

I.O.S.U.D. - Universitatea de Vest "Vasile Goldiș" din Arad
ȘCOALA DOCTORALĂ MULTIDISCIPLINARĂ

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT



UNIVERSITATEA DE VEST
"VASILE GOLDIȘ"
din ARAD

Arad, 2026

TEZA DE DOCTORAT
**TETRANECTINA ȘI PARAOXONAZA, noi
biomarkeri în diagnosticul precoce al
insuficienței cardiace**

Doctorand: **Hornea I. (Vulciu) Paula Alexandra**

Conducător de doctorat: **Prof. Univ. Dr. Maria Pușchiță**



UNIVERSITATEA DE VEST
"VASILE GOLDIȘ"
din ARAD

PhD THESIS

**TETRANECTIN AND PARAOXONASE, new
biomarkers in the early diagnosis of heart
failure**

PhD Student: **Hornea I. (Vulciu) Paula Alexandra**

Scientific supervisor: **Prof. Univ. Dr. Maria Pușchiță**



UNIVERSITATEA DE VEST
"VASILE GOLDIȘ"
din ARAD

CUPRINS

1. Introducere și motivația cercetării
2. Stadiul actual al cunoașterii
 - 2.1. Insuficiența cardiacă: definiție, clasificare și impact
 - 2.2. Fiziopatologie și remodelare cardiovasculară
 - 2.3. Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace
 - 2.4. Biomarkerii în insuficiența cardiacă
 - 2.5. Tetranectina și paraoxonaza-1
3. Scopul, ipotezele și obiectivele tezei
4. Contribuția personală și metodologia generală
 - 4.1. Studiul 1 – analiză transversală TETRA/PON1
 - 4.2. Studiul 2 – cohortă prospectivă în IC cu FEVS >45%
 - 4.3. Studiul 3 – sinteza sistematică a dovezilor
 - 4.4. Studiul 4 – axa fibroză–stres oxidativ
5. Rezultate integrate și discuții
6. Originalitatea și contribuțiile personale
7. Concluzii generale și perspective
8. Bibliografie

1. INTRODUCERE ȘI MOTIVAȚIA CERCETĂRII

Teza de doctorat intitulată „Tetranectina și paraoxonaza, noi biomarkeri în diagnosticul precoce al insuficienței cardiace” abordează o problemă importantă a cardiologiei contemporane: identificarea unor biomarkeri capabili să surprindă procese biologice care nu sunt reflectate complet de markerii hemodinamici convenționali. Insuficiența cardiacă este un sindrom clinic complex, rezultat din interacțiunea disfuncției cardiace cu mecanisme neurohormonale, inflamatorii, oxidative și fibrotice.

Diagnosticul actual integrează simptomele și semnele clinice cu electrocardiografia, ecocardiografia și biomarkerii serici. BNP și NT-proBNP rămân instrumente esențiale, însă interpretarea lor poate fi dificilă în anumite contexte, inclusiv în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată, obezitate sau boală renală. De aceea, interesul cercetării s-a extins către biomarkeri care reflectă remodelarea extracelulară, fibroza, inflamația și stresul oxidativ. Tetranectina este o proteină asociată cu plasminogenul, matricea extracelulară și procesele de remodelare tisulară. Paraoxonaza-1 este o enzimă asociată HDL, cu rol antioxidant și de protecție vasculară. Teza explorează ipoteza că acești doi biomarkeri pot furniza informații complementare: TETRA despre componenta structurală/fibrotică, iar PON1 despre componenta metabolică și oxidativ-inflamatorie.

Cercetarea este structurată în patru studii complementare: două cercetări clinice originale, o revizuire sistematică și un review narativ. Împreună, acestea urmăresc să conecteze observațiile clinice și ecocardiografice cu mecanismele moleculare și cu literatura internațională.

2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

2.1. Insuficiența cardiacă: definiție, clasificare și impact

Insuficiența cardiacă poate fi clasificată după fracția de ejeție în HFrEF, HFmrEF și HFpEF. Clasificarea după FEVS este completată de stadializarea ACC/AHA și de clasificarea funcțională NYHA. Utilizarea concomitentă a acestor sisteme permite descrierea fenotipului, severității și progresiei bolii.

HFrEF este caracterizată prin reducerea FEVS, în timp ce HFpEF se poate manifesta cu FEVS păstrată în prezența unei disfuncții diastolice importante. HFmrEF reprezintă o categorie intermediară, cu caracteristici care se suprapun parțial cu cele ale HFrEF și HFpEF.

Heterogenitatea acestor fenotipuri constituie una dintre dificultățile majore ale diagnosticului și stratificării riscului.

IC are un impact clinic și economic major, fiind asociată cu mortalitate crescută, spitalizări repetate și afectarea calității vieții. Îmbătrânirea populației și supraviețuirea mai bună după evenimente cardiovasculare acute contribuie la creșterea prevalenței.

2.2. Fiziopatologie și remodelare cardiovasculară

Progresia IC implică activarea sistemului nervos simpatic și a sistemului renină–angiotensină–aldosteron, retenție hidrosalină, creșterea post-sarcinii și remodelare ventriculară. Inițial compensatorii, aceste mecanisme devin maladaptive și contribuie la deteriorarea funcției cardiace.

Remodelarea ventriculară presupune modificări ale geometriei cardiace și ale matricei extracelulare. Fibroza interstițială crește rigiditatea miocardică și afectează relaxarea ventriculară. În paralel, inflamația și stresul oxidativ favorizează disfuncția mitocondrială, apoptoza cardiomiocitelor și alterarea funcției endoteliale.

2.3. Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace

Diagnosticul se bazează pe integrarea anamnezei, examenului clinic, ECG, biomarkerilor și ecocardiografiei. Ecocardiografia permite evaluarea FEVS, funcției diastolice și remodelării.

Parametri precum GLS și LAS pot identifica afectări funcționale subtile.

Tratamentul este multimodal. În HFrEF, terapia modernă include inhibitori ai sistemului renină–angiotensină/neprilizină, beta-blocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi și inhibitori SGLT2. În HFpEF și HFmrEF, controlul comorbidităților și identificarea fenotipului biologic

sunt deosebit de importante.

2.4. Biomarkerii în insuficiența cardiacă

BNP și NT-proBNP sunt biomarkerii consacrați ai stresului hemodinamic. Troponinele indică leziunea miocardică, în timp ce sST2, galectina-3 și GDF-15 oferă informații despre stres mecanic, inflamație și fibroză. Totuși, fiecare marker surprinde doar o parte a complexității bolii.

2.5. Tetranectina și paraoxonaza-1

Tetranectina, codificată de CLEC3B, participă la interacțiunile cu plasminogenul și matricea extracelulară. Dovezile analizate în teză indică asocieri între nivelurile circulante ale TETRA și severitatea sau prognosticul unor fenotipuri cardiovasculare.

PON1 este o hidrolază asociată HDL, cu activități de paraoxonază, arilesterază și lactonază. Funcția sa fiziologică este strâns legată de protecția împotriva lipidelor oxidate și de menținerea homeostaziei vasculare. Activitatea PON1 poate fi influențată de diabet, boală renală, funcția hepatică, compoziția HDL și polimorfisme genetice.

3. SCOPUL, IPOTEZELE ȘI OBIECTIVELE TEZEI

Scopul general al tezei a fost evaluarea potențialului tetranectinei și paraoxonazei-1 ca biomarkeri noi și complementari în diagnosticul, stadializarea și prognosticul insuficienței cardiace.

Ipoteze

- TETRA și PON1 scad odată cu agravarea insuficienței cardiace.
- Relația TETRA–PON1 poate fi prezentă la indivizii fără IC și se poate pierde în boală.
- Nivelurile mai mari ale biomarkerilor se asociază cu o funcție cardiacă mai bună.
- Nivelurile scăzute se asociază cu disfuncția diastolică.
- TETRA și PON1 pot aduce informație incrementală față de biomarkerii convenționali.

Obiective

1. Determinarea nivelurilor serice de TETRA și PON1 în funcție de severitatea IC.
2. Evaluarea corelației dintre TETRA și PON1.
3. Analiza relației biomarkerilor cu LVEF, GLS, LAS și parametrii diastolici.
4. Evaluarea valorii prognostice a TETRA la pacienții cu FEVS >45%.
5. Sinteza dovezilor internaționale privind TETRA.
6. Integrarea TETRA și PON1 într-un model conceptual fibroză–stres oxidativ.

4. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ ȘI METODOLOGIA GENERALĂ

Partea specială este construită în jurul a patru studii. Primele două reprezintă cercetări clinice originale, al treilea sintetizează sistematic literatura, iar al patrulea oferă o interpretare integrativă a TETRA și PON1.

4.1. Studiul 1 – analiză transversală TETRA/PON1

Studiul transversal a inclus 87 de pacienți recrutați în perioada ianuarie–august 2024 la Centrul Medical „Sf. Luca al Crimeei” din Arad. Grupurile au fost Control (n=20), NYHA I (n=30) și NYHA II–IV (n=37). Au fost analizate date clinice, ecocardiografice, TETRA și PON1.

TETRA a fost determinată prin ELISA, iar PON1 prin test colorimetric de activitate.

Ecocardiografia a inclus LVEF, GLS, LAS și parametri ai funcției diastolice. Analizele statistice au inclus Kruskal–Wallis, Mann–Whitney, corelații și regresii multivariate.

4.2. Studiul 2 – cohortă prospectivă în IC cu FEVS >45%

Studiul prospectiv a inclus 116 pacienți cu IC și FEVS $\geq 45\%$, recrutați între ianuarie 2023 și martie 2024 și urmăriți până la 12 luni. Cohorta a cuprins 83 pacienți cu HFpEF și 33 cu FEVS 45–49,9%. Grupurile au fost NYHA I (n=48), NYHA II (n=37) și NYHA III–IV (n=31).

Au fost evaluate TETRA, NT-proBNP, LVEF, GLS, LAS, E/A, E/e' și LAVI. Mortalitatea prin orice cauză a constituit endpointul prognostic. Au fost utilizate teste de comparație, corelații Spearman și modele Cox.

4.3. Studiul 3 – sinteza sistematică

Revizuirea sistematică a urmat PRISMA 2020 și a fost înregistrată în PROSPERO. Căutarea a utilizat PubMed, Scopus și Google Scholar. Au fost incluse studii clinice, proteomice și mecanistice relevante pentru rolul TETRA în IC, infarct miocardic, boală coronariană și alte contexte cardiovasculare.

4.4. Studiul 4 – axa fibroză–stres oxidativ

Review-ul narativ a integrat literatura despre TETRA și PON1 într-un model conceptual.

TETRA este poziționată predominant ca marker structural, asociat turnover-ului ECM și remodelării, iar PON1 ca marker funcțional/metabolic, asociat stresului oxidativ și protecției endoteliale.

5. REZULTATE INTEGRATE ȘI DISCUȚII

5.1. Rezultatele studiului transversal

În studiul 1, TETRA și PON1 au prezentat un declin progresiv. TETRA a fost $17,92 \pm 7,97$ mg/L în Control, $5,34 \pm 1,64$ mg/L în NYHA I și $2,70 \pm 1,04$ mg/L în NYHA II–IV. PON1 a fost $57,37 \pm 19,15$ U/L, $12,47 \pm 4,21$ U/L și $7,16 \pm 1,98$ U/L în aceleași grupuri.

Diferențele au avut dimensiuni mari ale efectului. Pentru TETRA, Cohen d a fost 2,43, 3,19 și 1,96 în comparațiile perechi. Pentru PON1, valorile au fost 3,59, 4,42 și 1,67. Aceste rezultate susțin existența unui gradient biologic asociat severității.

Corelația TETRA–PON1 a fost semnificativă în grupul Control ($\rho=0,671$; $p=0,001$), dar nu în grupurile cu IC. Analizele de regresie au arătat asocieri între TETRA, LVEF și disfuncția diastolică, iar PON1 s-a asociat cu GLS, LVEF și disfuncția diastolică.

Regresia logistică ordinală a identificat TETRA și PON1 drept predictorii independenți ai severității IC după ajustarea pentru vârstă, sex, diabet și LVEF. Modelul a fost semnificativ statistic și a explicat o proporție importantă din variația severității.

5.2. Rezultatele studiului prospectiv

În cohorta cu FEVS >45%, TETRA a scăzut de la 48,9 ng/mL în NYHA I la 33,2 ng/mL în NYHA II și 27,6 ng/mL în NYHA III–IV. Diferențele au fost semnificative statistic ($H=62,847$; $p<0,001$).

TETRA s-a corelat negativ cu NT-proBNP ($\rho=-0,66$), E/e' ($\rho=-0,58$) și LAVI ($\rho=-0,52$), și pozitiv cu LAS ($\rho=0,55$), GLS ($\rho=0,48$) și LVEF ($\rho=0,45$). Rezultatele susțin asocierea biomarkerului cu severitatea disfuncției diastolice și cu afectarea funcției cardiace.

În 12 luni au fost înregistrate 9 decese. Mortalitatea a fost 2,1% în NYHA I, 5,4% în NYHA II și 19,4% în NYHA III–IV. Pentru fiecare scădere cu 10 ng/mL a TETRA, HR univariat a fost 1,38 (IC95% 1,06–1,81; $p=0,045$). După ajustare pentru vârstă și NT-proBNP, HR a fost 1,22 (IC95% 0,94–1,86; $p=0,112$), ceea ce impune interpretarea exploratorie a rezultatului.

5.3. Dovezile din revizuirea sistematică

Revizuirea sistematică a evidențiat un semnal consistent al valorii prognostice a TETRA.

Cohorte mari au asociat nivelurile mai ridicate de TETRA cu risc mai mic de IC incidentă, mortalitate și deces cardiovascular. În HFpEF, nivelurile mai mari au fost asociate cu risc mai mic de spitalizare și deces cardiovascular.

McDonald et al. au raportat o acuratețe diagnostică ridicată a TETRA în IC, cu AUC 0,97 față de 0,84 pentru BNP, precum și corelații cu markeri ai fibrozei și colagenul tisular. Aceste rezultate susțin o legătură între TETRA și remodelarea extracelulară.

Literatura nu este însă uniformă. Unele cohorte mici nu au evidențiat modificări semnificative, în special în HFpEF izolată. Heterogenitatea fenotipică, diferențele metodologice și dimensiunea eșantioanelor reprezintă explicații posibile.

5.4. Integrarea TETRA–PON1

Rezultatele sugerează că TETRA și PON1 surprind componente biologice diferite ale IC.

TETRA se leagă conceptual de remodelarea ECM și fibroză, iar PON1 de stresul oxidativ și protecția vasculară. Integrarea lor într-un panel ar putea completa informația oferită de NT-proBNP, dar această ipoteză necesită validare prospectivă.

6. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE PERSONALE

- Evaluarea concomitentă a TETRA și PON1 în relație cu severitatea insuficienței cardiace într-o populație românească.
- Corelarea biomarkerilor cu LVEF, GLS, LAS și parametrii funcției diastolice.
- Explorarea prospectivă a tetranectinei la pacienți cu IC și FEVS >45%.
- Evaluarea mortalității la 12 luni în raport cu nivelurile de TETRA.
- Realizarea unei sinteze sistematice a dovezilor privind TETRA în bolile cardiovasculare.
- Elaborarea modelului conceptual al axei fibroză–stres oxidativ.
- Poziționarea TETRA și PON1 ca biomarkeri adjuvanți, nu ca înlocuitori ai NT-proBNP și ai evaluării ecocardiografice.

Contribuția originală a tezei constă în caracterul său translational: observațiile moleculare sunt corelate cu date clinice și ecocardiografice și apoi integrate cu literatura internațională. Această abordare permite formularea unor ipoteze testabile privind utilizarea viitoare a biomarkerilor în fenotiparea insuficienței cardiace.

7. CONCLUZII GENERALE ȘI PERSPECTIVE

7. Insuficiența cardiacă este o afecțiune heterogenă în care procesele hemodinamice, neurohormonale, inflamatorii, oxidative și fibrotice se intercondiționează.
8. TETRA și PON1 reprezintă biomarkeri emergenți cu potențial complementar față de markerii convenționali.
9. În studiul transversal, TETRA și PON1 au scăzut progresiv odată cu severitatea IC și au fost asociate cu parametri ecocardiografici relevanți.
10. Relația TETRA–PON1 observată la subiecții fără IC s-a pierdut în grupurile cu insuficiență cardiacă.
11. În cohorta cu FEVS >45%, TETRA a scăzut progresiv pe clasele NYHA și s-a corelat cu NT-proBNP și indicii disfuncției diastolice.
12. TETRA s-a asociat cu mortalitatea în analiza univariată, dar asocierea nu a rămas semnificativă după ajustarea pentru vârstă și NT-proBNP.
13. Revizuirea sistematică susține asocierea nivelurilor mai mari de TETRA cu risc mai mic de IC și evenimente cardiovasculare în mai multe cohorte.
14. PON1 oferă informații despre stresul oxidativ și funcția endotelială, dar interpretarea sa trebuie făcută în contextul comorbidităților și al metodologiei de determinare.
15. Modelul fibroză–stres oxidativ oferă o justificare biologică pentru evaluarea combinată TETRA–PON1.
16. Validarea clinică necesită cohorte multicentrice mai mari, standardizarea testelor, valori prag validate, determinări seriate și evaluarea valorii incrementale față de NT-proBNP, troponine, ST2 și galectina-3.

Perspective de cercetare

Direcțiile viitoare includ studii prospective multicentrice, stratificate după fracția de ejeție, cu recoltări seriate și endpointuri clinice predefinite. Trebuie evaluată influența funcției renale și hepatice, diabetului, obezității, tratamentelor și variabilității genetice asupra biomarkerilor. De asemenea, este necesară testarea unor modele multi-marker care să determine dacă TETRA și PON1 adaugă valoare predictivă reală peste biomarkerii consacrați.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44:3627–3639.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2022;145:e895–e1032.
3. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:352–380.
4. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1342–1356.
5. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277–314.
6. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263–271.
7. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:824–839.
8. Ho et al. Protein biomarkers and incident heart failure/cardiovascular outcomes. 2018.
9. McDonald et al. Tetranectin in heart failure: diagnostic and mechanistic associations with fibrosis. 2020.
10. Kopeva et al. Tetranectin and anthracycline-related cardiac dysfunction. 2023.
11. Patel-Murray et al. Tetranectin and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. 2024.
12. Shah et al. Proteomic associations of tetranectin with heart failure and cardiovascular outcomes. 2024.
13. Vulciu PA, Pilat L, Mot MD, Dascau V, Popa CD, Varga NI, Puschita M. Tetranectin and Paraoxonase 1 in Patients with Varying Stages of Heart Failure: A Cross-Sectional Analysis. *Clinics and Practice*. 2025;15(5):86.
14. Vulciu PA, Pilat L, Varga NI, Dascau V, Popa C, Mot MD, et al. Tetranectin as a Potential Biomarker in Heart Failure with Ejection Fraction >45%: A Prospective Cohort Study. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2025;63(3):251–262.

15. Vulciu PA, Pilat L, Mot MD, Barata PI, et al. Diagnostic and Prognostic Potential of Tetranectin in Heart Failure and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. Medical Sciences. 2025;13(4):206.
16. Vulciu PA, Valea NC, Zdremtan D, et al. Tetranectin and Paraoxonase-1 as Markers of Heart Failure. Medicina. 2026;62(2):284.