

VARIAȚIILE GENETICE ÎN GENA CYP2C19 ȘI IMPACTUL ASUPRA RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC LA CLOPIDOGREL

Tudor Bucațele

Conducător științific: Elena Chesov

Catedra de biologie moleculară și genetică umană, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Introducere. Metabolismul medicamentos influențează farmacocinetica, farmacodinamica, toxicitatea și efectul terapeutic. Variabilitatea genetică interindividuală joacă un rol semnificativ. Enzimele citocromului P450 a metabolismului medicamentos sunt esențiale în determinarea eficienței substanțelor medicamentoase.

Scop. Studiul investighează polimorfismele genei CYP2C19 și influența lor asupra metabolizării clopidogrelului, precum și asupra eficienței tratamentului și riscului de reacții adverse. **Material și metode.** A fost realizată o sinteză a datelor din literatură (PubMed, PharmVar, Web of Science, Scopus), fiind analizate 7 studii din ultimii 5 ani, privind asocierea polimorfismelor CYP2C19 și răspunsul la terapia antiplachetară în bolile cardio- și cerebro-vasculare, analizând ponderea genotipurilor, eșecurile și reacțiile adverse.

Rezultate. Clopidogrel, un antiagregant plachetar folosit în prevenirea infarctului miocardic și a evenimentelor cerebrovasculare, este un promedicament activat hepatic de enzima CYP2C19. Alelele CYP2C19 au funcții diferite: *1 – normală, de referință (65%), *2 (15%) și *3 (5%) – pierdere de funcție (splicing defectuos și codon STOP), *9 (3%) – activitate redusă (p.Arg144His), *17 (12%) – activitate crescută (mutații promotor). Genotipurile influențează activarea: *1/*1 (normal), *1/*2 sau *1/*3 (intermediari), *2/*2, *2/*3 (slabi), *1/*17, *17/*17 (rapizi), *1/*9, *9/*17 (metabolizare redusă). Terapia alternativă reprezintă ticagrelor și prasugrel. **Concluzii.** Variațiile genetice ale genei CYP2C19, în special alelele *2, *3 (cu funcție redusă) și *17 (cu funcție crescută), influențează semnificativ răspunsul terapeutic la clopidogrel. Genotiparea CYP2C19 permite personalizarea terapiei antiplachetare, crescând eficiența și reducând riscurile. **Cuvinte-cheie:** CYP2C19, Clopidogrel, farmacogenetică, terapie antiplachetară.

GENETIC VARIATIONS IN THE CYP2C19 GENE AND THEIR IMPACT ON CLOPIDOGREL THERAPEUTIC RESPONSE

Tudor Bucațele

Scientific adviser: Elena Chesov

Department of Molecular Biology and Human Genetics, *Nicolae Testemițanu* University, Chișinău, Republic of Moldova

Introduction. Drug metabolism significantly influences pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug toxicity, and overall therapeutic efficacy. Genetic variability among individuals plays a crucial role in these processes. Cytochrome P450 enzymes superfamily is vital in determining how effective medications are. **Objective.** This study investigates CYP2C19 gene polymorphisms and their influence on clopidogrel metabolism, treatment efficacy, as well as the likelihood of adverse drug reactions. **Material and methods.** A systematic literature review (PubMed, PharmVar, Web of Science, Scopus) was conducted on 7 studies from the last 5 years, exploring the association between CYP2C19 polymorphisms and antiplatelet therapy in cardio- and cerebro-vascular disease. Data on genotype frequencies, treatment failure, and adverse effects were evaluated. **Results.** Clopidogrel, an antiplatelet agent used to prevent myocardial infarction and cerebrovascular events, is a pro-drug activated in the liver by CYP2C19. The CYP2C19 alleles differ in function: *1 – normal, used for reference (65%), *2 (15%) and *3 (5%) – loss of function (splicing defect and STOP codon), *9 (3%) – reduced activity (p.Arg144His), *17 (12%) – increased activity (promoter mutations). Genotypes that influence activation: *1/*1 (normal), *1/*2 or *1/*3 (intermediate), *2/*2, *2/*3 (poor), *1/*17, *17/*17 (rapid), *1/*9, *9/*17 (reduced metabolism). Ticagrelor and prasugrel represent alternative therapies. **Conclusion.** The genetic variations in the CYP2C19 gene, especially alleles *2, *3 (reduced function) and *17 (increased function), significantly influence the therapeutic response to clopidogrel. CYP2C19 genotyping allows to personalize the antiplatelet therapy, increasing efficiency and lowering risks. **Keywords:** CYP2C19, Clopidogrel, pharmacogenetics, antiplatelet therapy.