

EDITORIAL

Da Molécula à Prática Médica: Na Direcção de uma Neurologia Personalizada

From the Molecule to Medical Practice: Towards Personalized Neurology

Tiago A. Mestre^{1,2,3,*}

1-University of Ottawa Brain and Mind Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada

2-The Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada

3-Parkinson disease and movement disorders centre, Division of Neurology, Department of Medicine, The Ottawa Hospital and the University of Ottawa, Ottawa, Canada

Da molécula à prática médica. O tema do Congresso de Neurologia 2020 da Sociedade Portuguesa de Neurologia leva-nos a uma viagem de descoberta e de transformação da Medicina e, acrescento, de potencial por concretizar.

Começemos com a molécula... Incluo no conceito de molécula todo o conhecimento que a investigação básica tem produzido ao longo de décadas e que, todos concordaremos, revolucionou muitos aspectos da prática médica. A identificação de mutações genéticas que permitem o diagnóstico de doenças neurológicas, a definição do prognóstico ou o desenvolvimento de terapêuticas são exemplos que ilustram o impacto deste mantra na prática médica contemporânea. Num relance breve sobre as várias áreas da Neurologia, registo alguns casos paradigmáticos como a descoberta de novos genes e mutações patogénicas associadas que revolucionaram o conhecimento de miopatias e neuropatias, a lista crescente de ataxias hereditárias que nos trai a memória, ou o conhecimento molecular de estados pró-trombóticos no acidente vascular cerebral do jovem. A Neurologia portuguesa também assume o seu protagonismo nesta história, tendo na descoberta da paramiloidose familiar e a ataxia espinocerebelosa tipo 3 exemplos ilustres.

A medicina personalizada é um conceito que surge naturalmente associado à “molecularização” da prática médica. Recorro às doenças do movimento para ilustrar os avanços e desafios duma medicina personalizada. Historicamente, a doença de Parkinson foi vista com uma entidade patológica de etiologia multifatorial para a qual a existência duma história familiar era critério de exclusão, de acordo com os critérios diagnóstico da *United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank* definidos no não muito longínquo ano de 1992.¹ A descoberta da família italiana Contursi² e identificação de corpos de Lewy no exame *post-mortem* de membros da família com parkinsonismo foi o primeiro passo para o reconhecimento cabal do contributo da genética na doença de Parkinson. Este conhecimento mais amplo do que é a doença de Parkinson aliado ao reconhecimento da sua heterogeneidade clínica e molecular tem, contudo, começado a testar os limites gnoseológicos nesta área. A doença de Parkinson é uma doença única? Ou será uma síndrome? Temos uma doença de Parkinson ou “várias” doenças de Parkinson? A que chamar a formas geneticamente determinadas da doença de Parkinson com patologia variável e, em alguns casos, com ausência de corpos de Lewy na neuropatologia?³ Estas questões são alvo de discussão acesa. Para tentar encontrar respostas a estas perguntas, tem sido estudado o conceito de subtipos com intuito de aprofundar o conhecimento da doença de Parkinson, compreender a sua história natural e, idealmente, promover um desenvolvimento terapêutico individualizado para cada subtipo. Até agora, estes estudos não têm justificado o potencial proposto e não têm tradução consequente na prática clínica.⁴ Uma estratégia delineada para resolver este dilema é o estabelecimento de subtipos baseados primariamente na biologia molecular e não em critérios clínicos. Podemos imaginar que, à semelhança do que se observa na Oncologia, a doença de Parkinson poderá vir a corresponder a um conjunto de entidades patológicas que partilham a característica de degeneração dopaminérgica nigro-estriada. Cada uma dessas entidades patológicas apresentaria uma assinatura genética, biológica, ou molecular que, em última instância, permitiria o desenvolvimento de terapêuticas específicas para um grupo de doentes a nível sintomático e, com um maior impacto, a nível de modificação da doença.⁵

Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 20, Número 3, julho-setembro 2020. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Editorial, published in Sinapse, Volume 20, Number 3, July-September 2020. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Tiago A. Mestre
University of Ottawa Brain and Mind Research Institute
Faculty of Medicine
University of Ottawa
Roger Guindon Hall
451 Smyth Road
Ottawa, ON K1H 8M5
tmestre@toh.ca

Recebido / Received: 2020-10-07

Aceite / Accepted: 2020-10-07

Publicado / Published: 2020-10-09

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/200058>

As coreias hereditárias são um exemplo singular do impacto de descobertas moleculares na prática médica. A identificação da mutação no gene *IT-15* por um mecanismo de ampliação de tripleto nucleotídico em 1993⁶ possibilitou, pela primeira vez, o diagnóstico definitivo da doença de Huntington e a possibilidade de pessoas assintomáticas em risco realizarem um teste predictivo após aconselhamento genético. A associação intuitiva entre a descoberta da causa genética duma doença neurológica e o potencial de desenvolvimento de terapêuticas “curativas” tem na doença de Huntington um exemplo com uma expressão tangível. A doença de Huntington constitui um modelo humano de doença neurodegenerativa único. Ao permitir a identificação de indivíduos de forma precoce antes dum estágio sintomático, possibilita, de forma única, o conhecimento da história natural e oferece a oportunidade de administração precoce de uma intervenção terapêutica modificadora de doença no futuro. Costumo pensar que a doença de Huntington é curável de forma transgeracional com o acesso ao diagnóstico pré-implantatório e seleção de embriões não portadores da mutação patogénica. Todos conhecemos as dificuldades para que tal aconteça de forma universal na prática clínica quotidiana. No entanto, o conhecimento da biologia molecular associada ao gene *IT-15*⁶ e da síntese intracelular da proteína huntingtina tem sido o foco dos mais recentes desenvolvimentos terapêuticos nesta área. Actualmente, existe um conjunto de terapêuticas experimentais modificadoras de doença em fase de desenvolvimento pré-clínico e clínico que têm como mecanismo de acção proposto a redução dos níveis da proteína huntingtina no cérebro. Algumas destas intervenções estão a ser testadas em ensaios clínicos com resultados iniciais animadores.^{7,8} Imaginar um tempo em que a doença de Huntington passa a ser uma doença crónica não fatal ou incapacitante é um “maravilhoso mundo novo” que desafia a nossa imaginação.

Pensem na prática clínica... É inegável que muitas das descobertas moleculares tiveram como ponto de origem a prática clínica: o reconhecimento de padrões que levam à descoberta científica, os doentes que nos inspiram na formulação de hipóteses científicas. Em especial, sobressaio o voluntarismo dos doentes para participar em estudos de investigação científica! No entanto, a singularidade e rigor trazido pela “molecularização” da prática médica não nos pode fazer esquecer os conceitos fundacionais da prática clínica centrados na ética da relação médico-doente. Um teste, uma terapêutica nova ou uma nova tecnologia não substituem, e têm o seu verdadeiro valor, quando integrados numa vivência médico-doente em que o tempo e atenção dadas ao doente neurológico são primordiais.

Nestes novos tempos da pandemia COVID-19, a tecnologia digital surge como uma oportunidade para uma “revo-

lução” na prática médica. Não falo duma panaceia, mas estas novas “moléculas” feitas de *chips* e silício estão para ficar. O desafio da comunidade neurológica é saber utilizá-las como um novo veículo para oferta de cuidados de saúde para os doentes e com os doentes. O conhecimento sobre a doença neurológica pode estar à distância dum clique, sintomas ou sinais neurológicos podem ser monitorizados em tempo real, as barreiras geográficas e de transporte podem ser ultrapassadas com a virtualização da visita médica.

Falei de molécula, da prática clínica. Creio que a relação entre estes dois mundos não é uma estrada de sentido único e admite uma dinâmica entre estes dois pólos que contribua para o avanço do conhecimento médico. Arrisco a pensar desta forma e convido-vos a fazer o mesmo nesta edição da Sinapse e em cada sessão ou palestra do Congresso de Neurologia 2020 da Sociedade Portuguesa de Neurologia. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; sem revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Commissioned; Not externally peer reviewed.

References / Referências

1. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1992;42:1142-6.
2. Golbe LI, Di Iorio G, Sanges G, Lazzarini AM, La Sala S, Bonavita V, et al. Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred. *Ann Neurol*. 1996;40:767-75.
3. Kalia LV, Lang AE, Hazrati LN, Fujioka S, Wszolek ZK, Dickson DW, et al. Clinical correlations with Lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2015;72:100-5. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2704.
4. Mestre TA, Eberly S, Tanner C, Grimes D, Lang AE, Oakes D, et al. Reproducibility of data-driven Parkinson's disease subtypes for clinical research. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;56:102-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.009.
5. Espay AJ, Lang AE. Parkinson diseases in the 2020s and beyond: replacing clinico-pathologic convergence with systems biology divergence. *J Parkinsons Dis*. 2018;8:S59-s64. doi: 10.3233/JPD-181465.
6. Group HsDCR. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*. 1993;72:971-83.
7. Tabrizi SJ, Leavitt BR, Landwehrmeyer GB, Wild EJ, Saft C, Barker RA, et al. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2307-16. doi: 10.1056/NEJMoa1900907.
8. Wild EJ, Tabrizi SJ. Therapies targeting DNA and RNA in Huntington's disease. *Lancet Neurology*. 2017;16:837-47. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30280-6.