

## Translația paradigmei de la abordarea diagnostică categorială actuală la o abordare dimensională, genetică și cantitativ neurobiologică în tulburările psihotice la copil și adolescent: un studiu preliminar

### Shifting the Paradigm from the Actual Categorical Diagnostic Approach to a Dimensional, Genetic and Quantitative Neurobiological Approach in Child and Adolescent Psychotic Disorders: a Preliminary Study

Nussbaum Laura<sup>1,2</sup>, Corches Axinia<sup>2</sup>, Andreescu Nicoleta<sup>3</sup>, Puiu Maria<sup>3</sup>

#### REZUMAT

---

Studiind și analizând literatura actuală de specialitate am ajuns la concluzia că există o mare nevoie pentru o stratificare a tulburărilor neuropsihiatrice și neurodegenerative bazată pe o nouă abordare a unor constelații simptomatice.

Această multitudine de date multidisciplinare obținute se pot prelucra printr-o platformă a biomarkerilor neurobiologici cu înalt standard și corelația tuturor procedurilor se poate realiza prin algoritmul mașinii vector al stratificării multimodale a diagnosticelor neuropsihiatrice implicate.

Am dori să creem o platformă națională și să contribuim la platforma internațională prin această stratificare multimodală a constelațiilor dimensionale simptomatice care să contribuie la cercetările pentru găsirea noii medicații.

Se urmărește: implementarea de noi ghiduri diagnostice; Cuprinderea populației pediatrie în acest studiu înseamnă intervenții timpurii care să modifice traiectoria bolii printr-o manieră personalizată și care să conducă la creșterea calității vieții.

Studiul ar avea un impact mare în privința rezilienței la copii cu psihoze cu debut timpuriu (VEOS - schizofrenia cu debut foarte timpuriu, EOS - schizofrenia cu debut timpuriu) și la UHR - categoriile cu grad de risc ultra crescut.

Ne așteptăm să aducem o contribuție în găsirea markerilor genetici, biologici, neuroimagingistici și cognitivi prin clasificarea pe care o propunem: Schizofrenie și Tulburare Bipolară sporadică versus familială și UHR sporadică versus istorie familială pozitivă pentru psihoză.

**Cuvinte cheie:** simptome dimensionale, psihoză, neurodegenerativ, neurobiologic, genetic

#### ABSTRACT

---

Studying and analyzing the current literature of speciality there are unmet needs concerning: the stratification of the neuropsychiatric and neurodegenerative disorders, based on a novel dimensional symptoms constellation approach; the neurobiological, genetic, neurocognitive and neuroimaging markers in these neuropsychiatric disorders and the discovery and development of new drug therapies correlated with the real causes, roots and neurobiological substrates of the disorders.

The proposed work is ambitious and pioneering because no present treatment administered in the targeted neuropsychiatric disorders is based on the neurobiological substrates and on the pathophysiological causes, so that new drug discovery should be a priority in this domain.

We expect advances in the regulatory, clinical and healthcare practice - through the implementation of new diagnostic guidelines and guides in neuropsychiatry and addressing these specific societal challenges and unmet needs in this domain, targeting neuropsychiatric disorders.

High impact will be expected in the pediatric population with neuropsychiatric disorders, because finding proper drug therapies can change the life trajectory of this population, because the early intervention in a tailored personalized manner will improve the quality of life, especially for this population, who is in a dynamically developmental phase.

High impact is expected concerning the neuronal resiliency of the neuropsychiatric patients population.

**Keywords:** dimensional symptoms, psychosis, neurodegenerative, neurobiological, genetic

---

1 Universitatea de Medicină și Farmacie „V. Babeș” Timișoara, Disciplina Pedopsihiatrie, Departamentul de Neuroștiințe

2 Clinica de Neurologie și Psihiatrie pentru Copii și Adolescenți, Timișoara

3 Universitatea de Medicină și Farmacie „V. Babeș” Timișoara, Disciplina de Genetică

e-mail: nussbaumlaura@yahoo.com

---

1 University of Medicine and Pharmacy „V. Babeș” Timișoara, Paedopsychiatry Discipline, Department of Neurosciences

2 Clinic of Neurology and Psychiatry for Children and Adolescents, Timișoara

3 University of Medicine and Pharmacy „V. Babeș” Timișoara, Discipline of Genetics

e-mail: nussbaumlaura@yahoo.com

## CONCEPT ȘI ABORDARE

Una din dificultățile dezvoltării următoarei generații de tratamente pentru psihoze afective și nonafective (Schizofrenie, Tulburări depresive, Tulburare bipolară) și pentru tulburări neurodegenerative este faptul că nu au fost identificate variante valide neurobiologice, genetice și imagistice cu larg efect [18, 20].

Selecția pentru cercetare a cohortelor în scopul dezvoltării noilor medicamente, care să fie eficiente asupra simptomelor negative, a neurocogniției, presupune înțelegerea neurobiologiei tulburării, de la etiologie, factori cauzali la mecanisme fiziopatologice [3, 6, 8, 9, 20].

În acest scop este utilă urmărirea prospectivă longitudinală a cazurilor de la debut, la evoluția la vârsta adultă. Am utilizat modelele multimodale pentru identificarea „bio-semnăturii” a tulburărilor.

Datorită faptului că 2/3 din genele din genom participă la dezvoltarea creierului prin diferite mecanisme și căi, este de înțeles de ce procesele neurodevelopmentale și neurodegenerative care produc tulburări multifactoriale sunt extrem de complexe. Astfel că cercetarea genelor candidate pentru aceste tulburări neuropsihiatrice și neurodegenerative aduc rezultate interesante.

Cercetările în acest domeniu trebuie să fie interdisciplinare, multidisciplinare și integrative.

Proiectul nostru propune investigarea acestui polimorfism genetic și identificarea corelațiilor SNPs

(Single Nucleotide Polymorphisms), relația genotip-fenotip în corelație cu profilul clinic, evoluția și cu răspunsul la medicamente [1, 2, 4, 5, 11, 12, 14, 16].

În proiectul nostru propunem utilizarea diagnosticului dimensional și stratificarea pacienților cu tulburări neuropsihiatrice, dezvoltarea protocoalelor de diagnostic clinic corelate cu markerii neurobiologici, neuroimagistici și genetici [1, 7, 15, 17, 19].

Cunoscând faptul că farmacoterapia depinde de aspecte neurobiologice și fiziopatologice împărtășite, dimensiunea simptomatică psihotică din schizofrenie se va extinde la dimensiunea psihotică din alte boli neurodegenerative. Astfel este rezonabilă implementarea medicației cunoscute drept utile într-o condiție – psihoza din schizofrenie, psihoza depresivă și psihoza din tulburarea bipolară în condiții cu simptome similare din tulburări neurodegenerative [10, 21, 23, 26].

Ne-am propus să analizăm dimensiunea simptomatică în diferite condiții [13].

Scopul nostru este să găsim definiții specifice pentru fiecare simptom: psihoză, agitație, depresie, apatie, tulburări cognitive [10, 13, 20, 24, 25].

Aceste cercetări presupun participarea unei echipe multidisciplinare: experți în neurobiologie, patofiziologie, farmacologie, preclinică și clinică, psihiatrie translațională, neuropsihiatrie pentru a putea dovedi ipotezele noastre în practica clinică.

Activitățile din proiectul nostru vor cuprinde (**Tabelul 1**):

**Tabelul 1 - Fazele de bază ale studiului**

Faza	Activități aplicate
<b>Documentarea și validarea Protocolului Procedurilor</b>	<b>Elaborarea unui protocol</b> care să cuprindă parametrii neurobiologici, genetici, farmacogenetici, imagistici și clinici care vor fi investigați. Elaborarea unui ghid de investigații preclinice, neurobiologice, genetice, imagistice și clinice.
<b>Stabilirea cohortelor din Proiect</b>	<b>Pregătirea documentației pentru aprobarea etică</b> Stabilirea populației de pacienți și a cohortelor din studiu care vor fi investigați în funcție de criteriile de includere și excludere. Elaborarea Consimțământului Informat, respectiv Consimțământul pentru Copil în cazul populației pediatrice neuropsihiatrice care va conține toate informațiile despre proiect și metodologie.

<p><b>Evaluarea clinică și paraclinică a pacienților</b></p>	<p><b>Evaluarea clinică și psihiatrică</b> – K-SADS - DSM IV- Confirmarea Categoricală Diagnostică și DSM V – Simptome dimensionale, confirmarea diagnosticului sindromal, Mini Mental State for Neuropsychiatric Symptoms.</p> <p>Evaluări interdisciplinare / Multidisciplinare : Examinare neurologică, <b>EEG</b> (PE, SLI, somn).</p> <p>Evaluare psihologică: determinarea nivelului de dezvoltare în <b>QI</b>, nivelul cognitiv-<b>NEPSY</b>, <b>Wechsler Memory Scale</b> (WMS III)</p> <p>Modificarea paradigmei de la diagnosticul actual categorial la clusterul de simptome dimensionale în tulburările neuropsihiatrice și neurodegenerative (Schizofrenie, Tulburări depresive psihotice, Tulburare bipolară psihotică și tulburări neurodegenerative)</p> <p>Rafinarea taxonomiei și stratificarea tulburărilor țintă neuropsihiatrice și neurodegenerative, pe baza markerilor moleculari, neurobiologici imagistici și genetici.</p> <p>Surprinderea diagnosticului dimensional prin <b>PANSS</b> (Scala Sindroamelor Pozitive și Negative)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-PANSS Simptome Pozitive - Delir, Dezorganizare conceptuală, Comportament halucinator, Grandiozitate, Suspiciozitate, Persecuție</li> <li>-PANSS Simptome Negative - Afecte tocite, Apatie, Retragere emoțională, Raporturi scăzute, Retragere pasivă, Absența spontaneității și fluxului conversației.</li> <li>-PANSS Simptome Cognitive (dezorganizare, Atenție scăzută, Absența judecății și insightului, Dezorganizare conceptuală, Dificultăți în gândirea abstractă și Gândire Stereotipă.</li> <li>-PANSS Psihopatologie generală – Depresie, Anxietate</li> <li>-CGIS – Impresia Globală Clinică a Severității</li> <li>-CGI-I – Clinical Global Impression Improvement</li> <li>- SS-DSM V – Scala Severității Simptomelor</li> </ul> <p>Crearea unui raport intermediar al studiului care să cuprindă datele clinice și anamnestice evaluate.</p> <p>Stratificarea multimodală și clasificarea Tulburărilor neuropsihiatrice.</p>
<p><b>Fenotiparea cohortelor de pacienți prin utilizarea instrumentelor standardizate și indicatorilor clinici</b></p>	<p>Aplicarea scalelor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CGAS (Evaluarea Globală a Funcționării)</li> <li>- CSSRS (Scala Columbia a Suicidului)</li> <li>- CDRS-R – Scala Depresiei pentru Copil</li> <li>- BDI – Inventarul Beck al Depresiei</li> <li>- CDSS – Scala Calgary a Depresiei în Schizofrenie</li> <li>- NY-AACENT (Evaluarea Cognitivă)</li> <li>- UKU (Evenimente și simptome adverse), SAS, AIMS, BARS (Scalele Simptomelor Extrapiramidale)</li> </ul>

<p><b>Evaluarea markerilor neurobiologici și comunicarea rezultatelor</b></p>	<p>Investigarea markerilor neurobiologici și implicarea în mecanismele acestor tulburări – mecanisme GABAergice, glutamatergice, NMDA, BDNF</p> <p>Investigarea receptorilor NMDA prin MNA și nivelul D-Serinei care poate fi detectat în sânge și LCR, care este un co-agonist al receptorilor NMDA.</p> <p>Investigarea biomarkerilor specifici Dicarbonyl (methylglyoxal) datorită presupusului stres toxic.</p> <p>Explorarea relației dintre nivelul membranei eritrocitare a acizilor grași (nivel scăzut de omega3) măsurat prin cromatografie prin gaz și funcționarea cognitivă a pacienților.</p>
<p><b>Testarea genetică și farmacogenetică</b></p>	<p>-Probele DNA și RNA obținute de la pacienți, din sângele venos periferic pe EDTA și stocarea lor la -40°C</p> <p>-Utilizarea unui model pentru înțelegerea implicațiilor funcționale biologice ale variantelor genetice ( genele candidate DISC1, complexul genetic G72/G30 la nivelul cromozomului 13q33, GRM3 și GRIN2A – variantele polimorfice ale 16q11.2)</p> <p>-Analizarea prin teste farmacogenetice a SNPs și alelele pentru CYP și a enzimelor citocromului P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6) implicate în metabolizarea tuturor antipsihoticelor, Antidepresivelor și Timostabilizatorilor existenți.</p> <p>- Genotiparea prin RT-PCR-SNP a qPCR pentru detecția microduplicatelor și delețiilor care cauzează CNV la 13q33, 16q11.2 utilizând DNAg pentru cazurile confirmate prin arrayCGH.</p> <p>- Determinarea CNVs implicate în activitatea sinaptică și procesele neurodevelopmentale pentru cohortele urmărite prospectiv.</p> <p>- Extragerea DNA genomic din sângele periferic: leucocite, PCR amplificate și pirosecvențiate în scopul de a investiga hipermetilația DNA a promotorului relinei care este implicat în migrarea neuronală și sinaptogeneze.</p> <p>- Analizarea utilizării studierii markerilor genetici în practica clinică.</p>
<p><b>Testare neuropsihologică și neurocognitivă</b></p>	<p>Aplicăm teste cantitative neuropsihologice cognitive – <b>CANTAB, COG State, CRT, NEPSY</b>, în scopul evaluării cogniției și a găsirii unor corelații și noi ținte pentru descoperirea a noi medicamente care să acționeze nu doar pe simptomele pozitive ci și pe dimensiunea cognitivă.</p>
<p><b>Neuroimagică și tehnologii cantitative</b></p>	<p>Identificarea și validarea substratului biologic și clinic al constelațiilor simptomatice neuropsihiatrice: EEG, MRI, fMRI (deficitul de substanță cenușie frontotalamică cerebral)</p> <p>-Endofenotipul neurodevelopmental și neurodegenerativ prin: Spectroscopie (analizarea disfuncției glutamatului, temperaturii cerebrale)</p> <p>-Biomarkeri periferici pentru obținerea corelatelor lor biologice pentru noile ținte în găsirea noilor medicamente.</p> <p>-Găsirea a noi medicamente care să inhibe activarea microgliei, cunoscându-se faptul că microglia este puternic activată în tulburările neuropsihiatrice și neurodegenerative.</p>

<b>Studierea Markerilor Neurobiologici, markerilor genetici neurocognitivi și a markerilor neuroimagingistici la pacienții UHR pentru Psihoză</b>	Investigarea acelorași parametri și markeri la grupul UHR care sunt urmași sau frați ai pacienților psihotici.
<b>Replicarea și translația inversă a rezultatelor obținute- Modelul Psihiatriei translaționale</b>	Studii preclinice a variabilelor neurobiologice, genetice și a markerilor majori. Găsirea parametrilor pentru translație.
<b>Managementul datelor și IT</b>	Colectarea, analizarea și interpretarea datelor multi-site și a datelor multifactoriale.
<b>Utilitatea Clinică și diseminarea ca „Standard de aur al îngrijirii”</b>	Implementarea parametrilor relevanți ai markerilor neurobiologici, genetici, neurocognitivi și neuroimagingistici în practica clinică și alegerea unor ținte pertinente în descoperirea unor noi medicamente într-un cadru medical personalizat, după o corectă stratificare diagnostică dimensională și rezultatele obținute din platforma matricială

## CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Studiind și analizând literatura actuală de specialitate am ajuns la concluzia că există o mare nevoie pentru o stratificare a tulburărilor neuropsihiatrice și neurodegenerative bazată pe o nouă abordare a unor constelații simptomatice.

Această multitudine de date multidisciplinare obținute se pot prelucra printr-o platformă a biomarkerilor neurobiologici cu înalt standard și corelația tuturor procedurilor se poate realiza prin algoritmul mașinii vector al stratificării multimodale a diagnosticelor neuropsihiatrice implicate.

Am dori să creem o platformă națională și să contribuim la platforma internațională prin această stratificare multimodală a constelațiilor dimensionale simptomatice care să contribuie la cercetările pentru găsirea noii medicații.

## SE URMĂREȘTE

Implementarea de noi ghiduri diagnostice

Cuprinderea populației pediatrice în acest studiu înseamnă intervenții timpurii care să modifice traiectoria bolii printr-o manieră personalizată și care să conducă la creșterea calității vieții.

Studiul ar avea un impact mare în privința rezilienței la copii cu psihoze cu debut timpuriu (VEOS - schizofrenia cu debut foarte timpuriu, EOS - schizofrenia cu debut timpuriu) și la UHR - categoriile cu grad de risc ultra crescut.

Ne așteptăm să aducem o contribuție în găsirea markerilor genetici, biologici, neuroimagingistici și cognitivi prin clasificarea pe care o propunem: Schizofrenie și Tulburare Bipolară sporadică versus familială și UHR sporadică versus istorie familială pozitivă pentru psihoză.

\*

\*

\*

## CONCEPT AND APPROACH

One of the main challenges to developing next-generation therapeutics for neuropsychiatric disorders – Non-affective and Affective Psychoses (especially Schizophrenia, Depressive Disorders, Bipolar Disorders) and for the neurodegenerative disorders,

is the fact, that no common valid neurobiological, genetic, imaging variants of large effect have been identified [18, 20].

Knowing the fact, that the selection of targets for novel drug therapies requires an in depth understanding of the neurobiology of the disorder, from the etiological, causal factors to pathophysiological

mechanisms and longitudinal studies of disease onset, progression and duration we have chosen targeted existing cohorts for this research proposal [3, 6, 8, 9, 20].

We use the power of multimodal models that can be used to identify neuropsychiatric disease signatures and bio-signatures.

Because 2/3 of the genes in the genome participate in the development of the brain, through different mechanisms and pathways, it is obvious why the neurodevelopmental but also the neurodegenerative processes which cause multifactorial disorders are extremely complex, so that the research on the candidate genes for the mentioned neuropsychiatric, neurodegenerative disorders, will bring interesting results.

The present research needs an interdisciplinary, multidisciplinary, integrative approach.

Our project proposes the investigation of these genetic polymorphisms and the identification of correlations between **SNP's-Single Nucleotide Polymorphisms**, the relation genotype-phenotype, in connection with the clinical profile and evolution and with the response to medication [1, 2, 4, 5, 11, 12, 14, 16].

In our proposed project, we aim through our applied approaches: to improve the dimensional diagnosing and stratification of the neuropsychiatric patients; to develop clinical diagnostic protocols correlated with the neurobiological, neuroimaging and genetic markers [1, 7, 15, 17, 19].

Knowing that pharmacotherapy depends on knowledge of shared neurobiological and pathophysiological aspects then it means that the

symptoms dimension psychosis of schizophrenia is to be confidently extended to the psychosis neurodegenerative disease, so that we aim to prove the shared neurobiology and pathophysiology, in order to warrant the use of new drugs across syndromes [10, 21, 23, 26].

Then it is reasonable to implement drugs known to be useful for the treatment of a symptom in one condition - psychosis in schizophrenia, psychotic depressive and bipolar disorders for conditions with similar symptoms - psychosis in neurodegenerative disorders [10, 13, 22, 26].

This further justifies the fact that we will analyze the symptoms dimensionally in different conditions [13].

We will facilitate the use of appropriate drugs by practitioners, through defining each symptom that is a proper target for pharmacotherapy individually. So that, we will develop specific definitions for each target symptom (psychosis, agitation, depression, apathy, cognitive disturbances) [10, 13, 20, 24, 25].

The current proposed project will address the unmet medical needs in the area of these neuropsychiatric disorders, some of our aims being at the early discovery stage of the continuum but through our multidisciplinary approach, our team comprising experts in neurobiology, pathophysiology, preclinical and clinical pharmacology, translational psychiatry and neuropsychiatry and clinical neuropsychiatrists and psychiatrists, we will be able to translate our hypotheses into clinical practice and access and also we will replicate the obtained results.

The main steps of our work plan will be (**Table 1**):

**TABLE 1 MAIN STEPS AND PHASES OF THE STUDY**

<b>Phase</b>	<b>Applied Activities</b>
<b>Documentation and validation of the Protocol and Procedures</b>	<b>Elaborating a guiding protocol</b> comprising the neurobiological, genetic, pharmacogenetic, imaging and clinical parameters that will be investigated Elaborating the guide of preclinical, neurobiological, genetic, imaging and clinical investigations
<b>Establishing the project cohorts</b>	<b>Preparing the documentation for the ethical approval</b> Establishing the patient population and study cohorts that will be investigated, in function of clear enrollment and exclusion criteria Elaborating the <b>Informed Consent</b> respectively the <b>Assent</b> in the case of the neuropsychiatric pediatric population, which will contain all the needed information about the project conduct and the methodology

<p><b>Clinical and Para-Clinical Evaluation of the patients</b></p>	<p><b>Clinical and Psychiatric Evaluation</b>–K-SADS- DSM IV – Categorical Diagnostic Confirmation and DSM 5 – Dimensional Symptoms, Syndromal based confirmation of the diagnoses, <b>Mini Mental State for Neuropsychiatric Symptoms</b></p> <p><b>Interdisciplinary/ Multidisciplinary Evaluations: Neurological – finding Neurological Soft Signs</b> and Physical Examination and EEG (evoked potentials, SLI, sleep)</p> <p><b>Psychologic</b> Evaluation – determination of the development and intellectual niveau – IQ, <b>cognitive niveau-NEPSY, Wechsler Memory Scale (WMS-III)</b></p> <p>Shifting the paradigm from the actual categorical diagnostic approach to a dimensional symptoms cluster approach in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders (our cohorts being divided in: Schizophrenia, Depressive Disorders, psychotic Bipolar Disorders and Neurodegenerative Disorders )</p> <p>Refining the taxonomy and stratification of the targeted neuropsychiatric and neurodegenerative disorders - <b>Schizophrenia, Depressive Disorders (psychotic, unipolar depression, major depressive disorders, treatment resistant depression), psychotic Bipolar Disorders and Dementia</b>, on the basis of molecular, neurobiological, imagistic and genetic markers</p> <p>Capturing the <b>dimensional diagnostic</b> approach through the following symptoms constellations mirrored through the PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) application evaluating the positive, negative, cognitive symptoms dimensions in the chosen neuropsychiatric cohorts:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>PANSS Positive Symptoms – Delusions, Conceptual Disorganization, Hallucinatory Behavior, Grandiosity, Suspiciousness/ Persecution</b></li> <li>- <b>PANSS Negative Symptoms – Blunted Affect, Apathy, Emotional Withdrawal, Poor Rapport, Passive Apathetic Withdrawal, Lack of Spontaneity and Flow of Conversation</b></li> <li>- <b>PANSS Cognitive Symptoms (Disorientation, Poor Attention, Lack of Judgement and Insight, Conceptual Disorganization, Difficulty in Abstract Thinking and Stereotyped Thinking)</b></li> <li>- <b>PANSS General Psychopathology Symptoms (Depression, Anxiety)</b></li> </ul> <p>Characterisation of disease clinical severity and prediction of changes in disease state and severity through quantifiable variables and scale scores in correlation with some quantifiable neurobiological and genetic / pharmacogenetic markers -<b>CGI-S</b> (Clinical Global Impression Severity), <b>CGI-I</b> (Clinical Global Impression Improvement), <b>SS-DSM5</b> (Symptom Severity Scale)</p> <p><b>Creating the intermediar report of the study, comprising the clinical and anamnestic evaluation data</b></p> <p><b>Multimodal Stratification and Classification of the Neuropsychiatric Disorders of Choice through the Support Vector Machine, that will engage supervised learning algorithms that will recognize and analyse dimensional symptomatic patterns</b></p>
---	--

<p><b>Further phenotyping of the established patient cohorts using standardized instruments and clinical indicators</b></p>	<p>Application of the neuropsychiatric scales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>CGAS (Clinical Global Assessment of Functioning)</b></li> <li>- <b>CSSRS (Columbia Suicide Rating Scale)</b></li> <li>- <b>CDRS-R – Child Depression Rating Scale</b></li> <li>- <b>BDI – Beck Depression Inventory</b></li> <li>- <b>CDSS – Calgary Depression Scale for Schizophrenia</b></li> <li>- <b>NY-AACENT (Cognitive Assessment)</b></li> <li>- <b>UKU (Present Symptoms and Adverse Events), SAS, AIMS, BARS (Extapyramidal Symptoms Scales)</b></li> </ul>
<p><b>Evaluation of the Neurobiological Markers and Pathways and Finding Targets for New Drug Therapies</b></p>	<p>Investigation of the major neurobiological markers and pathways involved in the mechanisms of these neuropsychiatric disorders (schizophrenia, depressive disorders, psychotic bipolar disorders and Alzheimer disease) – <b>GABAergic, glutamatergic, NMDA type glutamate pathways, Nicotinic Acetylcholine pathways, BDNF (brain derived neurotrophic factor)</b></p> <p>Investigating the <b>NMDA</b> receptors function and activity, through the <b>Mismatch Negativity Amplitude</b> and the levels of <b>D-serine</b>, which can be detected in blood and cerebrospinal fluid, is a co-agonist of NMDA receptors and is supposed to be in low plasma levels for the patients with psychotic symptoms</p> <p>Investigating specific biomarkers <b>Dicarbonyls (methylglyoxal)</b> and Advanced Glycation End Products – <b>AGE's (Pentosidine)</b>, because of the supposed toxic stress dicarbonyls/AGE's accumulation in the neuropsychiatric psychotic disorders</p> <p>Finding bioactives able to inhibit the dicarbonyl accumulation and the AGE's formation, this being of great therapeutic value</p> <p>Exploring the relationship between <b>erythrocyte membrane fatty acid levels (significantly lower omega 3 docosahexanoic acid levels)</b>, measured by gas chromatography and the cognitive functioning of the neuropsychiatric patients of our cohorts</p>
<p><b>Genetic and Pharmacogenetic Testing</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● The <b>DNA</b> and <b>RNA</b> probes extraction from peripheral venous blood probes on EDTA and their storage at -40 Grades Celsius in the freeze</li> <li>● Using model systems to understand the functional biological implications of gene variants for these studied neuropsychiatric disorders (<b>DISC1 candidate gene, the G72/G30 gene complex on chromosome 13q33, GRM3 and GRIN2A – polymorphic variants at 16q11.2</b>)</li> <li>● Analyzing through pharmacogenetic testing, the <b>SNP's</b> and <b>alleles</b> for some key CYP systems and the enzymes of the cytochrome <b>P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6)</b> implied in the metabolization of all the existent Antipsychotics, Antidepressive medication and Mood Stabilizers</li> </ul>



<p><b>Genetic and Pharmacogenetic Testing</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● The <b>genotyping through RT-PCR – SNP-Single Nucleotide Polymorphisms Genotyping</b>, the <b>qPCR</b> for the <b>detection of microduplications and deletions causing CNV at 13q33, 16q11.2</b>, using <b>DNAg</b> from the cases confirmed through <b>arrayCGH</b></li> <li>● the determination of the <b>CNVs</b> involved in the synaptic activity and neurodevelopmental processes for the prospective cohorts with the chosen neuropsychiatric disorders</li> <li>● Extracting <b>genomicDNA</b> from peripheral blood leukocytes, bisulphite-converted, <b>PCR</b> amplified and pyro-sequenced, in order to investigate the <b>DNA hypermethylation of the reelin gene promoter on the reelin CpG island1</b>, which is involved in the <b>neuronal migration and synaptogenesis</b></li> </ul> <p>Analyzing the utility of using the studied genetic markers in the clinical practice</p>
<p><b>Neuropsychological and Neurocognitive Testing</b></p>	<p>Applying quantitative <b>Neuropsychological Cognitive Testing (for the Cognitive Symptoms and Dysfunctions) - CANTAB Battery, COG State, CRT – Choice Reaction Time, Social Cognition Test Battery (Emotional and Face Processing), NEPSY</b>, in order to evaluate the cognition (<b>Attention/ Processing Speed, Verbal Memory, Verbal and Semantic Fluency, Working Memory</b>) and to make some correlations and find new targets for <b>novel drugs that have action not only on the positive symptoms but also on the cognitive dimension</b></p>
<p><b>Neuroimaging and quantitative Technologies</b></p>	<p>Identifying and validating the clinically relevant biological substrates of the neuropsychiatric symptom constellations through the use of quantitative technologies: <b>EEG – analyzing the gamma synchrony changes indexing cortical changes / elevation in psychosis</b> (evoked responses, sleep), <b>MRI, fMRI– (Fronto-thalamic-cerebellar gray matter deficit, Fronto-striato-thalamic gray matter deficit, MRI-derived three-factor phenotype, MRI whole-brain nonlinear pattern classification, Neurodevelopmental and neurodegenerative schizophrenia endophenotypes), Spectroscopy (analyzing glutamate dysfunctions, brain temperature), PET (investigating the Sigma 1 receptors occupancy, the activation of the Microglia); peripheral biomarkers</b>, in order to obtain their biological correlates for novel therapies or targets</p> <p>Finding new drugs that would <b>inhibit the microglia activation</b>, being supposed that in the targeted neuropsychiatric and neurodegenerative disorders, the microglia were highly activated</p>
<p><b>Study of the Neurobiological, Genetic Neurocognitive and Neuroimaging Markers On Ultra High Risk for Psychosis Patient cohorts</b></p>	<p>Investigating the same parameters and markers on ultra high risk for psychosis patient cohorts, being offspring or siblings of psychotic patients</p>

<b>Replicating and Translating the obtained Results – Translational Psychiatry Model</b>	<b>Preclinical studies of the obtained neurobiological, genetic variables and of the major markers; Finding parameters for reverse translation</b>
<b>Data Management &amp; IT</b>	<b>Collecting, analyzing and Interpreting the multi-site, multi-factor datasets</b>
<b>Clinical Practical Utility and Dissemination as Gold Standards of Care</b>	<b>Implementing the obtained relevant parameters, neurobiological, genetic, neurocognitive and neuroimaging markers in the routine clinical care and obtaining pertinent targets for new drugs discovery in a tailored personalized medicine frame, after a proper dimensional diagnostic stratification and the results obtained from the electronic matrix platform created</b>

## CONCLUSIONS AND DISCUSSIONS

Studying and analyzing the current literature of speciality there are unmet needs concerning: the stratification of the neuropsychiatric and neurodegenerative disorders, based on a novel dimensional symptoms constellation approach; the neurobiological, genetic, neurocognitive and neuroimaging markers in these neuropsychiatric disorders and the discovery and development of new drug therapies correlated with the real causes, roots and neurobiological substrates of the disorders.

The proposed work is ambitious, because the objectives, concepts involved, issues and problems to be addressed, and approaches and methods to be used are innovative – high standard neurobiological biomarker platforms, innovative neuroimaging and techniques, ambitious genetic and pharmacogenetic complex investigations and most important, the correlation of all these procedures through a Support Vector Machine Algorithm of Multimodal Stratification of the neuropsychiatric diagnoses involved, as well as the matrix platform which will incrementally correlate all these variables and parameters with the best treatment of choice for the neuropsychiatric patients.

The proposed work is ambitious and pioneering

because no present treatment administered in the targeted neuropsychiatric disorders is based on the neurobiological substrates and on the pathophysiological causes, so that new drug discovery should be a priority in this domain.

We expect advances in the regulatory, clinical and healthcare practice – through the implementation of new diagnostic guidelines and guides in neuropsychiatry and addressing these specific societal challenges and unmet needs in this domain, targeting neuropsychiatric disorders.

Also significant, will be finding some notable biological, neuroimaging and genetical markers that run in families in the case of our patient cohort with familial neuropsychiatric disorders and for the ultra high risk for psychosis offspring / siblings.

High impact will be expected in the pediatric population with neuropsychiatric disorders, because finding proper drug therapies can change the life trajectory of this population, because the early intervention in a tailored personalized manner will improve the quality of life, especially for this population, who is in a dynamically developmental phase.

High impact is expected concerning the neuronal resiliency of the neuropsychiatric patients population.

## BIBLIOGRAFIE/ REFERENCES

1. Adkins DE, Aberg K, McClay JL et al, Genomewide pharmacogenomic study of metabolic side effects to antipsychotic drugs, *Molecular psychiatry*, 2010.
2. Cacabelos R, Hashimoto R, Takeda M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2011; 65:3-19.

3. Carpenter Jr WT. Clinical constructs and therapeutic discovery. *Schiz Res.* 2004; 72(1):69-73.
4. Drozda K, Müller DJ, Bishop JR. Pharmacogenomic Testing for Neuropsychiatric Drugs: Current Status of Drug Labeling, Guidelines for Using Genetic Information, and Test Options. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2014 Feb; 34(2):166-84.
5. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J.* 2011;11: 1-14.
6. Foussias G, Remington G, Antipsychotics and schizophrenia: from efficacy and effectiveness to clinical decision-making, *Can J Psychiatry,* 2010, 55:117-125.
7. Freuh FW, Amur S, Mummaneni P, et al. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy.* 2008; 28:992-8.
8. Gervasini G, Caballero MJ, Carrillo JA, Benitez J. Comparative Cytochrome P450 In Vitro Inhibition by Atypical Antipsychotic Drugs. *ISRN Pharmacol.* 2013; 2013:1-5.
9. Harvey PD, Rabinowitz J, Eerdeken M, Davidson M. Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *Am J Psychiatry.* 2005; 162:1888-95.
10. Herbild L, Andersen SE, Werge T, Rasmussen HB, Jürgens G. Does Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and 2C19 Among Patients with Diagnoses within the Schizophrenic Spectrum Reduce Treatment Costs? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013 Oct; 113 (4):266-72.
11. Kempf L, Hussain N, Potash JB. Mood disorder with psychotic features, schizoaffective disorder, and schizophrenia with mood features: trouble at the borders. *Int Rev Psychiatry.* 2005; 17(1): 9-19.
12. Kirchheiner J, Seeringer A, Viviani R. Pharmacogenetics in psychiatry- a useful clinical tool or wishful thinking for the future? *Curr Pharm Des.* 2010; 16:136-44.
13. Lohoff FW, Ferraro TN. Pharmacogenetic considerations in the treatment of psychiatric disorders. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(3):423-39.
14. Murray V, McKee I, Miller PM, et al. Dimensions and classes of psychosis in a population cohort: a four-class, four-dimension model of schizophrenia and affective psychoses. *Psychol Med.* 2005; 35:499-510
15. Müller DJ, Chowdhury NI, Zai CC, The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events, *Curr Opin Psychiatry,* 2013 Mar, 26(2):144-50.
16. Panagiotopoulos C, Ronsley R, Elbe D, Davidson J, Smith DH, First do no harm: promoting an evidence-based approach to atypical antipsychotic use in children and adolescents, *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry,* 2010, 7:124-137.
17. Paveliu MS, Bengea S, Paveliu FS, Individualized drug response related to genetic variations of cytochrome P450 isoforms and other enzymes, *Rev Farmacia,* 2010, vol. 58 (3)
18. Peralta V, Cuesta MJ. The underlying structure of diagnostic systems of schizophrenia : a comprehensive polydiagnostic approach. *Schizophr Res* 2005; 79(2-3): 217-29.
19. Rao J, Chiappelli J, Kochunov P, Regenold WT, Rapoport S, Hong LE. Is Schizophrenia a Neurodegenerative Disease? Evidence from Age-Related Decline of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Brains of Schizophrenia Patients and Matched Non-psychiatric Controls. *Neurodegener Dis,* DOI: 10.1159/000369214.
20. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther.* 2013 Jun; 17(3):165-84.
21. Schadt EE, Buchanan S, Brennand KJ, Kalpana MM. Evolving toward a human-cell based and multiscale approach to drug discovery for CNS disorders. *Front Pharmacol.* 2014; 5:252
22. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, LaVange LM, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Nussbaum AM, Lieberman JA, Schizophrenia trials network. A randomized trial examining the effectiveness of switching from olanzapine, quetiapine, or risperidone to aripiprazole to reduce metabolic risk: comparison of antipsychotics for metabolic problems (CAMP) *Am J Psychiatry,* 2011, 7:947-956.
23. Thaker G, Carpenter WT. The year in Schizophrenia. *Clinical Publishing.* Oxford., Vol. I., 2007.
24. Thompson JL, Watson JR, Steinhauer SR, Goldstein G, Pogue-Geile MF. Indicators of genetic liability to schizophrenia: a sibling study of neuropsychological performance. *Schizophr. Bull.* 2005; 31:85-96.
25. Waddington J, Kingston T, O'Tuathaigh C. Longitudinal studies on the course of illness in schizophrenia: a lifetime trajectory perspective. *The year in Schizophrenia.* Vol I. 2007.
26. Zhang JP, Malhotra AK, Pharmacogenetics of Antipsychotics: Recent Progress and Methodological Issues, *Expert Opin Drug Metab Toxicol,* 2013, 9(2):183-191.