

Hajar Megrini<sup>1\*</sup>; Maxime Ranguidan<sup>1</sup>; Moussa Medjadji<sup>1</sup>; Ana Clara Ribeiro<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MSc in Pharmaceutical Sciences, Instituto Universitário Egas Moniz, Egas Moniz School of Health & Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal

<sup>2</sup> Egas Moniz Center for Interdisciplinary Research (CiiEM); Egas Moniz School of Health & Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal

\* Correspondence: hajarmegrini@gmail.com

# INTRODUÇÃO

- **CYP2D6** é um gene que codifica uma enzima do citocromo **P450** (família 2, subfamília D).
- Esta enzima está envolvida na metabolização de ~**25%** dos medicamentos, incluindo:
  - Antidepressivos (ex.: fluoxetina, amitriptilina)
  - Antipsicóticos
  - Betabloqueadores (ex.: metoprolol)
  - Tamoxifeno (usado no cancro da mama)
- Com frequência alélica de **18,4%**
- A variante **CYP2D6\*4** resulta de uma mutação **1846G>A** (SNP **rs3892097**).
- Esta substituição (G → A) **SNP Polimorfismo de Nucleótido Único** causa um erro de splicing, resultando numa enzima não funcional.
- Indivíduos homozigóticos mutantes (AA) são **metabolizadores fracos** – metabolizam lentamente certos fármacos.
- A identificação deste polimorfismo tem relevância clínica em farmacogenética, permitindo ajustes personalizados na terapêutica.

## OBJETIVOS

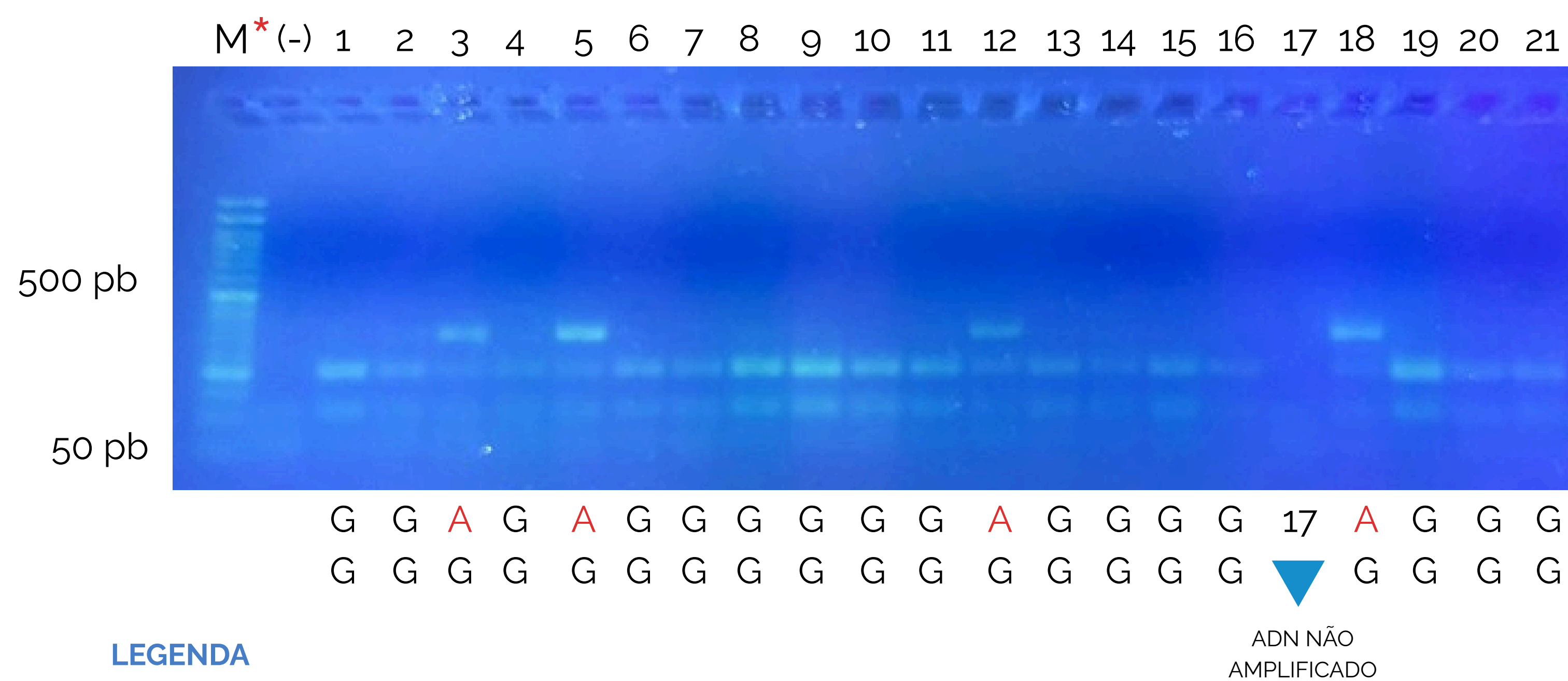
- Detectar a mutação 1846G>A (CYP2D6\*4) em estudantes universitários
- Avaliar sua frequência e impacto farmacogenético.

## MÉTODOS

- Extração de DNA de Células da mucosa oral em Zaragatoa (3MM); (Kit de extração de DNA- NZY Mag Tissue DNA Isolation Kit)
- Quantificação espectofotométrica em Nanovue;
- Verificação da Pureza do DNA por Electroforese em gel de Agarose 1% ;
- Amplificação por PCR (Kit Enzima Taq - NZYTaq II 2x Green Master Mix) ;
- Análise da mutação detetada por enzima de restrição (**BstNI-Biolabs**):  
GG (normal): a enzima corta  $\rightarrow 201 + 108$  pb  
AG (heterozigoto): uma cópia corta,  
outra não  $\rightarrow 309 + 201 + 108$  pb  
AA (mutado): não há corte  $\rightarrow 309$  pb;
- Análise electroforética dos produtos de restrição em gel de agarose a 3%

## RESULTADOS

- Amostra: **21** estudantes universitários



## LEGENDA

A:309 pb  
G:201 pb  
G:108 pb

\* :marcador peso  
NZYDNA molecular  
Ladder V

\* :marcador peso  
NZYDNA molecule  
Ladder VI

**FOTO 1: RESULTADO ELECTROFORESE**

- Consideramos **20** resultados

- Equilíbrio de Hardy-Weinberg

### TABELAS RESULTADOS DA ANÁLISE DAS FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E ALÉLICAS

Frequência alélica		Observada	Esperada (H-W)
A -0,1	f(AA)	0	0.01
G-0,9	f(AG)	0.20	0.18
	f(GG)	0.80	0.81


Genótipo	Observado	Esperado(H-W)
AA	0	0,2
AG	4	3,6
GG	16	16,2

## DISCUSSÃO

- Resultados em equilíbrio de Hardy-Weinberg.
- 80% com genótipo GG → metabolismo extensivo (normal).
- 20% com AG → metabolismo intermediário(lento), risco de efeitos adversos.
- Nenhum AA encontrado → baixa prevalência de metabolizadores fracos.

# IMPACTO FARMACOGENÉTICO

## HETEROZIGOTICOS AG:

- Antidepressivos tricíclicos (ex.: amitriptilina, nortriptilina)  
→ risco de sedação, arritmias
  - Betabloqueadores (ex.: metoprolol)  
→ bradicardia ou hipotensão
- 

->Personalizar doses e tratamentos, aumentando segurança e eficácia

## CONCLUSÃO

- Mutação CYP2D6\*4 (1846G>A) → 20% dos estudantes.
- Todos heterozigóticos (AG)
- A frequência alélica do alelo A foi 10%, conforme esperado pela literatura.(PharmGKB )
- O estudo reforça a utilidade da análise farmacogenética para prever respostas individuais a medicamentos.
- A farmacogenética pode ser integrada na prática clínica para melhorar segurança e eficácia terapêutica.