



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN
TIMIȘOARA

DEPARTAMENTUL II - MORFOLOGIE MICROSCOPICĂ
Catedra GENETICĂ MEDICALĂ
Centrul de Medicină Genomică
Adr.: Piața Eftimie Murgu nr. 2, 300041 Timișoara, RO
Tel.: +40 256 204250, int. 1415

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

Teză de doctorat cu titlul

ROLE OF CYP1A2 GENE POLYMORPHISMS IN CAFFEINE METABOLISM: IMPLICATIONS FOR METABOLIC SYNDROME RISK

elaborată de către

LAURA CLAUDIA POPA

în cadrul Catedrei de Genetică Medicală - Dept. II Morfologie Microscopică
Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, România

sub conducerea științifică a

Prof. Univ. Dr. NICOLETA IOANA ANDREESCU

Timisoara

2026

1. Motivarea cercetării

Cafeina este una dintre cele mai consumate substanțe psihoactive la nivel mondial, iar efectele sale fiziologice și metabolice prezintă o variabilitate interindividuală importantă. Enzima CYP1A2 este responsabilă de principala cale de metabolizare hepatică a cafeinei, iar polimorfismul rs762551 poate influența viteza de eliminare, durata expunerii sistemice și răspunsul metabolic individual. În același timp, sindromul metabolic, caracterizat prin obezitate abdominală, dislipidemie, hiperglicemie și hipertensiune arterială, reprezintă o problemă majoră de sănătate publică și impune identificarea unor biomarkeri precoci și a unor factori de risc modificabili. Rezultatele aparent contradictorii referitoare la relația dintre consumul de cafea și riscul cardiometabolic pot fi explicate, cel puțin parțial, prin particularitățile genetice ale metabolizării cafeinei, statusul vitaminelor B12 și folat, precum și prin tratamentul farmacologic asociat. În acest context, cercetarea propusă urmărește să clarifice interacțiunile dintre genotipul CYP1A2, aportul habitual de cafeină și fenotipurile glucidice și lipidice, în vederea dezvoltării unor strategii de prevenție și a unor recomandări nutriționale personalizate pentru persoanele cu risc de sindrom metabolic.

Această teză are trei obiective principale: determinarea distribuției genotipurilor CYP1A2 într-o populație românească, evaluarea relației dintre rata de metabolizare a cafeinei și parametrii MetS, analiza interacțiunilor gene-mediu și impactul acestora asupra markerilor inflamatori și de stres oxidativ.

2. Lista articolelor publicate

1. **Popa LC**, Farcas SS, Andreescu NI. Coffee Consumption and CYP1A2 Polymorphism Involvement in Type 2 Diabetes in a Romanian Population. *J Pers Med*. 2024;14(7):717. doi:10.3390/jpm14070717
2. **Popa LC**, Abu-Awwad A, Farcas SS, Abu-Awwad SA, Andreescu NI. Interaction between CYP1A2-related caffeine metabolism and vitamin B12/folate status in patients with metabolic syndrome: a novel biomarker axis. *Metabolites*. 2025;15(7):450. doi:10.3390/metabo15070450
3. **Popa LC**, Abu-Awwad A, Farcas SS, Abu-Awwad SA, Andreescu NI. Genotype-drug-diet interactions in metabolic regulation: CYP1A2 rs762551 modulates the effect of caffeine on lipid and glucose profiles in the context of pharmacotherapy. *Nutrients*. 2025;17(14):2288. doi:10.3390/nu17142288

3. Evoluția cercetării

Cercetările privind consumul de cafea și efectele sale asupra sănătății au evoluat semnificativ în ultimele decenii. Abordările inițiale s-au concentrat în special asupra efectelor stimulante ale cafeinei și asupra influenței acesteia asupra sistemului nervos central și aparatului cardiovascular. Ulterior, dezvoltarea farmacogeneticii și a biologiei moleculare a permis aprofundarea mecanismelor care determină variabilitatea interindividuală a răspunsului la cafeină. În acest context, un interes deosebit a fost acordat enzimei CYP1A2, responsabilă de metabolizarea majorității cafeinei la nivel hepatic, precum și polimorfismului rs762551, asociat cu diferențe ale activității enzimaticice și ale vitezei de metabolizare.

În paralel, cercetarea sindromului metabolic s-a extins de la evaluarea factorilor clasici de risc — obezitate abdominală, hipertensiune arterială, hiperglicemie și dislipidemie — către identificarea unor mecanisme genetice, nutriționale, inflamatorii și epigenetice care pot explica susceptibilitatea individuală. Rezultatele uneori contradictorii privind asocierea dintre consumul de cafea și riscul de diabet zaharat de tip 2 sau de afecțiuni cardiovasculare au evidențiat necesitatea unei abordări individualizate, care să ia în considerare atât fondul genetic, cât și factorii de mediu, alimentația și tratamentul medicamentos. Teza se încadrează în această direcție actuală, analizând relațiile dintre polimorfismul CYP1A2 rs762551, consumul de cafeină și modificările profilului glicemic și lipidic.

O direcție recentă și inovatoare a cercetării este reprezentată de integrarea micronutrienților implicați în metabolismul cu un atom de carbon, în special vitamina B12 și folatul, în evaluarea riscului metabolic. Aceste elemente participă la reglarea homocisteinei, metilarea ADN-ului, echilibrul oxidativ și menținerea integrității endoteliale. Totodată, includerea tratamentului cu statine și antidiabetice orale în analiza interacțiunilor dintre genotip și consumul de cafeină reflectă evoluția către modele complexe de tip genă–dietă–medicament, mai apropiate de realitatea clinică. Prin această abordare integrativă, cercetarea contribuie la dezvoltarea conceptelor de nutriție de precizie și medicină personalizată, în care recomandările privind consumul de cafea pot fi adaptate profilului genetic, metabolic și terapeutic al fiecărui pacient.

4. Aprecieri asupra tezei

Teza de doctorat intitulată „**Role of CYP1A2 Gene Polymorphisms in Caffeine Metabolism: Implications for Metabolic Syndrome Risk**”, elaborată de doctoranda **Laura Claudia Popa**, abordează o temă actuală, interdisciplinară și cu potențial aplicativ, situată la intersecția dintre genetică medicală, farmacogenetică, nutriție și patologia metabolică. Cercetarea urmărește rolul polimorfismului CYP1A2 rs762551 în modularea

efectelor consumului de cafeină asupra parametrilor metabolici și analizează posibilitatea utilizării acestuia ca element de stratificare a riscului în sindromul metabolic.

Lucrarea este structurată coerent în două părți principale. Partea generală prezintă sintetic și documentat datele actuale privind sursele, farmacocinetica și metabolismul cafeinei, familia enzimelor citocromului P450, particularitățile genei CYP1A2 și mecanismele fiziopatologice implicate în apariția sindromului metabolic. Partea specială cuprinde trei studii originale, fiecare fiind organizat în concordanță cu cerințele cercetării științifice, prin prezentarea obiectivelor, materialului și metodelor, rezultatelor, discuțiilor și concluziilor. Cele trei studii analizează succesiv relația dintre genotipul CYP1A2, consumul de cafea și diabetul zaharat de tip 2, asocierea cu statusul vitaminei B12 și al folatului, precum și modul în care tratamentul cu statine și antidiabetice orale modifică răspunsurile lipidice și glicemice la cafeină.

Metodologia cercetării este complexă și integrează date genetice, clinice, biochimice, nutriționale și farmacologice. Genotiparea a fost realizată prin proceduri standardizate, iar expunerea alimentară a fost evaluată prin metode structurate. Analizele statistice depășesc evaluarea efectelor izolate și urmăresc interacțiuni relevante clinic de tip genă–dietă, genă–nutrient și genă–dietă–medicament. Utilizarea unor modele multivariabile și reprezentarea grafică a relațiilor dependente de genotip și tratament facilitează interpretarea rezultatelor și evidențiază caracterul multidimensional al răspunsului metabolic la cafeină.

Contribuția originală a tezei constă în integrarea, într-un cadru analitic unitar, a genotipării CYP1A2, a evaluării detaliate a consumului de cafeină, a profilului micronutrienților și a tratamentului farmacologic. Lucrarea reprezintă una dintre primele cercetări realizate în populația din România care analizează aceste componente în relație cu riscul metabolic. Rezultatele demonstrează că efectele cafeinei asupra glicemiei, profilului lipidic și adipozității nu sunt uniforme, ci depind de interacțiunea dintre particularitățile genetice, nivelul consumului, statusul vitaminei B12 și al folatului și tratamentul urmat de pacient.

Bibliografia este amplă, relevantă și actualizată, demonstrând o documentare temeinică asupra domeniului cercetat. Rezultatele obținute au fost valorificate prin trei articole științifice publicate în reviste internaționale, în concordanță cu obiectivele studiilor doctorale. Doctoranda prezintă în mod corespunzător atât punctele forte ale cercetării, cât și limitările acesteia, în special caracterul transversal al studiilor, evaluarea prin auto-raportare a consumului de cafeină, investigarea unui singur polimorfism și posibilitatea existenței unor factori de confuzie nemăsurați. Recunoașterea acestor limite conferă echilibru interpretării și fundamentează necesitatea unor cercetări prospective și intervenționale ulterioare.

Prin rezultatele obținute, teza aduce contribuții originale la înțelegerea relațiilor dintre fondul genetic, expunerea alimentară, micronutrienți, farmacoterapie și riscul metabolic. Concluziile susțin dezvoltarea unor strategii individualizate de prevenție și consiliere nutrițională și oferă premise pentru integrarea farmacogeneticii în evaluarea și managementul pacienților cu sindrom metabolic, diabet zaharat sau dislipidemie.

Lucrarea prezintă valoare științifică și potențial de aplicabilitate clinică în domeniul medicinei personalizate.

Coordonator științific,
Prof. Univ. Dr. Andreescu Nicoleta
Catedra de Genetica Medicala UMF
“Victor Babes” Timisoara



Doctorand,
Popa Laura Claudia

