțiuni renale. Femeile cu un istoric de preeclampsie au fost, de asemenea, mai susceptibile de a dezvolta tulburări de sănătate mentală, indicând faptul că stresul și complicațiile asociate cu sarcina pot avea un impact profund și pe termen lung asupra bunăstării psihice.

În ceea ce privește rezultatele neonatale, studiul a arătat că nou-născuții din mame cu preeclampsie au fost expuși unui risc semnificativ mai mare de naștere prematură și greutate

mică la naștere. Acești copii au avut o incidență mai mare de a fi internați în secțiile de terapie intensivă neonatală imediat după naștere, sugerând că preeclampsia poate influența negativ dezvoltarea intrauterină. Pe termen lung, acești copii au fost mai predispuși să dezvolte întârzieri neuropsihologice, probleme respiratorii cronice, tulburări de comportament și dificultăți de învățare. Aceste constatări sugerează că efectele adverse ale preeclampsiei asupra fătului se extind dincolo de perioada neonatală și afectează dezvoltarea copilului pe termen lung.

Monitorizarea pe termen lung a copiilor născuți din mame cu preeclampsie este crucială pentru identificarea și intervenția precoce în cazul problemelor de dezvoltare. Intervențiile medicale timpurii, cum ar fi evaluările neuropsihologice și suportul educațional, pot ajuta la atenuarea efectelor negative ale preeclampsiei asupra sănătății copilului.

Studiul subliniază necesitatea unui management medical continuu pentru femeile care au suferit de preeclampsie în timpul sarcinii. Aceste femei trebuie monitorizate cu atenție pentru a preveni dezvoltarea complicațiilor cronice, în special a bolilor cardiovasculare și a diabetului. În plus, identificarea factorilor de risc genetici și biochimici asociați cu preeclampsia poate contribui la dezvoltarea unor strategii de prevenire mai eficiente și la optimizarea îngrijirii medicale prenatale.

În concluzie, preeclampsia nu afectează doar sănătatea pe termen scurt a mamei și copilului, ci poate avea consecințe semnificative pe termen lung, care necesită o abordare multidisciplinară și o monitorizare atentă atât a sănătății materne, cât și a celei fetale. Studiul evidențiază importanța identificării timpurii a femeilor cu risc crescut de preeclampsie și a implementării unor intervenții medicale și educaționale pentru a minimiza impactul acestei afecțiuni asupra sănătății generale a mamei și a copilului.

IV. CONCLUZII FINALE

În urma studiilor desfășurate, s-au identificat asocieri semnificative între polimorfismele genetice rs5707 și rs4343 și predispoziția la preeclampsie și complicațiile sale asociate, cum ar fi sindromul HELLP și eclampsia.

Un aspect important subliniat de concluzii este faptul că preeclampsia nu este doar o afecțiune influențată de factori de mediu, ci și de o componentă genetică puternică. Genotipul AG (rs4343) s-a dovedit a fi protector, reducând riscul de preeclampsie, în timp ce genotipul AA (rs4343) a fost asociat cu un risc crescut, dar nu semnificativ din punct de vedere statistic. Această descoperire este crucială, deoarece oferă noi direcții pentru screening-ul și prevenția preeclampsiei, deschizând calea către diagnosticarea și intervenția precoce.

În mod similar, polimorfismul rs5707 a fost corelat cu o predispoziție mai mare la preeclampsie și eclampsie, impactând atât sănătatea maternă, cât și cea neonatală. Genotipul AA s-a dovedit a fi asociat cu un risc redus de complicații severe, în timp ce genotipul AC a crescut riscul de preeclampsie și a dus la rezultate neonatale mai puțin favorabile. Aceste concluzii subliniază rolul critic al variabilelor genetice în apariția și evoluția preeclampsiei, sugerând că genetica ar putea fi un predictor util pentru evaluarea riscului.

Concluziile subliniază, de asemenea, că femeile cu un istoric de preeclampsie au un risc crescut de a dezvolta hipertensiune arterială cronică, boli cardiovasculare, diabet și alte afecțiuni cronice, ceea ce sugerează că preeclampsia are consecințe pe termen lung asupra sănătății generale a femeilor. Studiul evidențiază impactul preeclampsiei nu doar asupra sănătății materne imediate, ci și asupra sănătății fetale și neonatale, sugerând că expunerea intrauterină la preeclampsie poate avea efecte negative pe termen lung asupra dezvoltării cognitive și fizice a copilului.

Aceste contribuții sunt extrem de valoroase pentru practica medicală, deoarece sugerează că monitorizarea atentă a femeilor însărcinate, în special a celor cu factori genetici predispozanți, este esențială pentru prevenirea și gestionarea eficientă a preeclampsiei. Studiile efectuate arată că genetica joacă un rol crucial în patogeneza acestei afecțiuni, ceea ce deschide calea pentru implementarea unor strategii de diagnostic și tratament mai personalizate.

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

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT II – MICROSCOPIC MORPHOLOGY

UNIVERSITY CHAIR OF MEDICAL GENETICS

SOCOL FLAVIUS GEORGE



Ph.D. THESIS

**EVALUATION OF THE ROLE OF MATERNAL GENETIC
POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF
PREECLAMPSIA**

- A B S T R A C T -

Scientific Coordinator:

PROF. UNIV. DR. ANDREESCU NICOLETA IOANA

**Timișoara
2024**

I. INTRODUCTION

Preeclampsia is a severe pregnancy disorder that occurs in 2% to 8% of pregnant women globally. The condition is defined as hypertension and, in some cases, proteinuria during pregnancy after 20 weeks. It is a leading cause of morbidity and mortality for both the mother and fetus. Preeclampsia is currently a disease state without known cause, and it is generally believed to result from abnormal placentation that only manifests when epitopes are released during cell death at parturition.

Pregnant women with preeclampsia are predisposed to long-term complications such as chronic hypertension, cardiovascular disease, and diabetes. Preeclampsia can cause low birth weight in children and increase the risk of long-term health problems such as neuropsychological delay and learning problems.

Understanding the genetic predisposition to preeclampsia is crucial to comprehending this disorder. Critical determinants for the disease, such as polymorphisms of the ACE gene (variant G2350A) and rs5707, are significant genetic factors. This thesis delves into these genetic variants and their role in determining susceptibility to preeclampsia and other pregnancy-related complications, underscoring the importance of this research.

The findings suggest that genetic polymorphisms may play a protective role or, on the contrary, increase the risk of preeclampsia. For example, the AG genotype in the ACE gene might reduce the risk of developing preeclampsia, whereas AA genotypes might be associated with an increased risk for this entity. These data underscore the need for increased surveillance and prophylaxis for pregnancy outcomes related to future cardiometabolic disease, particularly for women at risk of preeclampsia.

Indeed, the paper highlights risk factors like pre-existing hypertension, obesity, diabetes, and smoking — conditions that have been shown to increase the odds of distinct preeclampsia. Blood pressure, diabetes, and anemia during pregnancy that may lead to complications in the pregnancy can be managed. In the present framework, insights into genetic pathways and modifiable risk factors can provide novel opportunities for continued alternate approaches to designing targeted strategies for individual prevention that benefit both expectant mothers and their neonates.

II. GENERAL SECTION

The analyzed epidemiology and risk factor data show several predisposing factors, such as older maternal age, lack of previous pregnancies (primiparity), family history of hypertension or diabetes, and higher body mass index. Besides genetic predisposition, socio-economic factors such as insufficient prenatal care or low educational level rates are among the most common causes of preeclampsia.

Preeclampsia is a multifactorial disorder thought to arise from an interaction of genetic, immunological, and environmental factors that culminate in the clinical syndrome. Placental insufficiency, linked to defects in the remodeling of spiral arteries, plays a critical role in the disease initiation, as studies have suggested. The increased release of antiangiogenic factors sFlt-1 and sEng in response to adipose tissue-induced endothelial dysfunction causes the imbalance between pro- and antiangiogenic factors, which results in maternal and fetal vascular disorders.

Clinically, preeclampsia can rapidly develop into more severe forms of the disease, including HELLP syndrome and eclampsia, if not diagnosed accurately and managed accordingly. Blood pressure and urine protein require scrutiny so that preeclampsia onset can be identified early and its severe complications effectively prevented.

A significant portion of the thesis is devoted to preeclampsia management and its prevention, highlighting the lack of effective screening strategies definitely for high-risk women. Preventive treatments are low-dose aspirin and healthy lifestyle changes like maintaining a healthy BMI and avoiding smoking.

III. SPECIAL SECTION

It is composed of the results of three studies that highlighted the importance of genetic factors in the predisposition of pregnant women to develop preeclampsia and the short- and long-term effects of this condition on maternal and fetal health.

The first study of this thesis focuses on investigating the relationship between the polymorphism of the ACE gene (G2350A variant, rs4343) and the predisposition to preeclampsia (PE). Preeclampsia is a severe pregnancy complication characterized by hypertension and organ impairment, with significant risks for maternal and fetal health. Dysregulation of the renin-angiotensin system (RAS), in which ACE plays a central role,

contributes to the pathogenesis of preeclampsia, making polymorphisms in this gene particularly interesting for genetic research.

The study design was a case-control type, including 140 pregnant women without preeclampsia (control group) and 128 pregnant women diagnosed with preeclampsia (PE group). The primary objective was to identify both groups' GG, AG, and AA genotypes and determine their associations with the risk of developing preeclampsia. Genotypes were analyzed using DNA sequencing methods to detect the presence of the rs4343 polymorphism.

The results showed a different distribution of genotypes between the two groups. The GG genotype was more frequent in the preeclampsia group (44.53%) compared to the control group (28.57%), while the AG genotype was more frequent in the control group (53.57% vs. 43.75%). The AA genotype had a lower prevalence in both groups but was slightly more frequent in the control group (17.85% vs. 11.71%).

Statistical analysis showed that the AG genotype is associated with a significantly lower risk of preeclampsia ($OR = 0.498$, $p = 0.021$), suggesting a protective effect. The AA genotype was not associated with a significantly increased risk of preeclampsia, but there was a tendency toward an increased risk ($OR = 1.638$), which did not reach statistical significance ($p = 0.084$).

The conclusions of this study emphasize the importance of genetics in the pathogenesis of preeclampsia. The ACE G2350A polymorphism may influence ACE enzyme activity, affecting angiotensin II and bradykinin levels, two key mediators of vascular tone and endothelial function. The AG genotype has been shown to protect against preeclampsia, reducing the risk of developing this condition. On the other hand, the AA genotype may contribute to an increased risk, although not statistically significant in this study.

This study contributes to developing knowledge regarding genetic factors involved in preeclampsia. It highlights the importance of further research to explore the complex interactions between genetic and environmental factors. This information could improve prevention and treatment strategies for preeclampsia, with the potential to significantly reduce the incidence and impact of this condition on maternal and fetal health.

Study 2 in this thesis explores the relationship between the rs5707 genetic polymorphism in the REN gene and the incidence of preeclampsia (PE) and eclampsia (E). The research focused on evaluating the impact of this genetic variant on maternal and neonatal health. It was conducted on 400 mother-newborn pairs recruited from the Timisoara Pius Brînzeu Emergency Clinical Hospital. Of these, 254 normotensive pregnant women formed the

control group, while 146 women diagnosed with preeclampsia or eclampsia constituted the PE/E group.

The study's main objective was to determine whether the rs5707 polymorphism is associated with an increased or decreased risk of developing preeclampsia and analyze its correlations with neonatal parameters, including APGAR scores, birth weight, and gestational age. Additionally, the study investigated the influence of this polymorphism on the body mass index (BMI) of the participating women.

The study results indicated that the AA genotype of the rs5707 polymorphism was significantly more frequent in the control group and was associated with a reduced risk of preeclampsia. These women also exhibited more favorable neonatal outcomes, including higher APGAR scores, birth weights, and advanced gestational age. In contrast, the AC genotype was more common in the PE/E group and was associated with an increased risk of preeclampsia, lower birth weights, and younger gestational age.

Statistical analysis revealed significant differences between groups regarding the distribution of rs5707 genotypes. The AA genotype was associated with an OR = 0.4812 (95% confidence interval: 0.3121–0.7418, $p = 0.0009$), suggesting a protective effect against preeclampsia. Conversely, the AC genotype was correlated with an OR = 2.2603 (95% CI: 1.4396–3.5488, $p = 0.0004$), indicating an increased risk of developing preeclampsia. The CC genotype did not show a significant association with preeclampsia, possibly due to the small number of cases with this genotype in both groups.

Neonatal outcomes showed that newborns in the control group, whose mothers had the AA genotype, had an average birth weight of 3211 ± 403 g and a gestational age of 39.2 ± 1.1 weeks, compared to 2932 ± 457 g and 37.5 ± 1.8 weeks in the preeclampsia group ($p < 0.0001$). This statistically significant difference between the groups underscores the impact of preeclampsia on fetal development. It suggests that the AA genotype may have a protective effect on fetal growth. In contrast, the AC genotype was associated with lower birth weights (2853 ± 503 g) and younger gestational age (37.2 ± 2.0 weeks).

The study also highlighted that higher BMI was correlated with an increased risk of preeclampsia, particularly in women with the AC genotype. This finding underscores the complex interaction between genetic and environmental factors, such as obesity, in influencing the risk of preeclampsia. Although the AA genotype offers some protection against preeclampsia, this protection appears to be diminished in women with a BMI ≥ 24 kg/m².

The study's conclusions suggest that the rs5707 genotype is essential in the genetic predisposition to preeclampsia and may influence neonatal outcomes. Genetic screening for

this polymorphism could help identify women at high risk for preeclampsia, particularly in combination with other risk factors, such as elevated BMI. This could allow for early interventions, such as lifestyle modifications and intensive monitoring, to prevent maternal and fetal complications associated with preeclampsia.

Despite these promising findings, the study has some limitations, including the cross-sectional design, which does not allow for establishing a direct causal relationship between the rs5707 genotype and preeclampsia. Additionally, the study population was recruited from a single medical center, which may limit the generalizability of the results. Future studies should include a more diverse population and a longitudinal design to validate these findings and further explore the biological mechanisms linking the rs5707 genotype to preeclampsia and neonatal outcomes.

Study 3 of this thesis focused on analyzing the long-term impact of preeclampsia on maternal and neonatal health. This study examined both the immediate consequences of preeclampsia on the mother and child and the long-term risks these women and their children face. Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy that not only affects a woman's health during gestation but can also have lasting effects throughout her life.

The study was conducted on a sample of 235 pregnant women, of whom 98 were diagnosed with preeclampsia, and 137 served as the control group. The demographic data of the patients showed that women with preeclampsia had an older average age, a higher body mass index (BMI), and a positive family history of hypertension or diabetes. Additionally, the educational and socioeconomic levels were lower in the preeclampsia group, highlighting the influence of socioeconomic factors on health during pregnancy.

Short-term maternal outcomes showed that women with preeclampsia were more likely to develop severe complications, such as HELLP syndrome, acute renal failure, and postpartum hemorrhage. In the long term, these women had a significantly higher risk of developing chronic hypertension, cardiovascular diseases, diabetes, and renal conditions. Women with a history of preeclampsia were also more likely to develop mental health disorders, indicating that the stress and complications associated with pregnancy can have a profound and long-lasting impact on mental well-being.

In terms of neonatal outcomes, the study showed that newborns of mothers with preeclampsia were at a significantly higher risk of preterm birth and low birth weight. These children were more likely to be admitted to neonatal intensive care units immediately after birth, suggesting that preeclampsia may negatively influence intrauterine development. In the long term, these children were more prone to developing neuropsychological delays, chronic respiratory problems, behavioral disorders, and learning difficulties. These findings suggest

that the adverse effects of preeclampsia on the fetus extend beyond the neonatal period and impact long-term child development.

Long-term monitoring of children born to mothers with preeclampsia is crucial for identifying and addressing developmental issues early. Early medical interventions, such as neuropsychological evaluations and educational support, can help mitigate the adverse effects of preeclampsia on child health.

The study emphasizes the need for continuous medical management for women who have experienced preeclampsia during pregnancy. These women should be closely monitored to prevent the development of chronic conditions, particularly cardiovascular diseases and diabetes. Additionally, identifying the genetic and biochemical risk factors associated with preeclampsia can contribute to the development of more effective prevention strategies and optimize prenatal medical care.

In conclusion, preeclampsia not only affects the short-term health of the mother and child but can also have significant long-term consequences that require a multidisciplinary approach and careful monitoring of both maternal and fetal health. The study highlights the importance of early identification of women at high risk for preeclampsia and the implementation of medical and educational interventions to minimize the impact of this condition on the overall health of the mother and child.

IV. FINAL CONCLUSIONS

The studies conducted identified significant associations between the rs5707 and rs4343 genetic polymorphisms and the predisposition to preeclampsia and its associated complications, such as HELLP syndrome and eclampsia.

An important point highlighted in the conclusions is that environmental factors and a vital genetic component influence preeclampsia. The AG genotype (rs4343) was protective, reducing the risk of preeclampsia, while the AA genotype (rs4343) was associated with an increased risk, though not statistically significant. This finding is crucial as it offers new preeclampsia screening and prevention directions, paving the way for early diagnosis and intervention.

Similarly, the rs5707 polymorphism was correlated with a higher predisposition to preeclampsia and eclampsia, impacting both maternal and neonatal health. The AA genotype was associated with a reduced risk of severe complications, while the AC genotype increased the risk of preeclampsia and led to less favorable neonatal outcomes. These conclusions

underscore the critical role of genetic variables in the onset and progression of preeclampsia, suggesting that genetics could be a valuable predictor for risk assessment.

The conclusions also emphasize that women with a history of preeclampsia are at an increased risk of developing chronic hypertension, cardiovascular diseases, diabetes, and other chronic conditions, indicating that preeclampsia has long-term consequences on women's overall health. The study highlights the impact of preeclampsia not only on immediate maternal health but also on fetal and neonatal health, suggesting that intrauterine exposure to preeclampsia may have long-term adverse effects on the child's cognitive and physical development.

These contributions are extremely valuable to medical practice. They suggest that careful monitoring of pregnant women, particularly those with genetic predispositions, is essential for the effective prevention and management of preeclampsia. The studies show that genetics plays a crucial role in the pathogenesis of this condition, opening the door to more personalized diagnostic and treatment strategies.