

MUTAÇÃO DE POLIMORFISMO GENE CYP 2C19*3

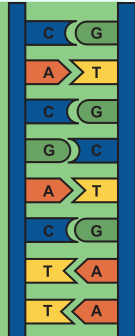
Ana Luíza Lima (1), David Conde (1), Neuza Vira (1), Sara Almeida (1), Prof. Dr^a. Ana Clara Ribeiro (1)
(1) Egas Moniz School of Health & Science
UC: Farmacogenética

O gene

O CYP2C19*3 é uma das variantes mais comuns do gene CYP2C19 [3], e está associado à perda ou redução de atividade enzimática [1]; os homozigóticos são considerados metabolizadores fracos ou lentos. É mais frequente em populações das regiões da Oceania e do Leste Asiático[2].

Características da mutação

Mutação pontual (636G > A) [3] no exão 4, que origina um codão stop prematuro [1]



A importância na genética

A mutação:

- Afeta o metabolismo [2] dos fármacos, podendo aumentar a sua atividade [1], e causa problemas a nível da segurança e eficácia [2].
- Impossibilita a metabolização de certos fármacos, pelo CYP2C19 (que tem a sua atividade reduzida)

A genotipagem do CYP2C19 pode guiar a escolha terapêutica

Relevância clínica - Eficácia do Clopidogrel

O Clopidogrel [4] é um antiagregante plaquetar, e é substrato da enzima CYP2C19, sendo metabolizado por esta no fígado.

O alelo *3 do gene, que causa metabolização lenta, reduz a eficácia [5] do Clopidogrel ao impedir a sua ativação.

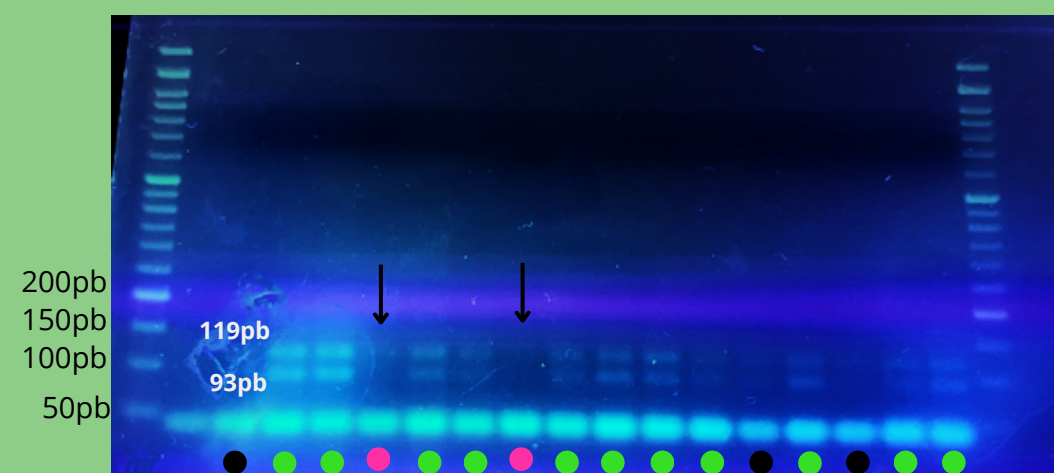
Não ocorre inibição de uma proteína envolvida nos processos de coagulação

Maior risco de eventos CV adversos [5]

Técnica usada

- 1 Extração de DNA
Kit Nucleospin Tissue
- 2 Quantificação
espectofotométrica
Verificação da pureza
- 3 PCR-RFLP
 - Amplificação por PCR
 - Análise da mutação por deteção com enzima de restrição **BamHI**
 - Análise eletroforética (gel de agarose a 3%), com marcador de massa molecular (NZI)

Análise de resultados



Bandas:

- Homozigótico G - 93+ 26pb
- Homozigótico A - 119 pb

Homozigotos G/G: 0

Homozigotos A/A: 2

Heterozigotos G/A: 11

Inconclusivo: 3

Equilíbrio de Hardy-Weinberg

$$f(A) = 0.5769$$

$$f(G) = 0.4231$$

	Observado	Esperado
GG	0	3
GA	11	2
AA	2	5

Discussão/Conclusão

Os resultados demonstram uma população predominantemente (84,61%) heterozigótica G/A, o que significa que a maioria poderá sofrer uma falha terapêutica ao Clopidogrel. Os restantes, são homozigotos A/A, apresentando maior risco de eventos cardiovasculares adversos, pela ineficácia do Clopidogrel.

Os resultados estão de acordo com a literatura [2], que aponta uma frequência de 0,2% deste gene na população europeia. A população não se encontra em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

A genotipagem, para fins terapêuticos tem vantagem na adequação farmacológica específica para o paciente, sendo que para os portadores desta mutação seria mais indicado a substituição de Clopidogrel por Ticagrelor ou Prasugrel.

Referências

- [1] Li-Wan-Po, A., Girard, T., Farndon, P., Cooley, C., & Lithgow, J. (2010, março). Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 69(3), 222-230. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2829691/>
 [2] R. Botton, M. et al (2021, fevereiro). PharmVar GeneFocus: CYP2C19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 109(2), 352-366. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.1973>. <https://doi.org/10.1002/cpt.1973>
 [3] Lee S-] (2013) Clinical application of CYP2C19 pharmacogenetics toward more personalized medicine. *Front. Gene.* 3:318. doi: 10.3389/fgene.2012.00318
 [4] Dean L, Kane M. Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype. (2012, Mar 8) [updated 2022 Dec 1]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. PMID: 28520346. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28520346/>
 [5] CYP2C19 gene: MedlinePlus Genetics. (s.d.). MedlinePlus - Health Information from the National Library of Medicine. <https://medlineplus.gov/genetics/gene/cyp2c19/#conditions>