Instrucciones de uso de EDIT-B®

Test basado en la detección de biomarcadores sanguíneos de ARN para el diagnóstico diferencial de los trastornos bipolares y la depresión unipolar

Este documento detalla el protocolo de uso del test EDIT-B® y está disponible en la plataforma EDIT-B®.

EDIT-B® no es un test de autodiagnóstico.

EDIT-B® no es un producto para diagnóstico terapéutico.

EDIT-B® debe ser utilizado exclusivamente por profesionales cualificados.

Identificación del producto de diagnóstico in vitro	Fabricante	Representante autorizado en Suiza
Nombre del producto: **EDIT-B®** Referencia del producto: 0100	ALCEDIAG Cap Gamma 1682 rue de la Valsiere 34790 GRABELS FRANCE Correo electrónico: support.edit-b@alcediag-alcen.com Sitio web: https://www.alcediag-alcen.com	EUMEDIQ AG Grafenauweg 8 6300 Zug SUIZA Correo electrónico: complaint@eumediq.eu

EDIT-B® es un producto sanitario para diagnóstico in vitro con marcado CE conforme a la Directiva europea 98/79/CE.

IVD

CE

Las instrucciones de uso están disponibles en cuatro idiomas (FR, EN,IT y ES) en formato electrónico.

Esta versión es compatible a partir de la siguiente versión del software: EDITBV1260917

Índice

1. Descripción del test ... 3
Finalidad prevista ... 3
Descripción del test ... 3
Descripción del protocolo biológico ... 4
Descripción del software ... 5
Presentación del test ... 6
2. Principios científicos y técnicos del test ... 6
3. Condiciones de uso ... 7
4. Precauciones de uso ... 8
5. Limitaciones de uso y recomendaciones técnicas ... 8
Limitaciones de uso ... 8
Recomendaciones técnicas ... 9
Protocolo ... 9
Software e informática ... 9
6. Medidas de seguridad informática asociadas a EDIT-B® ... 10
7. Obtención y conservación de las muestras ... 10
8. Método de análisis de las muestras ... 11
Reactivos ... 11
Material ... 13
9. Plataforma EDIT-B® ... 13
10. Resultados del test EDIT-B® ... 13
Reglas de decisión para los resultados del test EDIT-B® ... 13
Especificaciones del test EDIT-B® ... 14
11. Rendimiento del test EDIT-B® ... 15
Rendimiento clínico ... 15
Rendimiento analítico ... 16
12. Contacto ... 21
13. Símbolos ... 21
14. Abreviaturas ... 22
15. Referencias bibliográficas ... 23

1. Descripción del test

Finalidad prevista

EDIT-B® es un dispositivo médico para diagnóstico in vitro (DIV) cualitativo destinado a diferenciar el trastorno bipolar del trastorno depresivo mayor como ayuda al diagnóstico.

EDIT-B® combina la tecnología de secuenciación de ARN para medir las dianas de edición del ARN (a partir de un panel de biomarcadores en sangre total) y los datos individuales del paciente (edad, sexo, tratamientos, consumos o adicciones [tabaco, alcohol]) [1].

La prescripción de EDIT-B® está reservada exclusivamente a médicos habilitados para diagnosticar enfermedades mentales.

EDIT-B® forma parte del proceso de diagnóstico de los trastornos del estado de ánimo, como complemento de los métodos diagnósticos habituales, como los criterios del DSM-5 y de la CIE-11, así como las escalas de evaluación clínica (MADRS, HDRS, BDI, etc.) [2, 3]. Los resultados del test deben complementar los datos clínicos y conductuales que el médico utiliza habitualmente para establecer su diagnóstico definitivo.

EDIT-B® debe utilizarse en pacientes de al menos 18 años, de sexo masculino o femenino, que presenten un episodio depresivo mayor (moderado o grave) y estén recibiendo tratamiento* para dicha depresión en el momento del test.

**Según la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC), se tienen en cuenta cinco categorías de tratamientos: antiepilépticos, antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos/sedantes y antidepresivos.*

Descripción del test

El producto se compone de dos partes:

- Un protocolo biológico de procesamiento in vitro de la muestra sanguínea
- Un software de procesamiento bioinformático de los datos de secuenciación obtenidos (compuesto por una plataforma y un algoritmo)

A continuación se presentan las etapas de uso del producto EDIT-B®:

1. Médico

EDIT-B® solo puede dispensarse con prescripción médica, y dicha prescripción solo puede ser emitida por médicos cualificados para diagnosticar enfermedades psiquiátricas.

2. Muestra sanguínea

La muestra sanguínea se obtiene del paciente en un laboratorio clínico autorizado (acreditación de Alcediag).

3. Laboratorio central

El laboratorio clínico procesa la muestra sanguínea conforme al protocolo EDIT-B®. A continuación, el usuario carga los datos de secuenciación y los metadatos del paciente de EDIT-B® en la plataforma EDIT-B®.

4. Análisis de datos por Alcediag

El algoritmo EDIT-B® procesa los datos previamente cargados. Alcediag realiza un control de los resultados antes de ponerlos a disposición en la plataforma EDIT-B®.

5. Transmisión de los resultados de Alcediag al usuario

Una vez validado por Alcediag, el informe de resultados se libera y se pone a disposición del usuario, que podrá descargarlo desde la plataforma EDIT-B®.

6. Transmisión de los resultados del usuario al médico

El laboratorio central elabora su propio informe de resultados a partir del informe liberado en la plataforma EDIT-B®. El laboratorio central envía al médico este nuevo informe generado.

7. Comunicación del diagnóstico al paciente

El médico informa al paciente de los resultados del test.

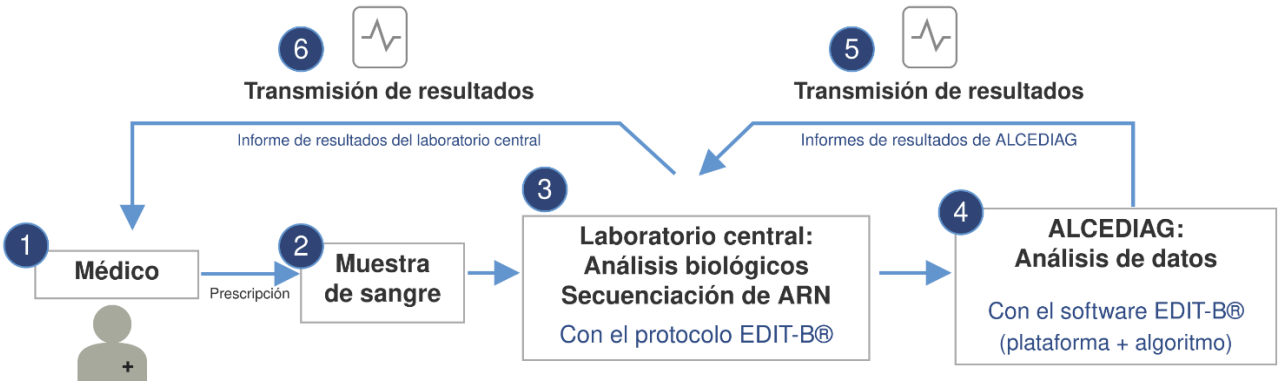

*Figura 1 – Proceso general de uso de **EDIT-B®***

Descripción del protocolo biológico

Alcediag ha desarrollado un protocolo biológico para ser usado por un laboratorio clínico acreditado por Alcediag.

A partir de una muestra de sangre recolectada en un tubo PAXgene®, se extrae y se analiza el ARN total.

Se realizan varios controles de calidad para verificar la concentración y la integridad del ARN mediante la medición del RNA Integrity Number (RIN).

A continuación, el ARN se retrotranscribe a ADN complementario.

Para cada diana, se realiza por separado una etapa de PCR con cebadores específicos.

Los distintos productos de PCR se diluyen y se agrupan por paciente para realizar una PCR de indexación, que permite preparar la biblioteca de secuenciación.

La etapa final de este protocolo biológico es la secuenciación de nueva generación en NextSeq 500/550 de Illumina. La etapa de extracción y la etapa de biblioteca final incluyen controles de calidad para garantizar el correcto desarrollo del experimento (concentración de ARN tras la extracción / perfil, pureza y concentración de la biblioteca).

A continuación, el laboratorio clínico transfiere los datos brutos de secuenciación a ALCEDIAG en un formato adecuado (*.fastq.gz), a través de un portal web seguro, para su procesamiento y análisis bioinformático mediante el software EDIT-B®.

Descripción del software

El sistema de software EDIT-B® se compone de un algoritmo y de una plataforma web. La siguiente figura describe la arquitectura general del software:

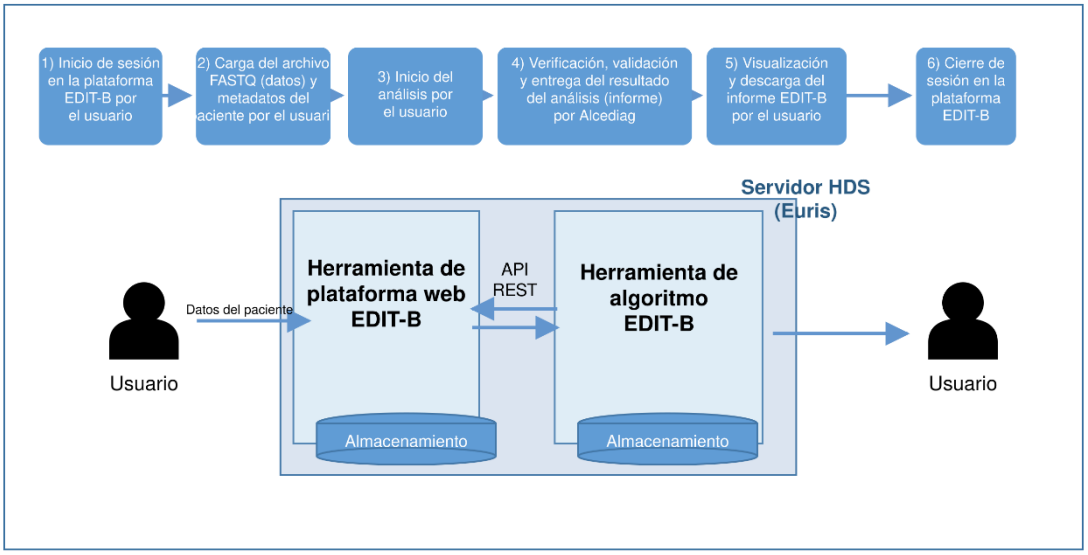

Figura 2 – Arquitectura general del software EDIT-B®

Una vez finalizado el protocolo biológico y transferidos los datos a la plataforma (datos de secuenciación NGS y metadatos), se depuran las secuencias de ARN y se verifica su calidad. A continuación, las secuencias se alinean con el genoma de referencia y se mide el nivel de edición del ARN de A a I para cada marcador diana. A partir de los niveles de edición del ARN calculados, combinados con los metadatos de los pacientes, el algoritmo EDIT-B® de ALCEDIAG permite determinar un diagnóstico cualitativo para cada muestra evaluada.

A continuación, se genera un informe con todos los datos pertinentes para el facultativo de laboratorio que ha analizado la muestra: diagnóstico cualitativo, profundidad y calidad de la secuenciación, calidad del control de alineamiento de las secuencias, etc.

El informe obtenido está disponible a través del portal web seguro EDIT-B® para que el laboratorio clínico pueda descargarlo, firmarlo y enviarlo al médico prescriptor.

Presentación del test

Una muestra de sangre obtenida en un tubo PAXgene® Blood RNA en los centros de extracción habituales se somete a análisis biológicos realizados por laboratorios clínicos habilitados para efectuar la secuenciación de ARN y autorizados por ALCEDIAG.

A continuación, un software desarrollado por ALCEDIAG calcula una puntuación. Incluye módulos de control de calidad y un algoritmo que permite determinar el resultado del paciente. El algoritmo de cálculo de la puntuación está alojado en una plataforma de tipo SaaS (software como servicio), accesible a través del sitio web http://edit-b.alcediag-alcen.com/. La plataforma ofrece acceso específico a los laboratorios clínicos (autorización de acceso concedida por ALCEDIAG). Cumple las normas europeas relativas a la seguridad y la gestión de los datos de salud, así como el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD). Los procesos de análisis y de cálculo mediante algoritmo están patentados.

2. Principios científicos y técnicos del test

El componente biológico del test EDIT-B® corresponde a una subcategoría específica de la biología molecular denominada epigenética. Mientras que la genética estudia los genes y la herencia, la epigenética se centra en un aspecto complementario, en particular en la forma en que los factores ambientales activan/desactivan o regulan los genes y afectan a la expresión génica [4, 5]. Los procesos epigenéticos son reversibles y dinámicos, ya que evolucionan con el tiempo. Se ven afectados por factores ambientales en sentido amplio (enfermedades, alimentación, actividad física, estrés, medicación, etc.) [6, 7]. Así, los biomarcadores epigenéticos permiten un enfoque dinámico del diagnóstico [8], teniendo en cuenta el estado del paciente, la posible evolución de la enfermedad y el impacto del tratamiento [9, 10].

La edición del ARN es uno de los fenómenos epigenéticos. Se trata de un mecanismo fisiológico que se produce en todos los individuos y en el que influyen, entre otros factores, la enfermedad y/o la medicación [11-13]. Consiste en sustituir una adenosina por una inosina en posiciones muy específicas del ARN, por la acción específica de enzimas [11, 14]. Varios estudios han demostrado que la edición del ARN interviene en numerosas funciones fisiológicas y puede repercutir en las proteínas y en los mecanismos de regulación [4].

Uno de los procesos más estudiados que se producen en el ARN es la desaminación de adenosina a inosina, que se encuentra alterada en varios trastornos neuropsiquiátricos. Más concretamente, la edición del ARN regula determinadas funciones sinápticas mediante una alteración del funcionamiento de ciertos receptores clave, lo que repercute directamente en la neurotransmisión [15]. La edición del ARN es un mecanismo que vincula la inflamación y la neuropsiquiatría [11, 16-19]; las variaciones en la edición del ARN se asocian a determinadas enfermedades mentales (depresión, tendencias suicidas, etc.), así como a determinadas enfermedades inflamatorias [20] y a ciertos cánceres [21]. ALCEDIAG ha utilizado la secuenciación de ARN dirigida a 8 genes seleccionados a través de diversos estudios científicos y clínicos, asociada a la inteligencia artificial [46-50], para objetivar y cuantificar el mecanismo

de edición del ARN y desarrollar una herramienta destinada al diagnóstico diferencial de la depresión unipolar y los trastornos bipolares [47].

3. Condiciones de uso

EDIT-B® debe ser prescrito por un médico habilitado para identificar un episodio depresivo. La prescripción médica debe incluir la información general del paciente, las clases terapéuticas del tratamiento que recibe el paciente pertinentes para el test EDIT-B® y los posibles consumos y adicciones (tabaco/alcohol).

Los detalles que deben facilitarse en la prescripción se describen en el manual de usuario de EDIT-B®.

El test debe realizarse durante el episodio depresivo del paciente, en el marco de una consulta médica.

Como ayuda al diagnóstico, el resultado del test EDIT-B® proporciona al médico datos adicionales sobre el paciente.

EDIT-B® se realiza conforme a un método estandarizado que exige el cumplimiento estricto de los procedimientos preanalíticos, analíticos y posanalíticos, tal como se indica en el protocolo EDIT-B® facilitado al laboratorio por ALCEDIAG. Para realizar este test, los laboratorios deben estar autorizados por ALCEDIAG.

4. Precauciones de uso

Precauciones preanalíticas del test EDIT-B®:

- La muestra de sangre debe obtenerse poco después de la prescripción (en los días siguientes), de modo que el paciente siga presentando el mismo estado depresivo.
- El laboratorio debe respetar las recomendaciones preanalíticas y analíticas que figuran en el protocolo EDIT-B®.

Precauciones para los profesionales sanitarios en la interpretación de los resultados del test EDIT-B®:

- Un resultado que indique un perfil de depresión unipolar no excluye necesariamente la presencia de un trastorno bipolar. Es imprescindible establecer el diagnóstico teniendo en cuenta todos los factores clínicos y biológicos relacionados con el paciente y mantener una vigilancia constante del paciente.
- Un resultado que indique un perfil de trastorno bipolar no significa necesariamente que el paciente padezca efectivamente trastornos bipolares. Es imprescindible establecer el diagnóstico teniendo en cuenta todos los factores clínicos y biológicos relacionados con el paciente y mantener una vigilancia constante del paciente.
- Si existe una diferencia entre el resultado del test EDIT-B® y otras herramientas diagnósticas (DSM-5, CIE-11, MADRS, HDRS, BDI, etc.), es imprescindible consultar las conclusiones del prescriptor.

- EDIT-B® no puede sustituir el diagnóstico clínico del prescriptor. Estas diferencias pueden tener un origen preanalítico, analítico o posanalítico, atribuible al incumplimiento de las condiciones de uso del test diagnóstico y/o al incumplimiento del protocolo y/o a los porcentajes de falsos positivos y falsos negativos.

5. Limitaciones de uso y recomendaciones técnicas

Limitaciones de uso

EDIT-B® no está indicado en los siguientes casos:

- pacientes menores de 18 años;
- pacientes que presenten síntomas maníacos
- con fines de autodiagnóstico

EDIT-B® no se ha evaluado en los siguientes tipos de pacientes:

- Mujeres embarazadas

Recomendaciones técnicas

Protocolo

EDIT-B® debe utilizarse:

- con un mínimo de 8 muestras (1 NTC + 7 muestras de pacientes) y un máximo de 96 muestras (1 NTC + 95 muestras de pacientes)
- con los reactivos, el material y los cebadores indicados en el manual de usuario de EDIT-B®.
- con un control sin molde (NTC), es decir, agua utilizada en un proceso de control de calidad.

La extracción de sangre en los tubos PAXgene® debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (referencia 762165 de PreAnalytix).

Todos los reactivos y las muestras deben manipularse con las precauciones habituales. La eliminación de residuos debe cumplir la normativa local vigente.

Software e informática

El uso de EDIT-B® está sujeto a las siguientes condiciones técnicas:

- Sequencing Analysis Viewer (SAV): versión 2.4 y posteriores
- Gestor de experimentos IEM de Illumina: versión 1.19 o posterior
- Illumina BaseSpace Hub o Illumina BCL convert
- Ordenador con conexión a internet

- Navegador web (incluidos Mozilla Firefox [versión 133.0 o posterior], Google Chrome [versión 131.0.6778 o posterior], Apple Safari [versión 14 o posterior], Microsoft Edge [versión 130.0.2849 o posterior] y Opera Browser [versión 115.0.5322.68 o posterior]).

6. Medidas de seguridad informática asociadas a EDIT-B®

ALCEDIAG ha implantado las siguientes medidas de seguridad informática:

- Servidor HDS
- Seguridad desde el diseño (arquitectura del software de 3 niveles)
- Cifrado de datos
- Control de acceso (autenticación multifactor, mecanismo CAPTCHA)
- Segmentación y supervisión de la red
- Pruebas de penetración periódicas
- Copias de seguridad de los datos y almacenamiento externo (almacenamiento redundante)

7. Obtención y conservación de las muestras

EDIT-B® se realiza a partir de una muestra de sangre total obtenida en un tubo PAXgene® Blood RNA de 2,5 ml (producto con marcado CE). Las muestras sanguíneas pueden obtenerse en cualquier momento del día. La muestra debe agitarse y conservarse conforme a las instrucciones de uso de los tubos PAXgene®.

Recomendaciones del fabricante de PAXgene®

Los tubos PAXgene® Blood RNA contienen una formulación exclusiva de reactivo basada en una tecnología patentada de estabilización del ARN (patentes estadounidenses 6 602 718 y 6 617 170). Este reactivo ayuda a proteger las moléculas de ARN frente a la degradación por las ARNasas y minimiza los cambios ex vivo en la expresión génica.

Los tubos PAXgene Blood RNA están diseñados para la obtención de sangre total y la estabilización del ARN intracelular. Inmediatamente después de la extracción de sangre, los tubos PAXgene Blood RNA deben invertirse suavemente entre 8 y 10 veces. A continuación, los tubos deben permanecer en posición vertical a temperatura ambiente (18-25 °C) durante al menos 2 horas y un máximo de 72 horas antes de procesarse o transferirse a un frigorífico (2-8 °C) o a un congelador (−20 °C). Si se requiere almacenamiento a −70 °C o −80 °C, los tubos deben congelarse primero a −20 °C durante 24 horas y transferirse después a −70 °C o −80 °C.

La estabilidad del ARN en los tubos PAXgene es de:

- Hasta 3 días a temperatura ambiente (18-25 °C)
- Hasta 5 días a 2-8 °C
- 11 años a −20 °C o −70 °C.

Teniendo en cuenta las instrucciones anteriores, ALCEDIAG adopta las especificaciones de estabilidad de las muestras de PreAnalytiX. En conclusión, Alcediag considera que no es necesario realizar pruebas adicionales.

8. Método de análisis de las muestras

ALCEDIAG facilita el protocolo de preparación de bibliotecas EDIT-B® a los laboratorios autorizados para realizar el test EDIT-B®.

Las instrucciones de uso del test EDIT-B® están destinadas a los profesionales que realizarán el test.

EDIT-B® debe utilizarse con un dispositivo de extracción automatizada de ARN PAXgene®, seguido de un procesamiento manual hasta la etapa de secuenciación.

Reactivos

EDIT-B® debe utilizarse con determinados reactivos enumerados en la tabla siguiente, de acuerdo con los siguientes criterios:

- Referencia crítica: la referencia es obligatoria en el protocolo EDIT-B®.
- Referencia no crítica: la referencia no es obligatoria en el protocolo EDIT-B®. Puede utilizarse otra referencia de otro fabricante.

Tabla 1 – Lista de reactivos que deben utilizarse para EDIT-B®

Function		Product name	Reference	CE/RUO	Manufacturer
Sample Extraction	Blood collection	Tubes PAXgene Blood ARN-2,5ml-16x100mm-CE/IVD-100	762165	CE	PreAnalytiX
	Tube preparation	DPBS	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
	Automated RNA PAXgene extraction Kit	RNA PAXgene extraction kit of QIAsymphony SP instrument / QIAsymphony® PAXgene Blood RNA kit	762635	RUO	QIAGEN
		RNA PAXgene extraction kit of MagNA Pure 96 Instrument / MagNA Pure 96 Cellular RNA Large Volume Kit	05467535001	RUO	ROCHE
	QC RNA	RNA Reagent Kit corresponding to the Automated eclectrophresis (5 ng/µl sensitivity)	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
Library preparation process	Reverse transcription	Prime Script Reagent kit 200rxns Tak	RR037A	RUO	Takara
	Amplification Target (PCR1)	Q5® Hot Start High-Fidelity 2X	M0494S	RUO	NEB
	Purification of PCR1 pool	magnetic beads - CleanPCR - 50ML	CPCR0050	RUO	Cleanna
		Ethanol absolut	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
	Index samples (PCR2)	Q5® Hot Start High-Fidelity 2X	M0494S	RUO	NEB
		Nextera XT Index Kit v2 Set A (96 indexes, 384 samples)	FC-131-2001 /15052163	RUO	ILLUMINA
	Purification of library	magnetic beads - CleanPCR - 50ML	CPCR0050	RUO	Cleanna
		Ethanol absolu	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
	QC library	Qubit® dsDNA BR Assay kit	Q32853	RUO	Thermo Fisher
		DNA Reagent Kit corresponding to the Automated eclectrophresis (analysis under DNA 1000 pb)	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
	Library preparation	NaOH 10N	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
		Nextseq Phix control Kit	15041963 / FC-110-3002	RUO	ILLUMINA
		Tris HCl pH=7,0	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
	Sequencing Nextseq	NextSeq 500/550 Mid Output Reagent Cartridge v2 (300 cycles)	15057939	RUO	ILLUMINA
		Nextseq 500/550 Mid Output Reagent Cartridge V2 (150 cycles)	15057940	RUO	ILLUMINA
		Buffer v2 Nextseq 500/550	15057941	RUO	ILLUMINA
		Nextseq Accessory Box V2	15058251	RUO	ILLUMINA
		Nextseq 500/550 Mid output flowcell cartridge V2.5	20022409	RUO	ILLUMINA
		Tween 20	Non critical reference	RUO	Non critical Manufacturer
	Primers	Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - ZNF 267_F2 / ZNF267_R1	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - PTPRC_F4 / PTPRC_R4	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - IL17RA_F1 / IL17RA_R1	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - LYN_F1 / LYN_R1	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - GAB2_F1 / GAB2_R2	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - MDM2_F5 / MDM2_R5	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed, lyophilized primers, HPSF-purified, 0.05 µmol synthesis scale; identity QC by MALDI-TOF MS - PRKCB_F1 / PRKCB_R2	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*
		Custom-designed lyophilized primers , HPSF-purified, 0,05 µmol syntheis scale; indentity QC by MALDI-TOF MS -IFNAR1_F1 / IFNAR1_R1	Non critical reference	NA	Non critical Manufacturer (the primer sequences are provided by Alcediag)*

** Nota: para los cebadores (primers), el fabricante no es un criterio determinante, puesto que Alcediag especifica las secuencias y las facilita en el manual de usuario de EDIT-B®.*

Material

*Tabla 2 – Lista de material que debe utilizarse para **EDIT-B®***

Device & Function	Name	Reference	Supplier
Paxgene centrifuge & Plate centrifuge	Non critical material	Non critical reference	Non critical supplier
Automated RNA PAXgene device (RNA Extraction)	MagNA Pure 96 Instrument	06541089001	ROCHE
	QIAsymphony SP instrument	9001297	QIAGEN
Automated Electrophoresis device (RNA & DNA QC)	Non critical material *(e.g. Agilent 2100 bioanalyzer / Agilent TapeStation / Revvity Labchip)*	Non critical reference	Non critical supplier
Sequencing device	ILLUMINA NEXTSEQ 500/550	ILLUMINA	ILLUMINA
Thermocycler (PCR) / *the same reference material needs to be used for all PCR*	Non critical material	Non critical reference	Non critical supplier
DNA Quantification device	QUBIT INVITROGEN	2286613612	Invitrogen
Purification device	Magnetic plate	MYMAG-96	MAGBIOGENOMICS

El protocolo EDIT-B® se describe en el manual de usuario de EDIT-B®, disponible en la plataforma EDIT-B® (http://edit-b.alcediag-alcen.com/).

9. Plataforma EDIT-B®

Se proporciona acceso a la plataforma EDIT-B® a los laboratorios acreditados por Alcediag para utilizar el test EDIT-B®.

10. Resultados del test EDIT-B®

Una vez finalizado el análisis EDIT-B®, se entrega al laboratorio clínico, a través de la plataforma EDIT-B®, un informe médico que contiene los resultados proporcionados por el software. El laboratorio valida este informe y lo envía al médico que realizó la prescripción.

Reglas de decisión para los resultados del test EDIT-B®

El algoritmo del test EDIT-B® devuelve una probabilidad de presentar un perfil bipolar comprendida entre 0 y 1. El umbral de clasificación, también denominado umbral de decisión en el algoritmo EDIT-B®, permite asignar el resultado del algoritmo EDIT-B® a una categoría cualitativa (unipolar/bipolar). Este umbral de decisión se seleccionó para obtener una sensibilidad, una especificidad y una exactitud superiores al 80 %. Con estos criterios, el umbral de decisión del algoritmo EDIT-B® se fijó en 0,5 para definir el algoritmo EDIT-B® como cualitativo (un paciente presenta un perfil bipolar cuando la puntuación EDIT-B® es ≥ 0,5 y un perfil unipolar cuando es < 0,5).

Así, los resultados se presentan de forma cualitativa (Bipolar/Unipolar).

Tabla 3 – Presentación de los resultados de EDIT-B®

Resultados	Puntuación del algoritmo	Descripción
Bipolar	≥ 0,5	El perfil de edición del ARN medido por EDIT-B® corresponde a un perfil de paciente bipolar.
Unipolar	< 0,5	El perfil de edición del ARN medido por EDIT-B® corresponde a un perfil de paciente unipolar.
Sin resultado	No interpretable	No se cumplen las condiciones necesarias para realizar el test EDIT-B®.

No Template Control (NTC) (control de calidad con agua)

EDIT-B® debe utilizarse con un control sin molde (NTC), es decir, agua utilizada en un proceso de control de calidad. El control de calidad con agua permite detectar una posible contaminación o amplificación inespecífica en la placa analizada. Si el número de lecturas es anormalmente elevado, se debe contactar con el servicio de asistencia técnica de ALCEDIAG.

Especificaciones del test EDIT-B®

Para elaborar un informe pertinente de ayuda al diagnóstico, el test EDIT-B® debe cumplir varios criterios de calidad y especificaciones. Estos criterios se presentan en la tabla siguiente:

Control de calidad	Descripción	Requisito mínimo
Profundidad de secuenciación	La cobertura por biomarcador tras el filtrado y el alineamiento debe ser superior al requisito mínimo.	10 000 lecturas
Control de calidad de la secuenciación	La calidad media de los biomarcadores debe ser superior al requisito mínimo.	Puntuación Phred = 30
Calidad del alineamiento	La calidad media del alineamiento de los biomarcadores debe ser superior al requisito mínimo.	MAPQ = 30

11. Rendimiento del test EDIT-B®

Rendimiento clínico

Los resultados del funcionamiento clínico del test EDIT-B® obtenidos en un estudio multicéntrico independiente se presentan en la tabla siguiente.

Tipo de muestra: sangre total obtenida en tubos PAXgene® Blood RNA

Metodología de evaluación del rendimiento clínico del producto EDIT-B

La evaluación del rendimiento clínico del producto EDIT-B se realizó en una población total de 339 pacientes, distribuidos en dos cohortes. La primera, una cohorte de desarrollo interno (n = 245; 155 MDD y 90 BD; CHRU Montpellier, Francia), se subdividió en conjuntos de entrenamiento (n = 147) y de validación interna (n = 98), según una proporción de 6:4. La segunda, una cohorte de validación externa multicéntrica independiente (n = 94 pacientes; 66 MDD y 28 BD; Cliniques Les Toises), se reclutó en cuatro centros psiquiátricos de Suiza (Lausana, Friburgo, Sion e Yverdon).

La inclusión se basó en los siguientes criterios: pacientes mayores de edad (≥ 18 años), que hubieran firmado un consentimiento informado, capaces de realizar las evaluaciones clínicas y con un diagnóstico principal de episodio depresivo mayor y/o trastorno bipolar según los criterios del DSM-5. Solo se incluyeron pacientes con depresión de moderada a grave (puntuación MADRS ≥ 20 y/o IDS-C30 ≥ 24). También se aplicaron otros criterios de exclusión: pacientes eutímicos, pacientes con un trastorno maníaco (YMRS ≥ 12), otros trastornos psiquiátricos, o incumplimiento de los criterios técnicos de calidad o falta de información clínica. Para garantizar la comparabilidad de los grupos, los pacientes se emparejaron por sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), adicciones a sustancias y gravedad de la depresión, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones.

Todas las muestras biológicas se obtuvieron y procesaron conforme al protocolo biológico detallado en este documento, incluida la obtención de dos muestras de sangre total en tubos PAXgene™ para permitir la extracción del ARN total y la medición de la edición del ARN. Las muestras se procesaron mediante un flujo de trabajo bioinformático totalmente reproducible, automatizado, paralelizado y especializado en el análisis y la cuantificación de los eventos de edición de adenosina a inosina (A-to-I). Este flujo de trabajo integra etapas estrictas de preprocesamiento, control de calidad y alineamiento con una secuencia de referencia para garantizar la precisión de la medición de los niveles de edición.

El rendimiento clínico del test EDIT-B se basa en un algoritmo de aprendizaje automático que utiliza el método Extra-Trees (ET) [62]. Para evitar cualquier sesgo, el modelo integra variables clínicas (edad, sexo, adicciones y tratamientos psiquiátricos), así como una firma biológica que mide la edición del ARN en ocho genes diana: GAB2, IFNAR1, IL17RA, LYN, MDM2, PRKCB, PTPRC y ZNF267. El modelo fue íntegramente fijado (variables, hiperparámetros, preprocesamiento y umbral de decisión) antes del análisis de la cohorte externa, excluyendo así cualquier reentrenamiento u optimización a posteriori. El funcionamiento se cuantificó mediante métricas estandarizadas: área bajo la curva ROC (AUC ROC), sensibilidad (Se), especificidad (Sp), exactitud (Acc), así como valores predictivos positivo (PPV) y negativo (NPV).

Resultado de la evaluación del funcionamiento clínico del producto EDIT-B

Rendimiento clínico	Resultados*
Número total de pacientes De los cuales: • 38,3 % hombres / 61,7 % mujeres	94

• 70,2 % unipolares / 29,8 % bipolares	
Sensibilidad (%)	85,7
Especificidad (%)	81,8
Tasa de Falsos Positivos (%)	18,2
Tasa de Falsos Negativos (%)	14,3
Valor Predictivo Positivo (%)	66,7
Valor Predictivo Negativo (%)	93,1
Exactitud clínica (%)	83,0
AUC	0,887

**Resultados del estudio clínico de replicación/validación realizado en el centro psiquiátrico Les Toises, en Suiza*

Rendimiento analítico

Se realizaron estudios para determinar el rendimiento analítico del test EDIT-B®.

Tipo de muestra: sangre total obtenida en tubos PAXgene® Blood RNA, IQC (Internal Quality Control, control de calidad interno)

Metodologías, condiciones y criterios de aceptación de los estudios de funcionamiento analítico

Rendimiento analítico	Método de referencia	Descripción	Condición	Criterio de aceptación
Precisión intraensayo / Repetibilidad	Guía CLSI EP05-A3	Puntuación de clasificación EDIT-B® medida en 3 muestras, cada una con 22 réplicas dentro de una misma serie analítica (variabilidad intraserie).	1 sistema instrumental (NextSeq 500/550) / mismos lotes de reactivos / 1 serie analítica / 1 operador por serie	CV < 20 %
Precisión intermedia / Reproduci-bilidad	Guía CLSI EP05-A3	Puntuación de clasificación EDIT-B® medida en 3 muestras, cada una con 22 réplicas, procesadas y secuenciadas en 3 series analíticas distintas (variabilidad interserie / de un día a otro).	1 sistema instrumental (NextSeq 500/550) / mismos lotes de reactivos / 3 series analíticas (3 periodos) / 3 operadores	CV < 20 %

Rendimiento analítico	Método de referencia	Descripción	Condición	Criterio de aceptación
Límite de blanco (LoB) – Límite de detección (LoD)	Guía CLSI EP17-A2	Evaluación del nivel de edición de los biomarcadores en un control de calidad interno sintético no editado (CIQNE): 16 réplicas por celda de flujo × 3 celdas de flujo (n = 48). Determinación del LoB y del LoD.	1 sistema instrumental (NextSeq 500/550) / mismos lotes de reactivos / 3 periodos (3 días) / 3 operadores (1 operador por flujo de trabajo)	LoB ≤ 0,06 % de edición para todas las variantes LoD ≤ 0,1 % de edición para todas las variantes
Especificidad (contaminación cruzada)	Guía CLSI EP05-A3	Porcentaje de pocillos contaminados: pocillos de IQC editado (N = 40) y de IQC no editado (N = 46) dispuestos en damero (1 celda de flujo, 96 pocillos). Un pocillo CIQNE se considera potencialmente contaminado cuando el porcentaje de edición de los biomarcadores artificiales es superior al LoD; recuento por diana/biomarcador y, después, por réplica.	1 sistema instrumental (NextSeq 500/550) / 1 lote de reactivos / 1 día / 1 operador	EDIT-B® no debe ser sensible a los eventos de contaminación cruzada y/o de arrastre (carry-over). El estado de las muestras no debe cambiar durante la evaluación de estos eventos. Especificación: < 5 % de pocillos de IQC no editado contaminados
Especificidad (reactividad cruzada)	Análisis in silico	Evaluación in silico de la especificidad: alineamiento de los pares de cebadores PCR1 de EDIT-B® (8 dianas) y de los amplicones asociados con el genoma humano.	NA	Los cebadores utilizados para EDIT-B® no deben presentar reactividad cruzada con secuencias humanas no diana. La reactividad cruzada in silico se define por una homología > 80 % entre un cebador y cualquier secuencia no diana. Especificación: ≤ 80 % de homología con las secuencias humanas no diana

Rendimiento analítico	Método de referencia	Descripción	Condición	Criterio de aceptación
Veracidad (exactitud / sesgo)	Guía CLSI EP09	Evaluación del sesgo de medición en IQC con niveles de edición conocidos: 40 réplicas (80 puntos de datos), en biomarcadores artificiales que reproducen sitios, isoformas y formas no editadas; 6 réplicas de IQC no editado (CIQNE) para evaluar el ruido de señal y la contaminación.	1 sistema instrumental (NextSeq 500/550) / 1 lote de reactivos / 1 día / 1 operador	Sesgo global (%) del nivel de edición ≤ 30 %
Sustancias interferentes	Guías CLSI EP07-A3 y EP37-A1	Evaluación de la puntuación de probabilidad en mezclas de sangre total PAXgene (2 mezclas de 10 donantes sanos, EFS), con adición / sin adición (control del disolvente) de sustancias potencialmente interferentes a las concentraciones más desfavorables: bilirrubina no conjugada 0,4 mg/ml (ictericia); hemoglobina humana 10 mg/ml (hemólisis) + triglicéridos 15 mg/ml (lipemia), evaluados en combinación; proteinasa K a 3 veces la concentración experimental (12 %, exógena). 6 réplicas por mezcla y por condición (72 pocillos).	1 sistema instrumental (NextSeq 500/550) / 1 lote de reactivos / 1 día / 1 celda de flujo / 1 operador	Una sustancia se considera interferente cuando la diferencia entre las puntuaciones medias de probabilidad de las muestras analizadas y de los controles es superior a la variabilidad propia de los controles (intervalo de confianza del 95 %, 1,96 × SD/SE).

Conclusiones de los estudios de rendimiento analítico

Rendimiento analítico	Resultados	Conclusión
Precisión intraensayo / Repetibilidad	Repetibilidad intraserie media = 16,5 % CV (0,07 SD) en la puntuación proporcionada por el algoritmo **EDIT-B®**.	Validado (CV % medio < 20 %, conforme a los requisitos de entrada del diseño)
Precisión intermedia / Reproducibilidad	Reproducibilidad interserie media = 10,3 % CV (0,05 SD) en la puntuación proporcionada por el algoritmo **EDIT-B®**.	Validado (CV % medio < 20 %, conforme a los requisitos de entrada del diseño)
Límite de blanco (LoB) – Límite de detección (LoD)	Límite de blanco (LoB) = 0,06 % de edición / Límite de detección (LoD) = 0,09 % de edición	Validado (conforme a los requisitos de entrada del diseño)

Rendimiento analítico	Resultados	Conclusión
Especificidad (contaminación cruzada)	Contaminación cruzada = 4,4 % de pocillos contaminados (< 5 %)	Validado (conforme a los requisitos de entrada del diseño)
Especificidad (reactividad cruzada)	Los cebadores EDIT-B® se alinean únicamente con las regiones diana previstas (100 % de homología con las dianas previstas); los amplicones asociados no presentan similitud con ninguna otra secuencia humana. No se predice ninguna amplificación inespecífica en la etapa PCR1.	Validado (conforme a los requisitos de entrada del diseño)
Veracidad (exactitud / sesgo)	Sesgo global = 14,9 % (± 4,8 SD) (% de edición)	Validado (conforme a los requisitos de entrada del diseño)
Sustancias interferentes	No se observó interferencia: para las 3 condiciones (bilirrubina; hemoglobina + triglicéridos; proteinasa K) y las dos mezclas, la diferencia de las medias entre los controles y las muestras con adición es inferior a la variabilidad de los controles.	Validado (conforme a los requisitos de entrada del diseño)

Resultados del rendimiento analítico

Rendimiento analítico	Resultados
Precisión – Repetibilidad intraserie para n = 3 series analíticas, CV % (SD) en la puntuación proporcionada por el algoritmo EDIT-B®	16,5 % CV (o 0,07 SD)
Precisión – Reproducibilidad interserie para n = 3 series analíticas, CV % (SD) en la puntuación proporcionada por el algoritmo EDIT-B®	10,3 % CV (o 0,05 SD)
Veracidad (sesgo) (edición en % [±SD])	14,9 % (±4,8) de sesgo medio
Límite de blanco (LoB) (edición en %)	0,06 %
Límite de detección (LoD) (edición en %)	0,09 %
Contaminación cruzada (% de pocillos contaminados)	4,4 %
Reactividad de los cebadores EDIT-B® (% de especificidad)	100 %
Interferencias endógenas y exógenas conocidas, reacciones cruzadas	No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las condiciones de ensayo y las condiciones de referencia para las sustancias evaluadas (bilirrubina, hemoglobina, triglicéridos y proteinasa K).

12. Contacto

Para obtener asistencia técnica, se debe contactar con el servicio de asistencia técnica de ALCEDIAG a través de:

- Sitio web: https://www.alcediag-alcen.com/fr/nous-contacter/
- Correo electrónico: support.edit-b@alcediag-alcen.com

13. Símbolos

Fabricante: ALCEDIAG, 1682 RUE DE LA VALSIÈRE, 34790 GRABELS, FRANCE	
Conforme a los requisitos de la Directiva 98/79/CE	
Dispositivo médico para diagnóstico in vitro	
Número de referencia: 0100	
Consulte las instrucciones de uso	

14. Abreviaturas

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical – Sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química
BDI: Beck Depression Inventory – Inventario de Depresión de Beck
DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición
ANG: inglés
FASTQ: formato de texto para registrar una secuencia biológica y sus puntuaciones de calidad
RGPD: Reglamento General de Protección de Datos
HDRS: Hamilton Depression Rating Scale – Escala de Depresión de Hamilton
CIE-11: Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión
IFU: instrucciones de uso
ITA: italiano
DIV: producto de diagnóstico in vitro
MADRS: Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale – Escala de Depresión de Montgomery y Åsberg
MAPQ: MAPping Quality – Calidad del alineamiento
NTC: No Template Control – Control sin molde (control de calidad con agua)
Phred: puntuación de calidad que permite evaluar la calidad de la identificación de las nucleobases secuenciadas
ARN: ácido ribonucleico

15. Referencias bibliográficas

1. Vismara, M., et al., Peripheral Biomarkers in DSM-5 Anxiety Disorders: An Updated Overview. Brain Sci, 2020. **10**(8).
2. Jentsch, M.C., et al., Biomarker approaches in major depressive disorder evaluated in the context of current hypotheses. Biomark Med, 2015. **9**(3): p. 277-97.
3. Lin, E. and S.J. Tsai, Epigenetics and Depression: An Update. Psychiatry Investig, 2019. **16**(9): p. 654-661.
4. Garcia-Gimenez, J.L., et al., Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory. Crit Rev Clin Lab Sci, 2017. **54**(7-8): p. 529-550.
5. Gatsiou, A., et al., Adenosine-to-Inosine RNA Editing in Health and Disease. Antioxid Redox Signal, 2018. **29**(9): p. 846-863.
6. Wang, Q., et al., RNA Editing, ADAR1, and the Innate Immune Response. Genes (Basel), 2017. **8**(1).
7. Morabito, M.V. and R.B. Emeson, RNA editing as a therapeutic target for CNS disorders. Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(1): p. 246.
8. Jeon, S.W. and Y.K. Kim, Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. J Neuroimmunol, 2017. **313**: p. 92-98.
9. Asnis, G.M., et al., IFN-induced depression: a role for NSAIDs. Psychopharmacol Bull, 2003. **37**(3): p. 29-50.
10. Dowlati, Y., et al., A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry, 2010. **67**(5): p. 446-57.
11. Liu, H., et al., Tumor-derived IFN triggers chronic pathway agonism and sensitivity to ADAR loss. Nat Med, 2019. **25**(1): p. 95-102.
12. Rifai, M.A. and M.A. Sabouni, Utilizing genomic polymorphisms to personalize hepatitis C therapies. Curr Opin Organ Transplant, 2012. **17**(2): p. 198-203.
13. Yoshida, K., et al., Promoter polymorphisms of the interferon-alpha receptor gene and development of Interferon-induced depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C: preliminary findings. Neuropsychobiology, 2005. **52**(2): p. 55-61.
14. Avila, M., et al., Lyn kinase controls TLR4-dependent IKK and MAPK activation modulating the activity of TRAF-6/TAK-1 protein complex in mast cells. Innate Immun, 2012. **18**(4): p. 648-60.
15. O'Neill, M.J., et al., AMPA receptor potentiators for the treatment of CNS disorders. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 2004. **3**(3): p. 181-94.
16. Zhang, S.F., et al., Comparison of cognitive impairments with lipid profiles and inflammatory biomarkers in unipolar and bipolar depression. J Psychiatr Res, 2022. **150**: p. 300-306.
17. Wang, H., et al., GAB2 regulates type 2 T helper cell differentiation in humans. Cytokine, 2017. **96**: p. 234-237.
18. Reiman, E.M., et al., GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. Neuron, 2007. **54**(5): p. 713-20.
19. Hu, Y., et al., GAB2 rs2373115 variant contributes to Alzheimer's disease risk specifically in European population. J Neurol Sci, 2017. **375**: p. 18-22.
20. Zhu, Z., et al., Increased expression of PRKCB mRNA in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. Ann Hum Genet, 2018. **82**(4): p. 200-205.
21. Guo, X., et al., Down-regulation of PRKCB1 expression in Han Chinese patients with subsyndromal symptomatic depression. J Psychiatr Res, 2015. **69**: p. 1-6.
22. Costas, J., et al., Association study of 44 candidate genes with depressive and anxiety symptoms in post-partum women. J Psychiatr Res, 2010. **44**(11): p. 717-24.
23. Jacobsen, M., et al., A point mutation in PTPRC is associated with the development of multiple sclerosis. Nat Genet, 2000. **26**(4): p. 495-9.
24. Colledge, M., et al., Ubiquitination regulates PSD-95 degradation and AMPA receptor surface expression. Neuron, 2003. **40**(3): p. 595-607.
25. Brown, V.K., et al., Multiple components of the B cell antigen receptor complex associate with the protein tyrosine phosphatase, CD45. J Biol Chem, 1994. **269**(25): p. 17238-44.
26. Tan, J., T. Town, and M. Mullan, CD45 inhibits CD40L-induced microglial activation via negative regulation of the Src/p44/42 MAPK pathway. J Biol Chem, 2000. **275**(47): p. 37224-31.
27. Aw, E., Y. Zhang, and M. Carroll, Microglial responses to peripheral type 1 interferon. J Neuroinflammation, 2020. **17**(1): p. 340.
28. Basterzi, A.D., et al., Effects of venlafaxine and fluoxetine on lymphocyte subsets in patients with major depressive disorder: a flow cytometric analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010. **34**(1): p. 70-5.
29. Yao, Z., et al., Molecular characterization of the human interleukin (IL)-17 receptor. Cytokine, 1997. **9**(11): p. 794-800.
30. Beurel, E., L.E. Harrington, and R.S. Jope, Inflammatory T helper 17 cells promote depression-like behavior in mice. Biol Psychiatry, 2013. **73**(7): p. 622-30.
31. Slyepchenko, A., et al., T helper 17 cells may drive neuroprogression in major depressive disorder: Proposal of an integrative model. Neurosci Biobehav Rev, 2016. **64**: p. 83-100.
32. Rouillard, A.D., et al., The harmonizome: a collection of processed datasets gathered to serve and mine knowledge about genes and proteins. Database (Oxford), 2016. **2016**.
33. Chen, Y., et al., Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: a novel insight from Th17 cells. Psychiatry Res, 2011. **188**(2): p. 224-30.

34. Yang, H., et al., Knockdown of zinc finger protein 267 suppresses diffuse large B-cell lymphoma progression, metastasis, and cancer stem cell properties. Bioengineered, 2022. **13**(1): p. 1686-1701.
35. Schnabl, B., et al., Increased expression of zinc finger protein 267 in non-alcoholic fatty liver disease. Int J Clin Exp Pathol, 2011. **4**(7): p. 661-6.
36. Schnabl, B., et al., Zinc finger protein 267 is up-regulated during the activation process of human hepatic stellate cells and functions as a negative transcriptional regulator of MMP-10. Biochem Biophys Res Commun, 2005. **335**(1): p. 87-96.
37. Schnabl, B., et al., Zinc finger protein 267 is up-regulated in hepatocellular carcinoma and promotes tumor cell proliferation and migration. Exp Mol Pathol, 2011. **91**(3): p. 695-701.
38. Patel, S., et al., Characterization of Human Genes Modulated by Porphyromonas gingivalis Highlights the Ribosome, Hypothalamus, and Cholinergic Neurons. Front Immunol, 2021. **12**: p. 646259.
39. Bahado-Singh, R.O., et al., Artificial intelligence and placental DNA methylation: newborn prediction and molecular mechanisms of autism in preterm children. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021: p. 1-10.
40. Hirschfeld, R.M., et al., Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic. J Am Board Fam Pract, 2005. **18**(4): p. 233-9.
41. Fried, E.I., The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales. J Affect Disord, 2017. **208**: p. 191-197.
42. Salvetat, N., et al., A game changer for bipolar disorder diagnosis using RNA editing-based biomarkers. Transl Psychiatry, 2022. **12**(1): p. 182.
43. Schwarz, E., et al., Identification of a blood-based biological signature in subjects with psychiatric disorders prior to clinical manifestation. World J Biol Psychiatry, 2012. **13**(8): p. 627-32.
44. Ren, J., et al., Identification of plasma biomarkers for distinguishing bipolar depression from major depressive disorder by iTRAQ-coupled LC-MS/MS and bioinformatics analysis. Psychoneuroendocrinology, 2017. **86**: p. 17-24.
45. Kittel-Schneider, S., et al., Proteomic Profiling as a Diagnostic Biomarker for Discriminating Between Bipolar and Unipolar Depression. Front Psychiatry, 2020. **11**: p. 189.
46. Bai, Y.M., et al., A comparison study of metabolic profiles, immunity, and brain gray matter volumes between patients with bipolar disorder and depressive disorder. J Neuroinflammation, 2020. **17**(1): p. 42.
47. Sayana, P., et al., A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. J Psychiatr Res, 2017. **92**: p. 160-182.
48. Wollenhaupt-Aguiar, B., et al., Differential biomarker signatures in unipolar and bipolar depression: A machine learning approach. Aust N Z J Psychiatry, 2020. **54**(4): p. 393-401.
49. Rajagopalan, A., et al., Digital Platforms in the Assessment and Monitoring of Patients with Bipolar Disorder. Brain Sci, 2017. **7**(11).
50. Stanislaus, S., et al., Smartphone-based activity measurements in patients with newly diagnosed bipolar disorder, unaffected relatives and control individuals. Int J Bipolar Disord, 2020. **8**(1): p. 32.
51. Dargel, A.A., et al., Toi Meme, a Mobile Health Platform for Measuring Bipolar Illness Activity: Protocol for a Feasibility Study. JMIR Res Protoc, 2020. **9**(8): p. e18818.
52. Frye, M.A., et al., Feasibility of investigating differential proteomic expression in depression: implications for biomarker development in mood disorders. Transl Psychiatry, 2015. **5**: p. e689.
53. Nurnberger, J.I., Jr., et al., Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. JAMA Psychiatry, 2014. **71**(6): p. 657-64.
54. Kato, T., Whole genome/exome sequencing in mood and psychotic disorders. Psychiatry Clin Neurosci, 2015. **69**(2): p. 65-76.
55. Gatt, J.M., et al., Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. J Psychiatr Res, 2015. **60**: p. 1-13.
56. Lee, S.Y., et al., Serum miRNA as a possible biomarker in the diagnosis of bipolar II disorder. Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 1131.
57. Wang, Z., et al., MiRNA-206 and BDNF genes interacted in bipolar I disorder. J Affect Disord, 2014. **162**: p. 116-9.
58. Liebers, D.T., et al., Discriminating bipolar depression from major depressive disorder with polygenic risk scores. Psychol Med, 2021. **51**(9): p. 1451-1458.
59. Polyakova, M., et al., BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. J Affect Disord, 2015. **174**: p. 432-40.
60. Idemoto, K., et al., Platelet-derived growth factor BB: A potential diagnostic blood biomarker for differentiating bipolar disorder from major depressive disorder. J Psychiatr Res, 2021. **134**: p. 48-56.
61. Stamm, S., et al., The activity of the serotonin receptor 2C is regulated by alternative splicing. Hum Genet, 2017. **136**(9): p. 1079-1091.
62. Geurts P, Ernst D, Wehenkel L. Extremely randomized trees. Mach Learn. 2006;63:3–42. doi: 10.1007/s10994-006-6226-1
63. Salvetat N, Checa-Robles FJ, Delacrétaz A, et al. AI algorithm combined with RNA editing-based blood biomarkers to discriminate bipolar from major depressive disorders in an external validation multicentric cohort. Journal of Affective Disorders. 2024;356:385–93. doi: 10.1016/j.jad.2024.04.022

Fin del documento