

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR BABEȘ”
DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL II - MORFOLOGIE MICROSCOPICĂ
CATEDRA UNIVERSITARĂ GENETICĂ MEDICALĂ**

BONDRESCU MARIANA



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

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

STUDIU FARMACOGENETIC PENTRU PERSONALIZAREA TERAPIEI LA PACIENȚII CU PSIHOZE

Conducător Științific
PROF. UNIV. DR. ANDREESCU NICOLETA IOANA

**Timișoara
2025**

I. MOTIVAREA CERCETĂRII:

Tulburările din spectrul schizofreniei (TSS) sunt tratate în principal cu antipsihotice, care s-au dovedit eficiente în reducerea simptomelor pozitive, însă efectul lor asupra simptomelor negative și al deficitelor cognitive rămâne neclar. Abordările de medicină personalizată urmăresc adaptarea tratamentului la profilul biologic și de mediu al fiecărui individ, incluzând factorii genetici, pentru a crește eficacitatea și a reduce reacțiile adverse.

Principalii markeri genetici – CYP2D6, COMT și NRG1 – influențează răspunsul la tratament, reacțiile adverse medicamentoase și funcțiile cognitive în TSS. În cazul terapiei cu risperidonă, pacienții metabolizatori lenți ai CYP2D6 prezintă risc crescut de niveluri plasmatiche mai mari ale medicamentului și de apariție a reacțiilor adverse, în timp ce variantele COMT afectează reglarea dopaminei și performanța cognitivă. Polimorfismele NRG1 sunt asociate cu severitatea simptomelor negative și cu variabilitatea răspunsului la medicație, posibil prin interacțiuni gene-gene sau gene-mediu.

Deficitele cognitive din TSS, de regulă stabile în timp, afectează memoria, funcțiile executive și viteza de procesare, contribuind la un prognostic nefavorabil. Atât COMT, cât și NRG1 sunt implicate în aceste deficite, precum și în susceptibilitatea la schizofrenie. Risperidona poate ameliora simptomele pozitive, negative și, într-o anumită măsură, pe cele cognitive, iar răspunsul la tratament este influențat de genotipurile COMT și NRG1 – aspect ce subliniază valoarea terapiei personalizate în psihiatrie.

Obiectivul acestui studiu este de a investiga influența polimorfismelor genetice cheie asupra rezultatelor tratamentului cu risperidonă și asupra funcției cognitive la pacienții cu tulburări din spectrul schizofreniei. În mod specific, s-a investigat modul în care statusul de metabolizator CYP2D6*4 (lent, intermediar, extensiv) afectează eficacitatea risperidonei, măsurată prin modificările scorurilor la scala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), precum și asocierea acestuia cu efectele secundare extrapiramidale, precum tremorul și rigiditatea. Cercetarea explorează, de asemenea, rolul variantelor COMT (rs4680) și NRG1 (rs3924999, rs35753530) în modularea răspunsului terapeutic la risperidonă în cadrul spectrului schizofreniei, tot prin evaluarea modificărilor scorurilor PANSS, dar și impactul acestor polimorfisme asupra mai multor domenii cognitive.

În populația românească există relativ puține date privind impactul acestor polimorfisme asupra răspunsului la tratamentul cu risperidonă, deși frecvența recăderilor și a rezistenței la tratamentul antipsihotic constituie o problemă frecvent întâlnită în practica clinică. Această situație este amplificată de disponibilitatea limitată a antipsihoticelor și a metodelor de investigație complementare.

Un alt aspect esențial care a motivat alegerea acestei teme îl reprezintă prevalența crescută a deficitelor cognitive în rândul pacienților cu psihoză, asupra cărora tratamentele psihotrope disponibile exercită o eficacitate relativ redusă. În acest context, studiul de față își propune să analizeze rolul polimorfismelor COMT și NRG1 în variabilitatea performanțelor cognitive între stadiile acute și cronice ale bolii, precum și între diferite categorii diagnostice – inclusiv schizofrenie, tulburare schizoafectivă, tulburare delirantă și tulburare schizofreniformă. Evaluarea funcției cognitive a fost realizată utilizând bateria CNS Vital Signs, cu accent pe domenii precum memoria verbală și vizuală, viteza de procesare, timpul de reacție, flexibilitatea cognitivă, raționamentul, acuitatea socială și memoria de lucru. În final, studiul urmărește identificarea markerilor genetici asociați cu deficite cognitive mai accentuate în anumite subgrupuri clinice.

Nu în ultimul rând, alegerea acestei teme reflectă interesul pentru integrarea geneticii în domeniul psihiatriei, în vederea unei abordări mai complexe și mai personalizate a patologiei psihotice. O astfel de perspectivă are potențialul de a sprijini atât optimizarea tratamentului farmacologic al simptomatologiei tipice, cât și gestionarea deficitelor cognitive, cu impact semnificativ asupra prognosticului și aderenței terapeutice.

II. STRUCTURA TEZEI

Teza de doctorat realizată de Drd. Bondrescu Mariana reprezintă rezultatul unei activități de cercetare complexe și multidimensionale, având ca obiectiv principal investigarea rolului polimorfismelor genetice (CYP2D6, COMT și NRG1) în răspunsul la tratamentul cu risperidonă la pacienți cu tulburări din spectrul schizofreniei.

Studiul a integrat evaluări clinice, biochimice, genetice și neurocognitive, evidențiind asocieri relevante între profilul genetic și riscul de reacții adverse, răspunsul terapeutic și performanța cognitivă. Rezultatele obținute susțin importanța medicinei personalizate în psihiatrie și oferă noi perspective pentru optimizarea tratamentului antipsihotic în practica clinică.

Teza este structurată în două părți principale:

1. **Partea generală**, care abordează aspectele clinice, psihopatologice, farmacologice și genetice ale tulburărilor din spectrul schizofreniei, cu accent pe rolul polimorfismelor CYP2D6*4, COMT și NRG1 în variabilitatea răspunsului la tratamentul antipsihotic și pe implicațiile acestora pentru medicina personalizată;
2. **Partea specială**, care include trei studii originale ce investighează influența polimorfismelor CYP2D6, COMT și NRG1 asupra eficacității și tolerabilității monoterapiei cu risperidonă, precum și relația acestora cu performanța cognitivă și

profilul genetic al pacienților, oferind noi perspective pentru optimizarea tratamentului în practica psihiatrică.

Partea specială

III. CONTRIBUȚII ȘTIINȚIFICE ESENȚIALE

1. O înțelegere aprofundată a rolului CYP2D6 în monoterapia cu risperidonă și a potențialelor efecte adverse în tulburările din spectrul schizofreniei

Studiu observațional realizat pe un lot de 103 pacienți a investigat asocierea polimorfismelor CYP2D6*4 cu răspunsul la tratamentul cu risperidonă și riscul de efecte adverse de tip extrapiramidal. Pacienții cu fenotip EM au prezentat mai puține reacții adverse, în timp ce fenotipurile IM și PM au fost mai vulnerabile la simptome extrapiramidale. Aceste rezultate sugerează că variațiile CYP2D6*4 pot influența riscul de reacții adverse și aderența terapeutică, susținând necesitatea unei abordări personalizate în tratamentul tulburărilor din spectrul schizofreniei.

2. Rolul markerilor COMT și Neuregulin 1 în personalizarea tratamentului cu risperidonă în tulburările din spectrul schizofreniei

Studiu observațional realizat pe un lot de 103 pacienți a evidențiat că polimorfismele COMT rs4680 influențează răspunsul la risperidonă, pacienții cu genotip AA prezentând reduceri mai mari ale scorurilor PANSS comparativ cu purtătorii altor variante. De asemenea, polimorfismele NRG1 s-au asociat cu diferențe semnificative în ameliorarea simptomatologiei generale și a scorurilor PANSS totale, subliniind rolul lor potențial în modularea răspunsului terapeutic.

3. Deficitele cognitive asociate fenotipurilor COMT și Neuregulin 1 ca markeri transdiagnostici la pacienții cu tulburări din spectrul schizofreniei

Studiu transversal realizat pe un lot de 54 de pacienți a evidențiat că anumite polimorfisme genetice influențează funcția cognitivă: de exemplu, genotipul TT al NRG1 rs35753505 s-a asociat cu o memorie verbală mai bună, dar cu acuitate socială redusă, iar genotipul GG al NRG1 rs3924999 cu timpi de reacție mai rapizi, în timp ce purtătorii AA au prezentat o capacitate superioară de raționament. În plus, combinația COMT rs4680 AA și NRG1 rs3924999 AA a fost corelată cu un debut mai tardiv al psihozei, sugerând că interacțiunile genetice pot influența traiectoria tulburărilor din spectrul schizofreniei.

IV. CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Implementarea unei metodologii genetice standardizate pentru analiza polimorfismelor CYP2D6, COMT și NRG1:

Doctoranda a realizat genotiparea prin tehnici de biologie moleculară, validând analiza variantelor CYP2D6*4, COMT rs4680 și NRG1 (rs35753505, rs3924999) în contextul răspunsului la risperidonă.

2. Integrarea datelor genetice cu evaluarea clinică și metabolică în tulburările din spectrul schizofreniei:

Lucrarea propune un model de analiză complex, care combină profilul genetic cu scorurile PANSS, parametrii biochimici (inclusiv prolactină și markeri metabolici) și date sociodemografice pentru o evaluare multidimensională a pacienților.

3. Prima analiză în România asupra asocierii polimorfismelor COMT și NRG1 cu performanța cognitivă în tulburările spectrului schizofrenic:

Rezultatele au demonstrat corelații specifice între polimorfisme genetice și domenii cognitive (memorie, raționament, timp de reacție, flexibilitate), oferind dovezi privind rolul potențial al geneticii în personalizarea intervențiilor cognitive la pacienții cu tulburări din spectrul schizofreniei.

V. LISTA DE LUCRĂRU CARE FAC PARTE INTEGRATA DIN TEZA DE DOCTORAT

1. Bondrescu, M., Dehelean, L., Farcas, S., Dragan, P. A., Podaru, C. A., Popa, L., & Andreescu, N. (2024). Into a Deeper Understanding of CYP2D6's Role in Risperidone Monotherapy and the Potential Side Effects in Schizophrenia Spectrum Disorders. *International journal of molecular sciences*, 25(12), 6350. <https://doi.org/10.3390/ijms25126350>
2. Bondrescu, M., Dehelean, L., Farcas, S. S., Papava, I., Nicoras, V., Mager, D. V., Grecescu, A. E., Podaru, P. A., & Andreescu, N. I. (2024). COMT and Neuregulin 1 Markers for Personalized Treatment of Schizophrenia Spectrum Disorders Treated with Risperidone Monotherapy. *Biomolecules*, 14(7), 777. <https://doi.org/10.3390/biom14070777>
3. Bondrescu, M., Dehelean, L., Farcas, S. S., Papava, I., Nicoras, V., Podaru, C. A., & Andreescu, N. I. (2024). Cognitive Impairments Related to COMT and Neuregulin 1

VI. COMENTARIU CRITIC

Teza de doctorat realizată de Drd. Bondrescu Mariana se remarcă printr-o abordare integrativă și minuțioasă a unei teme de cercetare cu relevanță majoră în psihiatrie și farmacogenetică. Prin îmbinarea analizei genetice de precizie cu evaluarea clinică, paraclinică și neurocognitivă a pacienților cu tulburări din spectrul schizofreniei, lucrarea aduce o contribuție științifică importantă la înțelegerea mecanismelor biologice și farmacogenetice care stau la baza variabilității răspunsului la tratamentul antipsihotic.

Un aspect notabil al lucrării este capacitatea autoarei de a corela datele genetice (polimorfisme CYP2D6*4, COMT rs4680 și NRG1 rs35753505, rs3924999) cu parametrii clinici (scoruri PANSS), markerii metabolici și hormonal (inclusiv profilul lipidic și nivelurile de prolactină), precum și cu performanțele cognitive. Abordarea orientată spre identificarea genotipurilor asociate atât cu reacții adverse, cât și cu performanțe cognitive diferențiate, deschide noi direcții de cercetare în domeniul psihiatriei personalizate și al terapiei țintite. În acest sens, teza se aliniază tendințelor internaționale actuale în domeniul farmacogenomicii și neuroștiințelor clinice.

Valoarea lucrării este consolidată de caracterul său multidisciplinar, prin integrarea geneticii, psihiatriei clinice, neuropsihologiei și biostatisticii. Studiile incluse în partea specială sunt metodologic bine structurate, cu evaluări standardizate (PANSS, CNS Vital Signs) și analize genetice riguroase, susținute de interpretări științifice pertinente. De asemenea, se remarcă abordarea comparativă între pacienți aflați în stadiul de debut și cei cu evoluție cronică, oferind perspective asupra progresiei clinice și cognitive în tulburările spectrului schizofrenic.

Teza demonstrează maturitate științifică evidentă din partea autoarei, reflectată prin:

- formularea unor ipoteze clare și relevante privind impactul polimorfismelor genetice,
- prezentarea coerentă și academică a rezultatelor și concluziilor;
- utilizarea unor metode moderne și validate de analiză genetică (PCR);
- valorificarea critică și actuală a literaturii științifice internaționale de specialitate.

Originalitatea lucrării constă în aplicarea analizei genetice în context clinic real, prin corelarea variantelor CYP2D6, COMT și NRG1 cu răspunsul la risperidonă și cu profilul cognitiv al pacienților. Rezultatele au potențialul de a contribui la dezvoltarea unor modele de tratament personalizat în schizofrenie și afecțiuni înrudite, cu impact direct asupra aderenței terapeutice și prognosticului.

În plus, diseminarea rezultatelor prin publicații în reviste de specialitate conferă tezei vizibilitate științifică și relevanță internațională.

Lucrarea este solid argumentată științific, metodologic bine fundamentată și cu un impact potențial semnificativ asupra practicii clinice. Teza îndeplinește toate criteriile pentru acordarea titlului de doctor în medicină, demonstrând pe deplin competențele academice, de cercetare și de sinteză ale autoarei.

VII. CONCLUZIE

Referatul științific sintetizează o contribuție originală valoroasă în domeniul farmacogeneticii și psihiatriei, demonstrând relevanța polimorfismelor genetice (CYP2D6, COMT și NRG1) ca potențiali biomarkeri în predicția răspunsului la tratamentul cu risperidonă și în evaluarea profilului cognitiv al pacienților cu tulburări din spectrul schizofreniei. Lucrarea susține dezvoltarea psihiatriei de precizie și oferă fundamente solide pentru viitoare cercetări multidisciplinare orientate spre optimizarea terapiilor personalizate și creșterea aderenței la tratament.

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC

Prof. Univ. Dr. Andreescu Nicoleta Ioana


Universitatea De Medicină Și Farmacie „Victor Babeș” Din Timișoara

Facultatea De Medicină

Departamentul Departamentul II - Morfologie Microscopică

Catedra Universitară Genetică Medicală

Semnătură



STUDENT DOCTORAND

Dr. Bondrescu Mariana

Universitatea De Medicină Și Farmacie „Victor Babeș” Din Timișoara

Facultatea De Medicină

Semnătură

