



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR
BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VIII - NEUROȘTIINȚE

BENGA FLOAREA-ADRIANA

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

**CORELAȚII CLINICE, FARMACOGENETICE,
NEUROIMAGISTICE ȘI IMPLEMENTAREA
TERAPIILOR PERSONALIZATE ÎN TULBURĂRILE
PSIHOTICE LA COPIL ȘI ADOLESCENT**

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. NUSSBAUM LAURA-ALEXANDRA

**Timișoara
2025**



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

I. MOTIVAREA CERCETĂRII

Tulburările psihotice la copil și adolescent reprezintă o problemă de sănătate publică majoră, cu implicații asupra calității vieții, dezvoltării personale și integrării sociale. Apariția psihozelor în rândul copiilor și adolescenților are consecințe grave pe termen lung asupra dezvoltării cognitive, emoționale și sociale, afectând adaptarea școlară, integrarea familială și perspectivele profesionale ulterioare. Cu toate acestea, diagnosticul și tratamentul tulburărilor psihotice în populația pediatrică rămâne o provocare majoră, determinată de particularitățile de vârstă, de etapele neurodezvoltării și de variabilitatea manifestărilor clinice.

Diagnosticul precoce și intervențiile personalizate bazate pe profilul genetic, markerii biologici și neuroimagică sunt esențiale pentru prevenirea complicațiilor pe termen lung, pentru a limita impactul negativ al simptomelor asupra parcursului dezvoltării și pentru un efect terapeutic rapid. Gestionarea psihozelor la copil și adolescent, impune o abordare multidisciplinară, care să integreze evaluări clinice, neurobiologice și farmacogenetice.

Răspunsul terapeutic la medicația antipsihotică prezintă o variabilitate considerabilă, determinată de factori genetici și fiziologici, ceea ce susține necesitatea integrării farmacogeneticii în medicina personalizată. Această strategie permite adaptarea tratamentelor în funcție de profilul genetic individual, optimizând eficiența terapeutică și reducând riscul reacțiilor adverse.

Antipsihoticele tipice și atipice se diferențiază prin mecanismul de acțiune și profilul de siguranță, iar testarea farmacogenetică oferă posibilitatea de a ajusta doza și de a selecta tratamentele potrivite pentru fiecare pacient. În acest sens, enzima citocromului P450 2D6 (CYP2D6) are un rol important în metabolizarea antipsihoticelor, iar polimorfismele genei CYP2D6 influențează atât eficacitatea, cât și tolerabilitatea tratamentului.



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

Prin implementarea farmacogeneticii în gestionarea psihozelor la copii și adolescenți se creează premisele personalizării terapiei antipsihotice, reducând frecvența reacțiilor adverse și îmbunătățind calitatea vieții acestor pacienți. În acest context, asocierea farmacogeneticii cu monitorizarea markerilor biologici și a investigațiilor neuroimagistice deschide noi perspective pentru practica clinică, oferind medicilor posibilitatea de a formula decizii terapeutice adaptate fiecărui caz în parte.

Studiul realizat de către Ddr. Benga Floarea-Adriana abordează această problemă dintr-o perspectivă clinică și farmacogenetică integrativă.

Nu în ultimul rând, alegerea acestei teme a fost determinată și de interesul personal al doctorandei pentru psihoze și dorința de a contribui la dezvoltarea medicinei personalizate în psihiatrie.

II. STRUCTURA TEZEI

Teza de doctorat realizată de Ddr. Benga Floarea Adriana este rezultatul unei activități de cercetare riguroase desfășurate pe parcursul anilor.

Scopul studiului a fost investigarea relațiilor dintre parametrii clinici, biologici, farmacogenetici și neuroimagistici la copii și adolescenți cu psihoze, urmărind implementarea unui tratament antipsihotic personalizat, adaptat profilului genetic al pacientului. Cercetarea a comparat evoluția pacienților tratați în funcție de testarea farmacogenetică cu a celor tratați conform practicii clinice uzuale, fără testare prealabilă.

Obiectivul general a constat în evaluarea relevanței genotipării CYP2D6 în optimizarea eficacității tratamentului antipsihotic și în influențarea evoluției clinice a pacienților.



Teza este structurată în două părți principale:

1. **Partea generală**, prezintă date din literatura de specialitate privind tulburările psihotice la copil și adolescent, descriind evoluția conceptuală și clinică a acestor afecțiuni. Sunt expuse pe scurt reperele istorice, cu accent pe progresul înregistrat în ultimele decenii datorită dezvoltărilor din genetică, neuroimagistică și farmacologie.

Sunt detaliate aspectele clinice particulare ale psihozelor în populația pediatrică, dificultățile de diagnostic, simptomatologia specifică, precum și impactul asupra funcționării globale. Epidemiologia evidențiază o prevalență redusă, cu debut frecvent în adolescență și un risc crescut la cei cu antecedente familiale.

Etiopatogenia este prezentată ca multifactorială, implicând factori genetici, biologici, de mediu și psihosociali, cu rol central al disfuncțiilor în neurotransmisia dopaminergică și glutamatergică. Evaluarea psihozelor se realizează prin instrumente validate, precum PANSS, CGI-S, CGI-I și GAF. Sunt analizate intervențiile terapeutice actuale, farmacologice și psihosociale, subliniind importanța unei abordări integrate, adaptate fiecărui caz. Este prezentat rolul farmacogeneticii în personalizarea tratamentului, corelând profilul genetic al pacientului cu răspunsul terapeutic și riscul de reacții adverse, cu accent pe implicarea polimorfismelor CYP2D6 în metabolizarea antipsihoticelor.

În final, se evidențiază importanța integrării farmacogeneticii, markerilor biologici și neuroimagisticii pentru optimizarea terapiei antipsihotice la copii și adolescenți, într-o viziune personalizată, multidimensională.

2. **Partea specială** a tezei a avut ca scop investigarea corelațiilor clinico-biologice, farmacogenetice și neuroimagistice la copii și adolescenți diagnosticați cu schizofrenie, urmărind implementarea unui tratament antipsihotic personalizat în funcție de profilul genetic CYP2D6.

Studiul prospectiv, observațional, a inclus 63 de pacienți, monitorizați timp de 18 luni prin evaluări clinice, biochimice, farmacogenetice și neuroimagistice.



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: cu și fără testare farmacogenetică, fiind utilizate antipsihotice atipice (Risperidonă, Aripiprazol, Olanzapină, Quetiapină). Testarea farmacogenetică a evidențiat două categorii: metabolizatori extensivi și intermediari. Evaluările au fost realizate prin scale clinice standardizate (PANSS, CGI, GAF, UKU etc.).

Rezultatele au arătat o reducere semnificativă a severității simptomelor și o îmbunătățire a funcționării globale în toate grupele, cu diferențe semnificative în funcție de genotip, în special în cazul Olanzapinei și Aripiprazolului. Parametrii metabolici și hormonalți au înregistrat variații, subliniind importanța monitorizării atente. Testarea farmacogenetică a influențat alegerea ulterioară a tratamentului, demonstrând utilitatea sa în optimizarea intervențiilor.

Concluziile studiului susținând necesitatea personalizării terapiei antipsihotice pediatrice, integrarea farmacogeneticii, monitorizarea biochimică și abordările multidisciplinare în practica clinică, pentru creșterea eficienței și siguranței tratamentului.

III. CONTRIBUȚII ȘTIINȚIFICE ESENȚIALE. CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Studiul a demonstrat importanța strategiilor personalizate în tratamentul psihozelor la copii și adolescenți, prin integrarea testării farmacogenetice și a biomarkerilor în practica clinică. A evidențiat faptul că, profilarea genetică CYP2D6 influențează semnificativ evoluția pacienților, grupul de metabolizatori extensivi prezentând cele mai bune rezultate clinice.
2. Au fost înregistrate corelații puternice între severitatea simptomelor și funcționarea globală, reflectate de scorurile PANSS, CGI și GAF, susținând utilizarea acestor instrumente în monitorizarea tratamentului.



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

3. Cercetarea a subliniat necesitatea monitorizării biochimice periodice, în special a GPT, glicemiei și insulinei, pentru prevenirea disfuncțiilor metabolice la pacienții tratați cu antipsihotice.
4. Au fost evidențiate diferențe de răspuns la tratament în funcție de genotip, în special pentru Aripiprazol, indicând rolul farmacogeneticii în ghidarea deciziilor terapeutice.
5. Studiul a confirmat impactul mediului familial și al factorilor psihosociali asupra prognosticului, recomandând intervenții complementare adaptate contextului pacientului.
6. S-a observat că variațiile de greutate nu sunt influențate de profilul farmacogenetic, ci de medicație și de factorii comportamentali, ceea ce impune management nutrițional și al stilului de viață.

Această cercetare furnizează o bază de date utilă pentru viitoare studii asupra medicinei personalizate în psihiatria pediatrică, fiind propus un model de abordare integrativă în tratamentul psihozelor la vârste mici, combinând testarea genetică, monitorizarea biochimică și intervențiile psihosociale.

Studiul demonstrează potențialul medicinei personalizate de a îmbunătăți semnificativ calitatea vieții copiilor și adolescenților cu tulburări psihotice.

LISTA DE LUCRĂRI CARE FAC PARTE INTEGRATĂ DIN TEZA DE DOCTORAT

1. **Adriana Cojocaru**, Adina Braha, Cătălina Mihaela Anastasescu, Roxana Folescu, Meda-Ada Bugi, Maria Puiu, Carmen Lacramioara, Zamfir, Lavinia Hoge, Codrina Mihaela Levai, Felix Bratosin, Alexandra Ioana Danila, Laura Nussbaum, „*A Systematic Review of Resilience in At-Risk Youth for Psychotic Disorders: An Analysis of Protective and Risk Factors from Recent Literature*” Behav Sci (Basel). 2024;14(10):898. Published 2024 Oct 3. <https://doi.org/10.3390/bs14100898>, FI - 2,5.



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

2. **Adriana Cojocaru**, Adina Braha, Roxana Jeleriu, Nicoleta Ioana Andreescu, Maria Puiu, Luminița Ageu, Roxana Folescu, „*The Implications of Cytochrome P450 2D6/CYP2D6 Polymorphism in the Therapeutic Response of Atypical Antipsychotics in Adolescents with Psychosis-A Prospective Study*”. Biomedicines. 2024;12(3):494. Published 2024 Feb 22. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030494>, **FI - 4,7**.
3. **Adriana Cojocaru**, Lavinia Maria Hoge, Vladimir Poroș, Mihaela Adriana Simu, Virgil Radu Enătescu, Roxana Jeleriu, Nicoleta Ioana Andreescu, Maria Puiu, Bogdan Gheorghe Hoge, Mirela Grigoras, Roxana Folescu, Carmen Lăcrămioara Zamfir, Ileana Enătescu, Laura Alexandra Nussbaum, „*Effectiveness of Psychostimulant and Non-Psychostimulant Drug Therapy in the Attention Deficit Hyperactivity Disorder*”, Appl. Sci. 2021, 11, 502. <https://doi.org/10.3390/app11020502>, **FI - 2,679**.
4. **Adriana Cojocaru**, Luminița Ageu, Andreea Bumbar, Jennifer Josan, Georgiana Scurtu, Laura Nussbaum, „*The modern pharmacological therapeutic approach of the patient with schizophrenia, correlated with pharmacogenetic testing*”, Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, ISSN:2068-8040, 2023, vol. 29, nr. 1, indexed BDI: Index Copernicus Publish Panel, EBSCO Pub Med. <https://snpcar.ro/en/numarul-1-vol-29-2023/>
5. **Adriana Cojocaru**, Raluca Semian, Andreea Pelea, Simina Hîntiu, Luminița Ageu, Laura Nussbaum, „*Etiopathogenesis of psychotic disorders in children and adolescents*”, Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry, ISSN: 2068-8040, 2022, vol. 28, nr.1, indexed BDI: Index Copernicus Publish Panel, EBSCO Pub Med. <https://snpcar.ro/en/numarul-1-vol-28-2022/>

IV. PARTICIPĂRI CONGRESE ȘI CONFERINȚE

1. *Factori de risc și reziliența la copiii cu înalt grad de risc pentru tulburările psihotice*, **Adriana Cojocaru**, Jennifer Josan, Raluca Semian, Alexandra Șerban, Luminița Ageu, Laura Nussbaum, A XIX-a Conferință Națională de Sănătate Mintală a Copilului și Adolescentului, 11-13 aprilie 2024, Sibiu
2. *Sindrom neuroleptic malign versus distonie acută – prezentare de caz*, **Adriana Cojocaru**, Paula Heljoni, Luminița Ageu, Liliana Nussbaum, Laura Nussbaum, Al XXIII-lea Congres al Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România, A 45-a Conferință Națională de Neurologie, Psihiatrie și Profesii asociate a Copilului și Adolescentului cu participare internațională, 21-23 septembrie 2023, Iași.
3. *Intervenție terapeutică în tulburările psihotice la copil și adolescent*, Nussbaum Laura, Șerban Alexandra, **Cojocaru Adriana**, Curs Precongres, Al XXIII-lea Congres al Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România, A 45-a Conferință Națională de Neurologie, Psihiatrie și Profesii asociate a Copilului și Adolescentului cu participare internațională, 21-23 septembrie 2023, Iași.



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

4. *Tratamentul farmacologic și nonfarmacologic al tulburărilor psihotice la copil și adolescent*, Laura Nussbaum, **Adriana Cojocaru**, Al XXII-lea Congres al Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din Romania, A 44-a Conferință Națională de Neurologie, Psihiatrie și Profesii asociate a Copilului și Adolescentului cu participare internațională, 21-24 septembrie 2022, online.
5. *Diagnosticul diferențial și comorbiditățile în tulburările psihotice la copil și adolescent*, **Adriana Cojocaru**, Laura Nussbaum, Al XXII-lea Congres al Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din Romania, A 44-a Conferință Națională de Neurologie, Psihiatrie și Profesii asociate a Copilului și Adolescentului cu participare internațională, 21-24 septembrie 2022, online.
6. *Tulburările bipolare la copil și adolescent*, Laura Nussbaum, **Adriana Cojocaru**, Al XXI-lea Congres al Societății de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din Romania, A 43-a Conferință Națională de Neurologie, Psihiatrie și Profesii asociate a Copilului și Adolescentului cu participare internațională, 22-25 septembrie 2021, online.

V. CONCLUZII. APRECIERI

Teza de doctorat realizată de Dr. Benga Floarea-Adriana reprezintă o cercetare de actualitate și deosebit de relevantă pentru domeniul psihiatriei pediatrice, prin abordarea integrativă a psihozelor la copil și adolescent din perspectivă clinică, farmacogenetică, neurobiologică și neuroimagică.

Lucrarea impresionează prin rigoare metodologică, consistență științifică și aplicabilitate clinică, aducând o contribuție valoroasă la înțelegerea factorilor care influențează răspunsul la tratamentul antipsihotic în populația pediatrică.

Datele obținute confirmă impactul profilului farmacogenetic CYP2D6 asupra eficacității și tolerabilității terapiei antipsihotice, demonstrând că integrarea testării genetice în practica clinică permite optimizarea schemelor terapeutice și reducerea reacțiilor adverse. De asemenea, corelarea riguroasă între scorurile clinice (PANSS, CGI, GAF), parametrii metabolici și statusul farmacogenetic conferă tezei un caracter inovator și aplicativ.

Rezultatele evidențiază nu doar importanța personalizării tratamentului farmacologic, ci și necesitatea integrării intervențiilor psihosociale și a monitorizării multidimensionale în gestionarea psihozelor la vârste mici.



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

Abordarea complexă propusă de autoare, precum și calitatea analizei statistice și a interpretării datelor, consolidează caracterul științific solid al lucrării.

Consider că această teză oferă o bază importantă pentru extinderea cercetării în domeniul medicinei personalizate în psihiatria pediatrică și poate contribui semnificativ la îmbunătățirea strategiilor terapeutice actuale.

Activitatea științifică desfășurată de doctorandă pe parcursul elaborării tezei se remarcă prin seriozitate, implicare și capacitate de sinteză, recomandând-o pentru continuarea activității academice și de cercetare în domeniu.

Teza este una de certă valoare științifică, originalitate și relevanță practică, fiind realizată la un standard academic ridicat.

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC

Prof. Univ. Dr. NUSSBAUM LAURA-ALEXANDRA

Universitatea De Medicină Și Farmacie „Victor Babeș” Din Timișoara

Facultatea De Medicină

Departamentul Departamentul VIII - Neuroștiințe

Catedra Universitară Pedopsihiatrie

Semnătură

STUDENT DOCTORAND

Drd. BENGĂ FLOAREA-ADRIANA

Universitatea De Medicină Și Farmacie „Victor Babeș” Din Timișoara

Facultatea De Medicină

Semnătură

