

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

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

MARIANA BONDRESCU



TEZĂ DE DOCTORAT

**STUDIU FARMACOGENETIC PENTRU PERSONALIZAREA
TERAPIEI LA PACIENȚII CU PSIHOZE**

- REZUMAT -

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. NICOLETA IOANA ANDREESCU

**Timișoara
2025**

I. INTRODUCERE

Tulburările din spectrul schizofreniei (TSS) cuprind un grup complex și variat de afecțiuni psihiatrice care influențează profund cogniția, reglarea emoțională și comportamentul. Această categorie include tulburări precum tulburarea psihotică scurtă, tulburarea schizofreniformă, schizofrenia, tulburarea schizoafectivă și tulburarea delirantă, toate afectând în mod semnificativ interacțiunile sociale și calitatea vieții unui individ. Diversele manifestări clinice ale TSS-urilor provin din perturbări complexe în dezvoltarea creierului, influențate de interacțiunea dintre predispoziția genetică, factori mediu și mecanisme neurobiologice.

Farmacoterapia, în special utilizarea medicamentelor antipsihotice, este principala abordare terapeutică a TSS. În timp ce psihotropele sunt eficiente în atenuarea simptomelor pozitive, cum ar fi halucinațiile și ideile delirante, acestea au un efect terapeutic limitat în abordarea simptomelor negative și a disfuncțiilor cognitive. Cercetările recente subliniază necesitatea adaptării tratamentului la caracteristicile unice ale fiecărui pacient, inclusiv profilul genetic al acestora, pentru a maximiza beneficiile terapeutice și a minimiza efectele adverse potențiale. Această abordare specifică pacientului se aliniază cu medicina de precizie, care își propune să personalizeze strategiile de tratament, luând în considerare factorii biologici și influențele psiho-sociale.

Printre factorii genetici asociați cu TSS, trei markeri cheie au fost studiați prezintă interes: CYP2D6, COMT și NRG1. CYP2D6 joacă un rol important în metabolizarea diferitelor medicamente psihotrope, inclusiv antipsihoticele de a doua generație prescrise pe scară largă, cum ar fi risperidona și aripiprazolul. COMT, codificată de cromozomul 22q12, este responsabilă pentru reglarea nivelului de dopamină în cortexul prefrontal, regiune a creierului responsabilă cu funcțiile executive și memoria de lucru. Variațiile genei COMT, în special polimorfismul Val158Met, influențează performanța cognitivă și răspunsul la tratamentul antipsihotic. În același timp, NRG1 este esențială în neurodezvoltarea și plasticitatea sinaptică, cu variante genetice specifice care afectează căile cheie ale neurotransmițătorilor, inclusiv sistemele dopaminergice și glutamatergice, ambele cu implicații considerabile în patologia schizofreniei. Factorii genetici, în special polimorfismele CYP2D6, COMT și NRG1, influențează metabolismul risperidonei, afectând eficacitatea medicamentului și probabilitatea de a dezvolta efecte secundare. Înțelegerea acestor implicații permite o abordare de tratament mai personalizată și mai eficientă.

Cercetările care examinează acești markeri genetici au oferit informații valoroase asupra influenței lor asupra eficacității tratamentului, efectelor secundare și a performanței cognitive la pacienții cu TSS.

În timp ce antipsihoticele gestionează eficient simptomele psihotice, efectele lor secundare pot afecta aderența, succesul tratamentului și calitatea vieții. Clinicienii trebuie să realizeze o evaluare cât mai bună între eficacitatea și tolerabilitatea unui medicament psihotrop pentru rezultate optime.

Risperidona, un antipsihotic de a doua generație utilizat pe scară largă, tratează atât simptomele pozitive, cât și pe cele negative, cu un profil de efecte secundare relativ favorabil. De asemenea, îmbunătățește funcțiile cognitive precum memoria de lucru și atenția, contribuind la îmbunătățirea funcționalității pacienților. De exemplu, studiile asupra risperidonei sugerează că variațiile CYP2D6 și COMT pot afecta metabolismul medicamentului și răspunsul clinic. Persoanele cu activitate redusă a CYP2D6 pot metaboliza risperidona mai lent, ceea ce duce la niveluri mai mari de medicament în fluxul sanguin și la un risc crescut de reacții adverse, cum ar fi simptome extrapiramidale, sindrom metabolic și hiperprolactinemie. Polimorfismele COMT, pe de altă parte, influențează funcția dopaminei în cortexul prefrontal, afectând atât probabilitatea dezvoltării psihozei, cât și amplitudinea disfuncțiilor cognitive în urma tratamentului antipsihotic. În plus, variațiile specifice NRG1 au fost legate de severitatea simptomelor negative și de răspunsurile diferențiate la medicamente, sugerând prezența interacțiunilor complexe între factorii genetici și de mediu în modelarea progresiei bolii.

Ținând cont de complexitatea acestor mecanisme, farmacogenetica prezintă o perspectivă promițătoare pentru optimizarea tratamentului schizofreniei prin integrarea testelor genetice în luarea deciziilor clinice. Evaluarea profilurilor CYP2D6, COMT și NRG1 ale pacientului poate ajuta la adaptarea selecției și dozării antipsihoticelor, cu un control mai eficient al simptomelor, mai puține efecte secundare și o aderență crescută la tratamentul psihotrop. Astfel de strategii personalizate au potențialul de a îmbunătăți rezultatele tratamentului pe termen lung, de a reduce costurile de asistență medicală și de a îmbunătăți bunăstarea generală a pacientului. Următoarele capitole vor explora natura psihozei, rolul risperidonei în tratament și modalitățile în care testarea farmacogenetică pot rafina abordările terapeutice pentru persoanele cu tulburări din spectrul schizofreniei.

II. PARTEA GENERALĂ

Psihozele din spectrul schizofreniei au manifestări clinice complexe, reprezentate frecvent de: halucinații, idei delirante și gândire dezorganizată. Simptomele schizofreniei sunt, în general, clasificate în două categorii: simptome pozitive, cum ar fi halucinațiile și delirul, și simptomele negative, inclusiv diminuarea motivației și retragerea socială. În plus, deficitul cognitive, care apar adesea în stadiile incipiente ale tulburării, sunt un aspect central al schizofreniei, care afectează memoria, atenția și funcțiile executive. Acestea perturbă viața de zi cu zi prin interferarea cu luarea deciziilor, rezolvarea problemelor și interacțiunile sociale. Deși nu constituie un criteriu de diagnostic, disfuncțiile cognitive sunt un factor de prognostic important, deoarece debutul precoce și persistența acestora poate influența semnificativ prognosticul pe termen lung.

Etiopatogenia schizofreniei este una complexă, implicând factori genetici, de neurodezvoltare și neurobiologici. Variațiile genetice, în special la nivelul polimorfismelor CYP2D6, COMT și NRG1, joacă un rol important în patofiziologia tulburării, afectând metabolismul medicamentelor psihotrope, funcționarea neurotransmițătorilor și a sinapselor. Polimorfismul COMT Val158Met influențează metabolismul dopaminei în cortexul prefrontal, alela Val fiind legată de o activitate enzimatică mai mare și de niveluri mai scăzute de dopamină, în timp ce alela Met este asociată cu activitate redusă și disponibilitate crescută a dopaminei. NRG1, esențială pentru dezvoltarea neuronală și plasticitatea sinaptică, a fost conectat cu riscul de a dezvolta schizofrenie prin variante genetice specifice care influențează conectivitatea creierului și neurotransmisia.

Tratarea schizofreniei rămâne o provocare, deoarece o parte semnificativă a pacienților prezintă răspuns terapeutic insuficient la terapiile psihotrope standard. Aproximativ 30% dintre persoanele cu schizofrenie prezintă rezistență la tratament, necesitând strategii alternative sau adjuvante. În plus, polipragmazia antipsihotică este frecvent întâlnită, în ciuda recomandărilor clinice care favorizează monoterapia. Deși asocierea antipsihoticelor poate fi benefică pentru unii pacienți, crește probabilitatea unor efecte adverse, cum ar fi sindromul metabolic, hiperprolactinemia și simptomele extrapiramidale, complicând gestionarea tratamentului pe termen lung.

Risperidona reprezintă unul dintre cele mai folosite antipsihotice atipice în tratamentul farmacologic al schizofreniei. Acesta reduce eficient atât simptomele pozitive, cât și cele negative, îmbunătățind funcționarea generală și implicarea socială. Spre deosebire de antipsihoticele de prima generație, risperidona oferă un profil relativ bun al efectelor secundare, abordând și deficitul cognitive. Cercetările sugerează că îmbunătățește memoria

de lucru, funcția executivă și atenția, care sunt esențiale pentru reabilitare și o funcționarea zilnică optimă.

Metabolismul risperidonei este influențat semnificativ de variațiile genetice, în special ale polimorfismelor genelor CYP2D6, COMT și NRG1. Aceste polimorfisme afectează metabolismul medicamentelor, ducând la diferențe în eficacitatea tratamentului și susceptibilitatea de a dezvolta efecte secundare la pacienții aflați în tratament antipsihotic. De exemplu, pacienții cu polimorfismul CYP2D6*4 pot prezenta alterări în metabolizare risperidonei, care afectează atât nivelurile plasmatiche ale medicamentului, cât și eficiența terapeutică. Înțelegerea acestor influențe genetice permite o abordare mai adaptată a tratamentului schizofreniei, optimizând selecția și dozajul medicamentelor pentru a spori eficacitatea, reducând în același timp efectele adverse. Persoanele cu variații ale genelor de metabolizare a medicamentelor au răspunsuri diferite la risperidonă. Metabolizatorii lenți (PMs) pot avea niveluri crescute ale substanței administrate, crescând riscul de efecte secundare, în timp ce metabolizatorii ultra-rapizi (UMs) pot necesita doze mai mari pentru a atinge răspunsuri terapeutice optime. Genotipul CYP2D6 influențează semnificativ metabolismul risperidonei, afectând concentrațiile plasmatiche și răspunsul terapeutic.

Gena COMT, care reglează metabolismul dopaminei, afectează, de asemenea, răspunsul la risperidonă. Pacienții cu genotipul AA pot avea rezultate mai bune ale tratamentului datorită unui nivel al dopaminei mai stabil, în timp ce pacienții cu genotipul GG ar putea necesita doze mai mari. Aceste diferențe evidențiază potențialul pentru strategii de tratament personalizate bazate pe variante ale genei COMT.

Gena NRG1, cu rol important în dezvoltarea neuronală și plasticitatea sinaptică, a fost asociată cu riscul de schizofrenie și răspunsul la tratament. Anumite polimorfisme ale NRG1 pot influența eficacitatea risperidonei, studiile sugerând corelații între variante specifice și severitatea simptomelor. Testarea genetică pentru NRG1 ar putea ajuta la prezicerea răspunsurilor individuale la risperidonă, susținând o abordare mai adaptată a managementului schizofreniei.

Deși risperidona este în general bine tolerată, poate predispute la reacții adverse, cum ar fi creștere în greutate, sindrom metabolic și hiperprolactinemie, ducând la complicații precum ginecomastie și alterări ale ciclului menstrual. Deși riscul de apariție a simptomelor extrapiramidale este mai mic decât în cazul antipsihoticelor de prima generație, dozele mai mari pot predispute la riscuri importante. Monitorizarea regulată și educarea pacienților cu privire la tratament sunt esențiale pentru gestionarea acestor riscuri.

Ghidurile de tratament pentru schizofrenie pun accentul pe îngrijirea individuală, recomandând ajustări bazate pe simptome, istoricul tratamentului și profilurile efectelor

secundare. Risperidona injectabilă cu acțiune prelungită (LAI) este deosebit de benefică pentru pacienții cu probleme de aderență, asigurând administrarea constantă a medicamentelor și reducând riscul de recădere.

Farmacogenetica poate îmbunătăți îngrijirea psihiatrică, permițând strategii de tratament personalizate. Variațiile genetice influențează metabolismul medicamentelor, eficacitatea și riscurile de efecte secundare, iar cunoașterea acestora poate produce îmbunătățiri semnificative în abordarea psihozelor, reducând abordarea tradițională de prescriere prin încercare și eroare. Integrarea testării genetice în practica clinică permite un tratament mai precis și mai eficient, îmbunătățind rezultatele terapeutice și calitatea vieții persoanelor cu tulburări din spectrul schizofreniei. Pe măsura progresului cercetării științifice, importanța farmacogeneticii crește, iar rolul său în optimizarea îngrijirii psihiatrice va continua să se extindă.

III. PARTEA SPECIALĂ

Această secțiune prezintă trei studii clinice care evidențiază importanța testării farmacogenetice în managementul tulburărilor din spectrul schizofreniei. Aceste studii demonstrează modul în care cunoștințele genetice pot îmbunătăți strategiile de tratament, conducând la un management mai bun al bolii, la îmbunătățirea calității vieții pacienților și la reducerea costurilor de asistență medicală.

Primul studiu a examinat 103 pacienți cu tulburări din spectrului schizofreniei. Designul a fost observațional și a examinat influența polimorfismelor CYP2D6*4 asupra rezultatelor tratamentului cu risperidonă în tulburările din spectrul schizofreniei.

Prin investigarea diferitelor fenotipuri de metabolizatori - metabolizatori lenți (PMs), intermediari (IMs) și extensivi (EMs) - studiul și-a propus să evalueze modul în care variabilitatea genetică afectează atât eficacitatea terapeutică, cât și probabilitatea reacțiilor adverse (ADR).

Pacienții care au răspuns complet la risperidonă au obținut ameliorarea simptomelor mai rapid, peste jumătate fiind externați în două săptămâni, în timp ce pacienții cu răspuns parțial și cei care nu au răspuns optim la tratament au necesitat spitalizări semnificativ mai lungi. S-au observat, de asemenea, diferențe la nivelul metabolismului lipidic și glucidic, non-respondenții prezentând niveluri mai ridicate de colesterol și trigliceride, în timp ce pacienții cu răspuns complet au avut niveluri mai scăzute de glucoză din sânge.

Efectele adverse au fost influențate semnificativ de variațiile CYP2D6*4. EMs au experimentat mai puține efecte secundare, în timp ce IMs și PMs au fost mai predispuși la tremor și rigiditate indicând o legătură directă între alterările în metabolismul risperidonei și riscul de ADR.

În plus, progresia bolii pare să afecteze răspunsul la tratament. Pacienții cronici au necesitat durate mai lungi de tratament, ceea ce reflectă o severitate mai mare a bolii și o rezistență la tratament, în timp ce pacienții la prim episod de boală au prezentat niveluri mai mari de prolactină.

Acest studiu subliniază potențialul testării farmacogenetice în ghidarea terapiei cu risperidonă. Identificarea statusului metabolizatorului CYP2D6*4 al unui pacient poate ajuta clinicienii să optimizeze strategiile de dozare, să minimizeze efectele secundare și să îmbunătățească rezultatele generale ale tratamentului. Aceste descoperiri au pus baza cercetărilor ulterioare privind rolul geneticii în tratamentul antipsihotic, care vor fi explorate în următoarele două studii.

Al doilea studiu a fost, de asemenea, unul observațional, incluzând 103 pacienți cu TSS. Acest studiu explorează influența polimorfismelor genetice COMT și NRG1 asupra eficacității risperidonei în tratarea tulburărilor din spectrul schizofreniei. Scopul a fost identificarea markerilor farmacogenetici care pot ghida strategiile de tratament personalizate, îmbunătățind în cele din urmă rezultatele terapeutice și reducând efectele secundare.

Rezultatele studiului arată că pacienții cu genotipul AG al COMT (rs4680) au prezentat o îmbunătățire mai mare a subscalei PANSS a „Simptomelor negative” (N) după șase săptămâni de tratament cu risperidonă, comparativ cu cei cu genotipul AA. Interesant este că acești purtători AG au avut, de asemenea, scoruri inițiale PANSS N mai mari, concordant cu cercetări anterioare. Cu toate acestea, când s-a analizat reducerea totală a scorurilor PANSS, cei cu genotipuri AG sau GG au prezentat o scădere mai mică în comparație cu grupul AA, sugerând că varianta COMT poate afecta atât severitatea inițială a simptomelor, cât și răspunsul la tratament, influențând reglarea dopaminei în cortexul prefrontal. O analiză ulterioară a subscalei PANSS „Simptomelor psihopatologiei generale” (G) a arătat o diferență semnificativă la limită între genotipuri, purtătorii AA prezentând o îmbunătățire mai mare a simptomelor în comparație cu purtătorii GG.

În plus, la evaluarea subscalei PANSS a „Simptomelor pozitive” (P), persoanele cu genotipul AG au experimentat o reducere mai mică a simptomelor pozitive decât cei cu genotipul AA. Acest lucru evidențiază natura complexă a modului în care variantele COMT influențează răspunsul terapeutic la risperidonă.

Rolul polimorfismelor NRG1 în eficacitatea risperidonei a fost de asemenea semnificativ. Pacienții cu genotipul CT al NRG1 (rs35753505) au prezentat îmbunătățiri generale mai bune în scorurile lor PANSS, comparativ cu cei cu genotipul TT. În schimb, persoanele cu genotipuri TT (rs35753505) și GG (rs3924999) au experimentat reduceri mai mici ale scorurilor subscalei PANSS G. Aceste rezultate sugerează că NRG1 joacă un rol în plasticitatea sinaptică și echilibrul excitator-inhibitor în cortexul prefrontal, care, la rândul său, poate afecta modul în care pacienții răspund la antipsihotice precum risperidona. În plus, studiul a constatat că polimorfismele NRG1 au fost asociate cu alți factori, cum ar fi nivelul educațional și frecvența episoadelor psihotice. De exemplu, pacienții cu genotipul CT (rs35753505) au avut mai mulți ani de educație formală în comparație cu cei cu genotipul CC, în timp ce purtătorii de TT și CT au prezentat mai frecvent recăderi. În plus, persoanele cu genotipuri TT (rs35753505) și AG sau GG (rs3924999) au necesitat doze mai mari de risperidonă, ceea ce sugerează că NRG1 poate influența atât evoluția clinică a schizofreniei, cât și doza necesară pentru un tratament eficient.

În plus față de aceste constatări, studiul a remarcat, de asemenea, că pacienții cu genotipuri AA atât în COMT (rs4680) cât și în NRG1 (rs3924999) au prezentat un debut mai târziu al schizofreniei în comparație cu cei cu genotipuri AG/AG sau AG/GG. Această observație întărește ipoteza că COMT și NRG1 prezintă interacțiuni în patofiziologia schizofreniei, posibil prin rolurile lor în plasticitatea sinaptică și modularea dopaminergică.

În general, studiul subliniază importanța înțelegerii factorilor genetici care influențează atât răspunsul la tratament, cât și progresia bolii în schizofrenie. Prin încorporarea testării farmacogenetice în practica clinică, furnizorii de servicii medicale pot adapta planurile de tratament mai eficient, oferind îngrijire personalizată care îmbunătățește rezultatele și minimizează efectele secundare.

Cel de-al treilea studiu explorează impactul polimorfismelor genetice asupra funcției cognitive la indivizii cu tulburări din spectrul schizofreniei, examinând modul în care acești factori genetici influențează abilitățile cognitive în diferite stadii ale bolii (acută vs cronică) și între diferite categorii de diagnostic, cum ar fi schizofrenia, tulburarea schizoafectivă, tulburarea delirala și tulburarea schizofreniformă. Cercetarea și-a propus să identifice modul în care aceste variații genetice contribuie la deficitul cognitiv în diferite stadii ale tulburării și în cadrul prezentărilor clinice distincte.

Un total de 54 de participanți au fost incluși în acest studiu transversal, cu rezultate semnificative obținute în influența variantelor genetice studiate asupra funcțiilor cognitive.

Una dintre cele mai notabile observații a fost rolul polimorfismului COMT Val158Met în viteza de procesare, în special la pacienții diagnosticați cu tulburare schizofreniformă.

Acești subiecți au obținut scoruri mai mari la viteza de procesare în comparație cu cei cu schizofrenie cronică sau tulburare schizoafectivă. Acest lucru sugerează că psihoza în stadiu incipient poate păstra funcția cognitivă într-o oarecare măsură, oferind o oportunitate potențială pentru intervenții direcționate care vizează menținerea sau îmbunătățirea abilităților cognitive înainte ca deteriorarea cronică să se instaleze. Având în vedere legătura stabilită între viteza de procesare și performanța cognitivă mai largă, abordarea acesteia la începutul bolii ar putea avea beneficii de durată.

În plus, studiul a examinat polimorfismul NRG1 rs35753505 și a constatat că genotipul TT a fost asociat semnificativ cu o performanță mai bună a memoriei verbale în comparație cu genotipul CC. Acest lucru indică faptul că persoanele cu genotipul TT ar putea beneficia de intervenții menite să susțină sau să îmbunătățească abilitățile de memorie verbală. Cu toate acestea, a fost observată și o dihotomie interesantă: în timp ce genotipul TT a oferit un avantaj în memoria verbală, a fost, de asemenea, legat de scoruri mai mici ale acuității sociale. Acest lucru sugerează că influențele genetice asupra funcției cognitive sunt complexe, anumite îmbunătățiri într-un domeniu cognitiv pot corespunde cu disfuncții în altul. Având în vedere că acuitatea socială este crucială pentru funcționalitate optimă în schizofrenie, această constatare evidențiază necesitatea unor cercetări suplimentare pentru a explora dacă genotipurile specifice prezic dificultăți sociale și dacă intervențiile psihosociale direcționate pot ajuta la atenuarea implicațiilor acestora.

Studiul a analizat, de asemenea, polimorfismul NRG1 rs3294999, constatând că genotipul GG a fost asociat cu timpi de reacție mai rapizi, ceea ce ar putea îmbunătăți capacitatea unui individ de a răspunde rapid atât cognitiv, cât și motor. Pe de altă parte, genotipul AA pare să confere avantaje în performanța raționamentului, o abilitate cognitivă strâns legată de funcționalitate.

Un alt aspect important s-a observat când au fost comparați indivizii aflați în primul episod psihotic cu cei care sufereau de tulburări cronice ale spectrului schizofreniei: pacienții aflați în faza acută a bolii au arătat, în general, flexibilitate cognitivă și viteză de procesare mai ridicate. Acest lucru susține ideea că episoadele psihotice repetate pot duce la deficite structurale și funcționale progresive ale creierului, exacerband și mai mult declinul cognitiv în timp.

Studiul sugerează că variantele genetice precum NRG1 rs3294999 pot ajuta la moderarea acestor declinuri cognitive, subliniind importanța intervențiilor precoc, individualizate, pentru a păstra funcția cognitivă în stadiile inițiale ale bolii. Odată cu disponibilitatea tot mai mare a testării panelurilor multigene, este posibilă evaluarea simultană a polimorfismelor genetice multiple, oferind potențialul de a adapta terapia bazată pe

genotipurile COMT și NRG1. În general, această cercetare evidențiază rolul multifacțat al variațiilor genetice specifice, cum ar fi COMT rs4680, NRG1 rs35753505 și NRG1 rs3294999, în modelarea rezultatelor cognitive în tulburările din spectrul schizofreniei. Stadiul bolii – fie el acut sau cronic – influențează în continuare efectele acestor factori genetici, subliniind necesitatea unor strategii de intervenție timpurie care să urmărească păstrarea și optimizarea funcției cognitive încă de la debutul tulburării.

IV. CONCLUZII FINALE

Studiul nostru a examinat rolul polimorfismului genetic CYP2D6*4, alături de COMT (rs4680) și NRG1 (rs35753505, rs3924999), pentru a înțelege mai bine modul în care aceste variații genetice influențează răspunsul la tratament, reacțiile adverse potențiale la tratamentul cu risperidonă (ADR) și funcția cognitivă la persoanele cu tulburări din spectrul schizofreniei.

Concentrându-ne pe CYP2D6*4, am presupus că indivizii cu fenotipuri de metabolizatori intermediari (IMs) și metabolizatori lenți (PMs) ar prezenta o îmbunătățire mai mică a scorurilor totale PANSS în comparație cu metabolizatorii extensivi (EMs). Deși nu am observat diferențe semnificative în rezultatele tratamentului pe baza fenotipurilor CYP2D6*4, constatările noastre se aliniază cu cercetările anterioare, posibil din cauza numărului mic de metabolizatori lenți din eșantionul nostru. Cu toate acestea, a doua ipoteză a studiului a fost validată, subiecții cu PMs și IMs prezentând semnificativ mai frecvent reacții extrapiramidale comparativ cu cei cu fenotipul EMs.

Diferențele la nivelul metabolismului lipidic și glucidic au fost, de asemenea, semnificative. Pacienții cronici au avut glicemii mai scăzute și niveluri mai ridicate de colesterol LDL, reflectând probabil adaptări metabolice pe termen lung la tratamentul antipsihotic. Nivelurile crescute de prolactină la pacienții din primul episod sugerează că hiperprolactinemia poate fi asociată schizofreniei în sine, mai degrabă decât datorată exclusiv psihotropelor, fiind necesare investigații de laborator suplimentare.

Se știe că CYP2D6 influențează metabolismul risperidonei și, în timp ce nivelurile plasmatice ale medicamentului se corelează cu răspunsul la tratament în unele studii, efectul asupra răspunsului la risperidonă rămâne neclar.

De asemenea, am explorat polimorfismele COMT rs4680 și NRG1 și impactul acestora asupra răspunsului la tratament și asupra funcției cognitive.

Pacienții cu genotipuri COMT rs4680 AG au prezentat îmbunătățiri mai mari ale scorurilor PANSS N (simptome negative) după șase săptămâni de tratament cu risperidonă, comparativ cu cei cu genotipuri AA, deși ultimul grup a avut scoruri de bază mai favorabile. În

plus, homozigoții AA au prezentat reduceri mai mari ale scorurilor totale și generale ale psihopatologiei PANSS, evidențiind diferențele specifice genotipului în eficacitatea tratamentului.

La examinarea polimorfismelor NRG1, am constatat că purtătorii CT ai rs35753505 au avut îmbunătățiri mai bune în scorurile totale PANSS decât purtătorii TT, în timp ce genotipurile TT au arătat performanțe mai bune în memorie verbală, dar acuitate socială mai scăzută. Aceasta indică o relație complexă între factorii genetici și domeniile cognitive. Mai mult, genotipul GG al NRG1 rs3924999 a fost legat de timpi de reacție mai rapizi, în timp ce purtătorii AA au arătat abilități superioare de raționament. Polimorfismele NRG1 au influențat funcția cognitivă, unele genotipuri fiind legate de o memorie verbală mai bună, iar altele de raționament îmbunătățit sau timpi de reacție mai rapizi, subliniind impactul nuanțat al variațiilor genetice asupra performanței cognitive.

Rezultatele studiului actual subliniază, de asemenea, importanța intervenției timpurii în schizofrenie. Pacienții la primul episod prezentând performanțe cognitive mai bune în domenii precum viteza de procesare în comparație cu cei cu schizofrenie cronică, ceea ce sugerează că declinul cognitiv se accelerează în timp.

În concluzie, studiul nostru subliniază valoarea încorporării screening-ului genetic în practica clinică pentru strategii de tratament personalizate. Prin înțelegerea influenței polimorfismelor CYP2D6, COMT și NRG1, clinicienii pot optimiza terapia cu risperidonă, pot reduce reacțiile adverse și pot gestiona mai bine deficiturile cognitive la pacienții cu tulburări din spectrul schizofreniei. Aceste perspective ar putea îmbunătăți aderența la tratament, rezultatele terapeutice și ar putea ajuta în provocările pe termen lung legate de disfuncțiile cognitive.

**„VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FROM TIMIȘOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT II- MICROSCOPIC MORPHOLOGY
UNIVERSITY CHAIR OF MEDICAL GENETICS**

MARIANA BONDRESCU



PhD THESIS

**PHARMACOGENETIC STUDY FOR PERSONALIZED
THERAPY IN PATIENTS WITH PSYCHOSIS**

- SUMMARY -

Scientific Coordinator

PROF. UNIV. DR. NICOLETA IOANA ANDREESCU

**Timișoara
2025**

I. INTRODUCTION

Schizophrenia spectrum disorders (SSDs) encompass a complex and varied group of psychiatric conditions that profoundly impact cognition, emotional regulation, and behavior. This category includes disorders such as Brief Psychotic Disorder, Schizophreniform Disorder, Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, and Delusional Disorder, all of which significantly affect an individual's social interactions and quality of life. The diverse clinical manifestations of SSDs stem from intricate disruptions in brain development, influenced by a combination of genetic predispositions, environmental exposures, and neurobiological mechanisms.

Pharmacotherapy, particularly the use of antipsychotic medications, has been the primary treatment approach for SSDs. While these medications are effective in alleviating positive symptoms such as hallucinations and delusions, they often show limited success in addressing negative symptoms and cognitive impairments. Recent research highlights the necessity of tailoring treatment to the unique characteristics of each patient, including their genetic profile, to maximize therapeutic benefits and minimize adverse effects. This patient-specific approach aligns with precision medicine, which aims to customize treatment strategies by considering an individual's biological and environmental background.

Among the genetic factors associated with SSDs, three key markers have been extensively studied: CYP2D6, COMT, and NRG1. CYP2D6 plays a crucial role in metabolizing various psychotropic drugs, including widely prescribed second-generation antipsychotics such as risperidone and aripiprazole. COMT, located on chromosome 22q12, is responsible for regulating dopamine levels in the prefrontal cortex, a brain region essential for executive function and working memory. Variations in the COMT gene, particularly the Val158Met polymorphism, influence cognitive performance and responsiveness to antipsychotic treatment. Meanwhile, NRG1 is critical for neurodevelopment and synaptic plasticity, with specific genetic variants affecting key neurotransmitter pathways, including dopaminergic and glutamatergic systems, both of which are central to schizophrenia pathology. Genetic factors, particularly CYP2D6, COMT, and NRG1 polymorphisms, influence risperidone metabolism, affecting drug efficacy and side effects. Understanding these variations enables a more personalized and effective treatment approach.

Research examining these genetic markers has provided valuable insights into their influence on treatment effectiveness, side effects, and cognitive outcomes in SSD patients.

While antipsychotics effectively manage psychotic symptoms, their side effects can impact adherence, treatment success, and quality of life. Clinicians must balance efficacy with

tolerability for optimal outcomes. Risperidone, a widely used second-generation antipsychotic, treats both positive and negative symptoms with a relatively favorable side effect profile. It also enhances cognitive functions like working memory and attention, improving daily functioning.

For instance, studies on risperidone suggest that variations in CYP2D6 and COMT can affect drug metabolism and clinical response. Individuals with reduced CYP2D6 activity may metabolize risperidone more slowly, leading to higher drug levels in the bloodstream and an increased risk of side effects such as extrapyramidal symptoms, metabolic imbalances, and hyperprolactinemia. COMT polymorphisms, on the other hand, influence dopamine function in the prefrontal cortex, affecting both the likelihood of developing psychosis and the extent of cognitive changes following antipsychotic treatment. Additionally, specific NRG1 variations have been linked to the severity of negative symptoms and differential responses to medication, suggesting the presence of complex interactions between genetic and environmental factors in shaping disease progression.

In this intricate landscape, pharmacogenetics presents a promising avenue for optimizing schizophrenia treatment by integrating genetic testing into clinical decision-making. Assessing a patient's CYP2D6, COMT, and NRG1 profiles can help tailor antipsychotic selection and dosing, leading to more effective symptom control, fewer side effects, and improved medication adherence. Such personalized strategies hold the potential to enhance long-term treatment outcomes, reduce healthcare costs, and improve overall patient well-being. The following chapters will explore the nature of psychosis, the role of risperidone in treatment, and the ways in which genetic insights can refine therapeutic approaches for individuals with schizophrenia spectrum disorders.

II. GENERAL PART

Psychosis from schizophrenia spectrum have complex clinical presentations, often manifesting through hallucinations, delusions, and disorganized thinking. Schizophrenia symptoms are generally classified into two categories: positive symptoms, such as hallucinations and delusions, and negative symptoms, including diminished motivation and social withdrawal. Additionally, cognitive deficits, which often appear in early stages of the disorder, are a core aspect of schizophrenia, affecting memory, attention, and executive function. These impairments disrupt daily life by interfering with decision-making, problem-solving, and social interactions. Although they do not constitute a diagnostic criterion, cognitive

dysfunction is a crucial prognostic factor, as its early onset and persistence can significantly influence long-term outcomes.

Schizophrenia is driven by a combination of genetic, neurodevelopmental, and neurobiological factors. Genetic variations, particularly in CYP2D6, COMT and NRG1, play a role in the disorder's pathophysiology by affecting antipsychotic metabolism, neurotransmitter regulation and synaptic function. The COMT Val158Met polymorphism influences dopamine metabolism in the prefrontal cortex, with the Val allele linked to higher enzymatic activity and lower dopamine levels, while the Met allele is associated with reduced activity and increased dopamine availability. NRG1, essential for neuronal development and synaptic plasticity, has been connected to schizophrenia risk through specific genetic variants that influence brain connectivity and neurotransmission.

Treating schizophrenia remains challenging, as a significant portion of patients experience suboptimal responses to standard antipsychotic therapies. Approximately 30% of individuals with schizophrenia exhibit treatment resistance, necessitating alternative or adjunctive strategies. Additionally, antipsychotic polypharmacy is frequently used despite clinical recommendations favoring monotherapy. While combining medications may benefit some patients, it increases the likelihood of adverse effects such as metabolic syndrome, hyperprolactinemia, and extrapyramidal symptoms, complicating long-term treatment management.

Risperidone is one of the most frequently used atypical antipsychotic in the pharmacological treatment of schizophrenia. It effectively reduces both positive and negative symptoms, improving overall functioning and social engagement. Unlike first-generation antipsychotics, risperidone offers a more favorable side effect profile while also addressing cognitive deficits. Research suggests it enhances working memory, executive function, and attention, which are essential for rehabilitation and daily functioning.

The metabolism of risperidone is significantly influenced by genetic variations, particularly in CYP2D6, COMT, and NRG1. These polymorphisms affect drug metabolism, leading to differences in treatment efficacy and side effect susceptibility among individuals. For instance, patients with CYP2D6*4 polymorphism may exhibit altered risperidone metabolism, impacting both drug plasma levels and therapeutic outcomes. Understanding these genetic influences allows for a more tailored approach to schizophrenia treatment, optimizing medication selection and dosage to enhance efficacy while minimizing adverse effects. Individuals with variations in drug-metabolizing genes experience differing responses to risperidone. Poor metabolizers (PMs) may have elevated drug levels, increasing the risk of side effects, while ultra-rapid metabolizers (UMs) may require higher doses for therapeutic

efficacy. CYP2D6 genotype significantly influences risperidone metabolism, affecting plasma levels and therapeutic response.

The COMT gene, which regulates dopamine metabolism, also affects risperidone response. Patients with the AA genotype may experience better treatment outcomes due to more stable dopamine level, while those with the GG genotype might require higher doses. These differences highlight the potential for personalized treatment strategies based on COMT variants.

The NRG1 gene, important for neuronal development and synaptic plasticity, has been associated with schizophrenia risk and treatment response. Certain NRG1 polymorphisms may influence risperidone efficacy, with studies suggesting correlations between specific variants and symptom severity. Genetic testing for NRG1 could help predict individual responses to risperidone, supporting a more tailored approach to schizophrenia management.

While risperidone is generally well-tolerated, it can cause side effects such as weight gain, metabolic syndrome, and hyperprolactinemia, leading to complications like gynecomastia and menstrual irregularities. Though its risk of extrapyramidal symptoms is lower than first-generation antipsychotics, higher doses still present concerns. Regular monitoring and patient education regarding treatment are essential for managing these risks.

Schizophrenia treatment guidelines emphasize individualized care, recommending adjustments based on symptoms, treatment history, and side effect profiles. Long-acting injectable (LAI) risperidone is particularly beneficial for patients with adherence challenges, ensuring constant medication delivery and reducing relapse risk.

Pharmacogenetics could improve psychiatric care by enabling personalized treatment strategies. Genetic variations influence drug metabolism, efficacy, and side effect risks, which could significantly improve the management of psychosis by reducing the traditional trial-and-error prescribing approach. Integrating genetic testing into clinical practice allows for more precise and effective treatment, improving therapeutic outcomes and quality of life for individuals with schizophrenia and other psychiatric disorders. As pharmacogenetic research advances, its role in optimizing psychiatric care will continue to expand.

III. SPECIAL PART

This section presents three clinical studies highlighting the significance of pharmacogenetic testing in the management of schizophrenia spectrum disorders. These studies demonstrate how genetic insights can enhance treatment strategies, leading to better disease management, improved patient quality of life, and reduced healthcare costs.

The first study examined 103 patients with schizophrenia spectrum disorders. The design was observational and examined the influence of CYP2D6*4 polymorphisms on risperidone treatment outcomes in schizophrenia spectrum disorders. By investigating different metabolizer phenotypes—poor (PMs), intermediate (IMs), and extensive metabolizers (EMs)—the study aimed to assess how genetic variability affects both therapeutic efficacy and the likelihood of adverse drug reactions (ADRs).

Patients who responded fully to risperidone achieved symptom improvement faster, with over half being discharged within two weeks, whereas partial and non-responders required significantly longer hospital stays. Metabolic differences were also noted, with non-responders exhibiting higher cholesterol and triglyceride levels, while full responders had lower blood glucose levels.

Adverse effects were significantly influenced by CYP2D6*4 variations. EMs experienced fewer side effects, whereas IMs and PMs were more prone to tremors and stiffness, indicating a direct link between impaired risperidone metabolism and ADR risk.

Additionally, disease progression appeared to impact treatment response. Chronic patients required longer treatment durations, reflecting greater illness severity and treatment resistance, while acute patients at first episode exhibited higher prolactin levels.

This study underscores the potential of pharmacogenetic testing in guiding risperidone therapy. Identifying a patient's CYP2D6*4 metabolizer status may help clinicians optimize dosing strategies, minimize side effects, and improve overall treatment outcomes. These findings set the foundation for further research into the role of genetics in antipsychotic treatment, which will be explored in the next two studies.

The second study was also an observational one, including 103 patients with SSD. This study explores the influence of COMT and NRG1 genetic polymorphisms on the effectiveness of risperidone in treating schizophrenia spectrum disorders. The aim was to identify pharmacogenetic markers that can guide personalized treatment strategies, ultimately improving therapeutic outcomes and reducing side effects.

The findings from the study reveal that patients with the AG genotype of COMT (rs4680) showed a greater improvement on the PANSS Negative (N) subscale after six weeks of risperidone treatment compared to those with the AA genotype. Interestingly, these AG carriers also had higher initial PANSS N scores, which aligns with previous research. However, when looking at the total reduction in PANSS scores, those with AG or GG genotypes exhibited a smaller decrease compared to the AA group, suggesting that the COMT variant may affect both the baseline severity of symptoms and the treatment response by influencing dopamine regulation in the prefrontal cortex. Further analysis of the PANSS General Psychopathology (G) subscale showed a borderline significant difference between genotypes, with AA carriers showing greater improvement in symptoms compared to GG carriers.

Additionally, when assessing the PANSS Positive (P) subscale, individuals with the AG genotype experienced a lesser reduction in positive symptoms than those with the AA genotype. This highlights the complex nature of how COMT variants influence the therapeutic response to risperidone.

The role of NRG1 polymorphisms in risperidone efficacy was also significant. Patients with the CT genotype of NRG1 (rs35753505) had better overall improvements in their PANSS scores compared to those with the TT genotype. Conversely, individuals with TT (rs35753505) and GG (rs3924999) genotypes experienced smaller reductions in the PANSS General (G) subscale scores. These results suggest that NRG1 plays a role in synaptic plasticity and excitatory-inhibitory balance in the prefrontal cortex, which in turn may affect how patients respond to antipsychotics like risperidone. Additionally, the study found that NRG1 polymorphisms were associated with other factors, such as educational attainment and the frequency of psychotic episodes. For instance, patients with the CT genotype (rs35753505) had more years of formal education compared to those with the CC genotype, while TT and CT carriers were more likely to experience recurrent psychotic episodes. Furthermore, individuals with TT (rs35753505) and AG or GG (rs3924999) genotypes required higher doses of risperidone, which suggests that NRG1 may influence both the clinical course of schizophrenia and the dosage needed for effective treatment.

In addition to these findings, the study also noted that patients with AA genotypes in both COMT (rs4680) and NRG1 (rs3924999) showed a later onset of schizophrenia compared to those with AG/AG or AG/GG genotypes. This observation strengthens the hypothesis that COMT and NRG1 may interact in the pathophysiology of schizophrenia, possibly through their roles in synaptic plasticity and dopaminergic modulation.

Overall, the study underscores the importance of understanding the genetic factors that influence both treatment response and disease progression in schizophrenia. By incorporating pharmacogenetic testing into clinical practice, healthcare providers may be able to tailor treatment plans more effectively, offering personalized care that enhances outcomes and minimizes side effects.

The third study explores the impact of genetic polymorphisms on cognitive function in individuals with schizophrenia spectrum disorders, examining how these genetic factors influence cognitive abilities across different stages of the illness (acute vs. chronic) and among various diagnostic categories, such as schizophrenia, schizoaffective disorder, delusional disorder, and schizophreniform disorder. The research aimed to identify how these genetic variations contribute to cognitive deficits at different stages of the disorder and within distinct clinical presentations. A total of 54 participants were included in this cross-sectional study, with significant findings emerging in relation to specific genetic variants.

One of the most notable observations was the role of the COMT Val158Met polymorphism in processing speed, particularly in patients diagnosed with schizophreniform disorder. These individuals, who were experiencing their first episode of psychosis, demonstrated higher processing speed scores compared to those with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. This suggests that early-stage psychosis may preserve cognitive function to some extent, offering a potential opportunity for targeted interventions aimed at maintaining or enhancing cognitive abilities before chronic impairment takes hold. Given the established link between processing speed and broader cognitive performance, addressing it early in the illness could have lasting benefits.

Additionally, the study examined the NRG1 rs35753505 polymorphism and found that the TT genotype was significantly associated with better verbal memory performance compared to the CC genotype. This indicates that individuals with the TT genotype could potentially benefit from interventions designed to sustain or improve their verbal memory abilities. However, an interesting dichotomy was also observed: while the TT genotype provided an advantage in verbal memory, it was also linked to lower social acuity scores. This suggests that genetic influences on cognitive function are complex, where strengths in one cognitive domain may correspond with weaknesses in another. Given that social acuity is crucial for functional outcomes in schizophrenia, this finding highlights the need for further research to explore whether specific genotypes predict social difficulties and whether targeted psychosocial interventions can help mitigate these challenges. The study also looked at the NRG1 rs3294999 polymorphism, finding that the GG genotype was associated with faster reaction times, which could improve an individual's ability to respond quickly both cognitively

and motorically. On the other hand, the AA genotype seemed to confer advantages in reasoning performance, a cognitive skill closely tied to functional outcomes.

Another key aspect emerged when comparing individuals in their first psychotic episode with those suffering from chronic schizophrenia spectrum disorders: patients in the acute phase of illness generally showed higher cognitive flexibility and processing speed. This supports the idea that repeated psychotic episodes may lead to progressive brain structural and functional deficits, further exacerbating cognitive decline over time.

The study suggests that genetic variants like NRG1 rs3294999 can help moderate these cognitive declines, emphasizing the importance of early, individualized interventions to preserve cognitive function in the initial stages of illness. With the increasing availability of multigene panel testing, it is now possible to evaluate multiple genetic polymorphisms simultaneously, offering the potential to tailor therapy based on COMT and NRG1 genotypes. Overall, this research highlights the multifaceted role of specific genetic variations, such as COMT rs4680, NRG1 rs35753505, and NRG1 rs3294999, in shaping cognitive outcomes in schizophrenia spectrum disorders. The stage of illness—whether acute or chronic—further influences the effects of these genetic factors, underscoring the need for early intervention strategies that aim to preserve and optimize cognitive function from the onset of the disorder.

IV. FINAL CONCLUSIONS

Our study examined the role of CYP2D6*4 genetic polymorphism, alongside COMT (rs4680) and NRG1 (rs35753505, rs3924999), to better understand how these genetic variations influence treatment response, adverse drug reactions (ADRs), and cognitive function in individuals with schizophrenia spectrum disorders.

Focusing on CYP2D6*4, we hypothesized that individuals with intermediate (IM) and poor metabolizer (PM) phenotypes would show less improvement in PANSS total scores compared to extensive metabolizers (EMs). Although we didn't observe significant differences in treatment outcomes based on CYP2D6 phenotypes, our findings align with previous research, possibly due to the small number of poor metabolizers in our sample. However, the second hypothesis of the study was validated, with subjects with PMs and IMs presenting significantly more frequent extrapyramidal reactions compared to those with the EMs phenotype.

Metabolic differences were also significant. Chronic patients had lower blood glucose and higher LDL cholesterol levels, likely reflecting long-term metabolic adaptations to antipsychotic treatment. Elevated prolactin levels in first-episode patients suggest that

hyperprolactinemia may be intrinsic to schizophrenia itself, rather than solely due to medication, warranting further investigation.

CYP2D6 is known to influence the metabolism of risperidone, and while plasma drug levels correlate with treatment response in some studies, the effect on response to risperidone remains inconsistent.

We also explored COMT rs4680 and NRG1 polymorphisms and their impact on treatment response and cognitive function. Patients with COMT rs4680 AG genotypes showed greater improvements in PANSS N (negative symptom) scores after six weeks of risperidone treatment compared to those with AA genotypes, although the latter group had more favorable baseline scores. Additionally, AA homozygotes exhibited greater reductions in PANSS total and general psychopathology scores, highlighting genotype-specific differences in treatment efficacy.

When examining NRG1 polymorphisms, we found that CT carriers of rs35753505 had better improvements in PANSS total scores than TT carriers, while TT genotypes showed better verbal memory performance but lower social acuity. This indicates a complex relationship between genetic factors and cognitive domains. Moreover, the GG genotype of NRG1 rs3924999 was linked to faster reaction times, while AA carriers showed superior reasoning skills. NRG1 polymorphisms influenced cognitive function, with some genotypes linked to better verbal memory and others to improved reasoning or faster reaction times, underscoring the nuanced impact of genetic variations on cognitive performance.

Our findings also highlight the importance of early intervention in schizophrenia. First-episode patients demonstrated better cognitive performance in areas like processing speed compared to those with chronic schizophrenia, suggesting that cognitive decline accelerates over time.

In conclusion, our study emphasizes the value of incorporating genetic screening into clinical practice for personalized treatment strategies. By understanding the influence of CYP2D6, COMT, and NRG1 polymorphisms, clinicians can optimize risperidone therapy, reduce ADRs, and better manage cognitive deficits in patients with schizophrenia spectrum disorders. These insights could improve treatment adherence, enhance therapeutic outcomes, and address long-term challenges related to cognitive dysfunction.