

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

**FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VIII – NEUROȘTIINȚE**

RITA IOANA JUNC



TEZĂ DE DOCTORAT

**CONTRIBUȚIA TESTĂRII GENETICE ÎN OPTIMIZAREA
TERAPIEI PACIENȚILOR CU TULBURARE DEPRESIVĂ
MAJORĂ REZISTENTĂ LA TRATAMENT**

- REZUMAT -

Conducător științific
PROF. UNIV. DR. VIRGIL RADU ENĂTESCU

**Timișoara
2024**

Tulburarea depresivă majoră (TDM) prezintă un spectru larg de manifestări clinice, reprezentând o preocupare importantă de sănătate publică datorită prevalenței sale crescute și tendinței mari de recurență, având ca rezultat dizabilitate și o calitate redusă a vieții, pe lângă costurile socioeconomice ridicate ulterioare.

În prezent, TDM constituie unul dintre principalele domenii ale cercetării în psihiatrie clinică și sănătate mintală, atrăgând un nivel ridicat de interes din partea specialiștilor din domeniul sănătății mintale și al comunității medicale. Această atitudine se explică prin realitatea epidemiologică, având în vedere prevalența și incidența crescute ale acestei patologii la populația adultă, așa cum este confirmat și de rapoartele oficiale ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) care afirmă că, în anul 2020, TDM a reprezentat a doua cauză principală de handicap printre toate bolile potențial invalidante din întreaga lume. În plus, TDM presupune costuri crescute (directe, dar mai ales indirecte) determinate de tratamentele sale, având în vedere că TDM reprezintă una dintre cele mai tratabile tulburări mintale. Costurile medicale directe sunt legate de diagnostic, evaluare, spitalizare și tratament atât medical, cât și nemedical, inclusiv prevenirea și reabilitarea pacienților cu TDM, în timp ce costurile indirecte rezultă din incapacitatea persoanelor care suferă de TDM de a-și exercita în mod corespunzător profesia, rezultând frecvent în scăderea calității și a productivității muncii lor sau chiar șomaj. Alte costuri indirecte sunt consecințele dizabilității lor temporare sau pe termen lung, uneori ducând la mortalitate prematură din cauza neglijării asistenței medicale și a ratei crescute de sinucidere întâlnite la pacienții cu TDM și, frecvent, cu consecințe economice asupra familiilor lor, care trebuie să aibă grijă de acești pacienți. Mai mult, TDM este frecvent asociată cu alte afecțiuni medicale care ar putea agrava simptomele depresive și ar putea prelungi durata spitalizării și dizabilitățile legate de depresie la acești pacienți. Pe de altă parte, MDD afectează negativ evoluția și terapia altor boli, în special a bolilor cardiovasculare, facilitând chiar dezvoltarea unor disfuncții cardiovasculare. Din păcate, profilaxia și diagnosticul precoce al TDM la populația generală, în special la nivelul asistenței medicale primare, este încă puternic influențată de nivelul socioeconomic al pacientului.

Frecvent, TDM este însoțită de simptome de anxietate, în special la vârstnici, însă depresia trebuie tratată cu prioritate. Dacă TDM apare la un pacient deja diagnosticat cu o tulburare anxioasă, această patologie trebuie tratată mai întâi.

Este bine cunoscut faptul că TDM manifestă o tendință ridicată spre recidivă, astfel că termenul de tulburare depresivă recurentă (TDR) definește TDM prin episoade recurente, caracterizate prin apariția a două sau mai multe episoade de simptome depresive separate de

perioade de remisie în decurs de un an. Un alt termen, depresie rezistentă (DR) sau depresie rezistentă la tratament (TRD), stabilit de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA), este luat în considerare dacă nu s-a obținut un răspuns terapeutic adecvat după terapia cu cel puțin două antidepresive din clase farmacologice diferite, în doze terapeutice adecvate și pentru o perioadă suficientă de timp (minimum 6 săptămâni). Se consideră că aproximativ 40% din toți pacienții cu MDD manifestă TRD, cu simptome depresive persistente, tulburări de somn, oboseală și gânduri recurente despre moarte. S-a observat că vârstnicii, femeile și persoanele cu alte patologii sunt mai vulnerabile la dezvoltarea TRD.

Pentru a cuantifica intensitatea simptomelor depresive, severitatea elementelor anxioase însoțitoare și evoluția lor sub terapie, au fost dezvoltate mai multe instrumente, cum ar fi Scala de Evaluare a Depresiei/ Anxietății Hamilton (HAM-D) și Scala de Evaluare a Anxietății Hamilton (HAM-A)), create de Hamilton în 1960, respectiv 1959, fiind dintre primele, dar încă printre cele mai utilizate scale, atât în practica clinică, cât și în cercetare. Scopul său inițial a fost de a evalua severitatea episoadelor TDM. Deși nu a fost conceput în scopuri de diagnostic, este frecvent utilizat în acest sens în cercetările clinice care utilizează scoruri de prag pentru a indica prezența unui episod depresiv. Alte scale, cum ar fi Clinical Global Impressions Scale cu cele două domenii ale sale (Severitate și Îmbunătățire (CGI-S, CGI-I)), sunt instrumente clinice dezvoltate de Institutul Național de Sănătate Mintală (1976) pentru a urmări evoluția TDM.

Au fost dezvoltate mai multe medicamente antidepresive pornind de la ipoteza hipofuncției transmisiei aminergice a creierului, de exemplu, serotoninergice, noradrenergice și dopaminergice. Din această perspectivă, unele medicamente acționează selectiv asupra unui singur sistem de neurotransmisie, în timp ce altele acționează mai mult sau mai puțin selectiv asupra mai multor sisteme de neurotransmisie (antidepresive de nouă generație versus antidepresive clasice). În funcție de eficacitatea clinică, costurile și factorii de implementare, Ghidurile Nice 2022 recomandă combinarea tratamentului antidepresiv cu terapia cognitiv-comportamentală (TCC), exerciții de grup sau auto-ajutor ghidat, psihoterapie interpersonală (IPT), psihoterapie psihodinamică pe termen scurt (STPP) sau activare comportamentală individuală (BA). Alegerea tratamentului ia în considerare efectele specifice ale medicamentelor, riscul de sinucidere și istoricul răspunsului la medicamentele antidepresive. Pentru terapia de primă linie, sunt recomandați inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii recaptării serotoninei-norepinefrinei (IRSN) sau antidepresivele triciclice (TCA). Alte antidepresive ar putea fi indicate pe baza istoricului clinic al pacientului și a

tratamentului anterior. ISRS-urile sunt în general bine tolerate, au un profil bun de siguranță și ar trebui să fie considerate prima alegere pentru majoritatea oamenilor. Tratamentul antidepresiv trebuie luat cel puțin 6 luni, iar beneficiile trebuie resimțite în 4 săptămâni.

Deoarece TDR și TRD sunt destul de frecvente, au fost elaborate noi metode de evaluare a mecanismelor și a cauzelor deficienței răspunsului terapeutic. Testarea genetică oferă avantaje majore profesioniștilor din domeniul sănătății, oferindu-le informații genetice care îi pot ajuta să aleagă medicamente adecvate pentru persoanele cu boli mintale și alte tulburări ale creierului. În această direcție, testul genetic Genomind Professional PGx a fost dezvoltat pentru a furniza date care pot ajuta profesioniștii din domeniul sănătății să optimizeze terapia medicamentoasă a pacienților cu tulburări de sănătate mintală. Acest test genetic oferă informații importante despre profilul genetic al pacientului prin analizarea a 24 de gene implicate în răspunsul pacientului la 130 de medicamente utilizate în tratamentul depresiei, al anxietății, al tulburării bipolare, al schizofreniei, al autismului, al tulburării de hiperactivitate cu deficit de atenție, al stresului posttraumatic, al tulburării obsesiv-compulsive, al dependenței și al abuzului de substanțe și al durerii cronice. Dezvoltată în mai 2022, noua versiune actualizată a testului genetic Genomind oferă o abordare personalizată a managementului tulburărilor mintale, recunoscând variația eficacității tratamentului și sensibilitatea tulburărilor de sănătate mintală induse de modificările genetice. Astfel, testul farmacogenetic îmbunătățește rezultatele terapeutice pentru pacienți printr-o selecție mai precisă a medicamentelor potrivite pacientului în funcție de materialul genetic al acestora.

Un număr limitat de studii sunt disponibile în literatura de specialitate privind impactul clinic și funcțional al testării genetice asupra selecției unei terapii antidepresive adecvate în funcție de profilul farmacogenetic al pacientului. Prin urmare, conform datelor mai recente dezbătute în literatura medicală, considerăm cu tărie că sunt necesare studii clinice suplimentare privind posibilitățile oferite de testarea genetică pentru o terapie adecvată ghidată farmacogenetic la pacienții cu depresie și anxietate.

Scopul acestei cercetări a fost de a analiza diferențele privind evoluția pe 12 luni a intensității simptomelor la pacienții cu TDR și TRD la care tratamentul a fost optimizat în conformitate cu informațiile oferite de testarea genetică, în comparație cu un grup de control de subiecți care nu au beneficiat de această testare.

Toate studiile au aderat la principiile evidențiate în Declarația de la Helsinki – Principii etice pentru cercetarea medicală. Toate studiile au fost efectuate în conformitate cu protocolul etic, legea privind protecția datelor și alte cerințe de reglementare după caz. Aprobarea etică

pentru această cercetare a fost obținută de la Clinica PsihoNeuro Mag, Oradea, România (22/12.03.2019) și de la Comitetul de Etică al Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara (71/19.12.2018).

LISTA DE ARTICOLE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Platona RI**, Voiță-Mekeres F, Tudoran C, Tu-doran M, Enătescu VR. The Contribution of Genetic Testing in Optimizing Therapy for Patients with Recurrent Depressive Disorder. Clinics and Practice. 2024; 14(3):703-717. <https://doi.org/10.3390/clinpract14030056>. IF 2.3, indexat Pubmed
2. **Platona RI**, Voiță-Mekereș F, Enătescu VR. Depression Rating Scales – Benefits and Limitations. A Literature Review. Journal of Psychological and Educational Research. 2023 Nov 1;31(2):138-52. IF 0.7
3. **Platona RI**, Căiță GA, Voiță-Mekereș F, Peia AO, Enătescu RV. The Impact of Psychiatric Comorbidities Associated with Depression: A Literature Review. Medicine and Pharmacy Reports. 2024 Feb 7. BDI indexat Pubmed
4. **Platona RI**, Căiță GA, Manole A, Szilagyi G, Enătescu RV. Assessment of Functional Improvement after Pharmacogenomically Guided Antidepressant Therapy in Patients with Recurrent Depressive Disorder. Journal of Psychological and Educational Research. 2024 2024, 32 (1), May, 109-122. IF 0.7
5. Fodor R, Voiță-Mekeres F, Cheregi CD, Indrieș M, Noor H, Pop NO, Marian P, **Platona RI**, Lascu CF, Marcu OA. Epidemiological Study on Spinal Cord Injuries in a Hospital from North-West of Romania. Pharmacophore. 2023 Jan 1;14(1):80-6 ISI, IF 0.5

Tulburarea depresivă majoră este o tulburare complexă care a fost considerată de mai bine de două decenii ca având un fundal de eritabilitate crescută, ajungând până la 37% conform estimărilor a două studii pe gemeni. În ciuda dovezilor solide pentru o componentă genetică, identificarea variantelor specifice de gene responsabile de dezvoltare a acestei tulburări a constituit întotdeauna o provocare majoră. Studiile de asociere la nivelul genomului au testat existența diferențelor în frecvențele alelelor între pacienții cu TDM și grupurile de control, cu milioane de polimorfisme comune pe o singură nucleotidă în întregul genom. Aceste diferențe pot fi relevante din punct de vedere funcțional pentru această boală sau pot indica loci care sunt transmiși într-un dezechilibru de legătură cu un polimorfism causal.

În domeniul nosologiei și al terapiei psihiatrice, tulburarea depresivă și anxietatea au o istorie comună lungă și apropiată. Analizele anchetelor epidemiologice la scară largă au identificat modele majore de suprapunere fenomenologică între aceste două condiții. De-a lungul timpului, ipoteza unui fond genetic comun a fost testată ca bază potențială pentru această relație. Un studiu de familie anterior realizat de Hettema et al. a dezbătut dovezi cu privire la co-apariția anxietății și a TDM, în timp ce studiile pe gemeni indică factori de risc genetici comuni care ar putea explica aceste comorbidități. Prin urmare, studierea geneticii moleculare a acestor patologii poate oferi un sprijin potențial pentru loci genetici specifici care ar putea influența susceptibilitatea indivizilor de a dezvolta un spectru de simptome depresive și/ sau anxioase.

Scopul principal al primului nostru studiu a fost acela de a analiza diferențele privind evoluția pe 12 luni a intensității simptomelor TDR ale pacienților al căror tratament a fost optimizat în conformitate cu informațiile oferite de testarea genetică, în comparație cu un grup de control de participanți care nu au beneficiat de această testare. Metode: Acest studiu longitudinal prospectiv a fost realizat între 2019 și 2022, iar pacienții au fost evaluați utilizând Scala de Evaluare a Depresiei Hamilton (HAM-D), Scala de Evaluare a Anxietății Hamilton (HAM-A) și Scala Clinical Global Impressions: Severity și Improvement. I-am urmărit la 1, 3, 6 și 12 luni. Rezultate: Din cei 76 de pacienți cu TDR, 37 au fost testați genetic (Grupa A) și 39 nu au fost (Grupa B). Deși pacienții din grupul A aveau la momentul inițial simptome depresive semnificativ mai severe din punct de vedere statistic decât cei din grupul B ($p < 0,001$), prin ajustarea terapiei în funcție de testarea genetică, aceștia au avut o reducere progresivă și mai substanțială a severității simptomelor depresive [$F = 74,334$; $\eta^2 = 0,674$; $p < 0,001$], indicând o asocierie substanțială cu rezultatele oferite de testarea genetică (67,4%). Concluzii: La pacienții cu TDR și un răspuns slab la terapia antidepresivă, testarea farmacogenetică permite ajustarea tratamentului, rezultând o reducere constantă și superioară a intensității simptomelor depresiei și anxietății.

Obiectivul celui de-al doilea studiu a fost de a compara funcționalitatea pacienților diagnosticați cu TDR măsurată prin scorul Global Assessment of Functioning (GAF) după optimizarea tratamentului în funcție de testarea genetică, pe o perioadă de un an. Funcționalitatea pacienților a devenit în ultimele decenii de interes pentru diagnosticul transversal în psihiatrie. Este esențial să cunoaștem variabilele clinice, demografice și psihosociale care sunt asociate cu funcționarea pe termen lung. Studiul este clinic prospectiv, care analizează impactul clinic al farmacogenomicii asupra managementului pacienților cu

TRD. Aplicând un model longitudinal de analiză la eșantioane de pacienți cu TRD testați genetic, precum și la pacienții care nu au beneficiat de testare genetică, am comparat îmbunătățirea funcționalității măsurată prin scorul GAF. Rezultatele indică o îmbunătățire a funcționalității pacienților testați genetic după trei luni și până la un an de tratament în comparație cu pacienții netestați genetic. Una dintre principalele calități ale cercetării noastre este designul longitudinal care permite urmărirea pacienților pe parcursul unui an prin utilizarea GAF pentru a evalua funcționalitatea pacienților la cinci intervale specifice, începând de la momentul inițial și după optimizarea tratamentului. Informațiile furnizate de cercetarea noastră ar putea fi folosite pentru a dezvolta un algoritm de personalizare a managementului pacienților cu TRD în funcție de rezultatele testelor genetice.

Scopul celui de-al treilea studiu a fost identificarea variațiilor a 5 gene, 3 farmacocinetice (CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6) și 2 farmacodinamice (SLC6A4, HTRA2), utilizate pentru optimizarea terapiei la pacienții cu depresie rezistentă la tratament (TRD) folosind teste farmacogenomice (PGx) și monitorizarea evoluției clinice prin utilizarea scalelor psihometrice HAM-D și CGI-S în stadiul inițial (T1) și ulterior HAM-D la 1 lună (T2), 3 luni (T3), 6 luni (T4) și 12 luni (T5). În acest studiu prospectiv longitudinal am inclus 128 de pacienți din ambulatoriul Clinicii Psiho NeuroMag din Oradea, România, diagnosticați cu TRD. Vârsta pacienților a fost între 18 și 73 de ani, pe o perioadă de 5 ani, respectiv, martie 2019 – martie 2024. În urma istoricului medical, pacienților care nu au răspuns la tratamentul antidepresiv li s-a propus testarea farmacogenomică. Astfel, s-au format 2 grupe de pacienți: tratament ghidat de analiza genetică (AGT, N = 63) și tratament ca de obicei (TAU, N = 65). Vârsta medie a pacienților testați genetic a fost de 36,14, iar a celor netestați genetic a fost de 50,15, astfel au existat diferențe semnificative între cele două grupuri, ceea ce indică o mai mare receptivitate a participanților din grupul testat genetic la tehnicile moderne de diagnostic. Vârsta de debut a pacienților din lotul AGT este mai tânără, dar s-au indicat diferențe semnificative în cazul sexului, al mediului de origine și al numărului de recăderi înregistrate. Evaluarea de către HAM-D-17 și CGI-S a participanților în stadiul inițial a indicat o severitate semnificativă a pacienților care au acceptat testarea genetică comparativ cu cei netestați.

Această cercetare are unele limitări, în special care rezultă din faptul că a fost realizată într-un singur centru și a fost efectuată pe un număr limitat de pacienți. În cele din urmă, nu putem uita că acest studiu a fost realizat în timpul pandemiei de COVID-19, când pacienții erau mai predispuși la tulburări depresive și aveau niveluri mai ridicate de anxietate.

Concluzii și contribuții personale

Concluzii finale

De la introducerea antidepressivelor în psihofarmacologie în anii 1960, HAM-D și BDI au fost scalele de evaluare a depresiei cel mai frecvent utilizate. Multe dintre scalele prezentate, atunci când sunt utilizate ca instrumente pentru prezicerea rezultatului tratamentului antidepressiv, au demonstrat că scorurile obținute au relevanță limitată pentru diagnosticarea tulburării depresive majore (TDM).

Comorbiditatea tulburării de anxietate are implicații adverse profunde asupra evoluției, a prognosticului și a reactivității terapeutice a depresiei, va prelungi timpul necesar pentru obținerea remisiunii episodului depresiv, iar pacienții aflați în tratament vor avea tendința de a abandona mai repede tratamentul. Prezența depresiei majore este în sine un factor predictiv pentru apariția ulterioară a tulburării de anxietate generalizată.

Comorbiditatea depresiei la cei cu abuz de substanțe sau dependență are implicații profunde asupra prognosticului lor clinic. Asocierea tulburării de personalitate are un impact semnificativ asupra comportamentului suicidar al pacienților cu depresie majoră.

Eficacitatea testării genetice în optimizarea tratamentului pentru pacienții cu tulburări de sănătate mintală a evidențiat faptul că peste 80% dintre pacienții care au beneficiat de testarea genetică au raportat îmbunătățiri semnificative, efecte adverse mai reduse, îmbunătățirea calității vieții și rate semnificativ mai scăzute de eșec după prescrierea tratamentului antidepressiv.

Utilizarea testelor farmacogenetice pentru a ghida alegerile terapeutice este recomandată pentru a ghida tratamentul pentru TRD și/ sau anxietate, mai ales atunci când tratamentul anterior al pacientului a eșuat.

După analiza genelor CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, SLC6A4, HTRA2, ale căror rezultate au fost utilizate pentru optimizarea tratamentului post-testare genetică, observăm că cea mai frecventă schimbare a clasei de medicamente a fost indicată în combinație cu neuroleptice sau timostabilizatori.

Comparând evoluția clinică folosind HAM-D-17, între tratamentul inițial și după terapia optimizată după testarea genetică, grupul de pacienți testați genetic a obținut îmbunătățiri clinice într-o măsură mai mare comparativ cu grupul netestat.

Contribuții personale

Studiul nostru se referă la o temă actuală, tratamentul pacienților cu TRD, un subset al TDM, pentru care terapia antidepresivă ghidată farmacogenetic oferă perspectiva unei prescripții personalizate, care este mai eficientă și are mai puține efecte adverse.

Acest studiu este un studiu clinic prospectiv, unul dintre primele din țara noastră care analizează impactul clinic al PGx asupra managementului pacienților cu TRD.

Una dintre principalele calități ale cercetării noastre este designul longitudinal, care permite urmărirea evoluției pacienților timp de un an prin utilizarea mai multor scale psihometrice pentru a evalua intensitatea simptomelor depresive și anxioase la cinci intervale specifice, începând de la momentul inițial și după optimizarea tratamentului.

Informațiile oferite de cercetarea noastră ar putea fi folosite pentru a elabora un algoritm de personalizare a managementului pacienților cu TRD în funcție de rezultatele testelor genetice.