**Nome: Leonardo Cardoso da Silva Bloise (20191110001) e Isabela Garcia Bomfim (20201110010)**

**Novas tecnologias ligadas a mutações missense causadoras da Esclerose Lateral Amiotrófica e da Demência Frontotemporal**

**Resumo**

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) e a demência frontotemporal (DFT) são doenças neurodegenerativas com um difícil diagnóstico e caro tratamento. Essas patologias apresentam uma etiologia complexa e multifatorial. Contudo, graças ao avanço da tecnologia e o sequenciamento de nova geração, mutações missense na proteína TDP-43 apresentam-se conectando essas duas doenças e possivelmente um novo fator etiológico. Com isso, esse artigo tem como objetivo fazer uma mini revisão bibliográfica, com base na análise de literatura existente, a fim de elucidar os pontos positivos e negativos das novas tecnologias ligadas à identificação de mutações, principalmente as ligadas à ELA e à DFT, e seus benefícios à saúde humana.

**Palavras - chave:** Mutações missense, inteligência artificial, sequenciamento de nova geração, esclerose lateral amiotrófica, demência frontolateral.

**Introdução**

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) foi descrita em 1869 por Jean-Martin Charcot (DE GODOY ROUSSEF PRADO et al., 2016) como uma doença neurodegenerativa caracterizada pela perda progressiva dos neurônios motores superiores e inferiores ocasionando, com isso, a paralisia dos membros inferiores e superiores (ABREU-FILHO et al., 2019; DE GODOY ROUSSEF PRADO et al., 2016; SILVA et al., 2018). O diagnóstico da doença é feito por uma equipe multidisciplinar e é dado por um neurologista. Geralmente, há um período de um ano entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico, visto que há a necessidade dessa avaliação multidisciplinar. Quando o diagnóstico é concluído, o manejo do paciente é iniciado e envolve diversas esferas. O custo financeiro desse manejo costuma ficar por volta de 50.000,00 à 100.000,00 para o paciente e, também, o Estado (ABREU-FILHO et al., 2019). Além do custo financeiro, o desgaste psicológico tanto para o paciente quanto para a família também é alto. Esta patologia incapacita fisicamente o paciente, o impossibilitando de executar com sucesso suas tarefas diárias de maneira independente. Com isso, há a necessidade de cuidados e supervisão de outra pessoa durante todos os dias. Geralmente, quem realiza esse cuidado é algum membro da própria família, que deixa de trabalhar para se dedicar a tarefa de cuidar do paciente, visto que grande parte das famílias não podem arcar com os custos de um cuidador e, também, das adaptações estruturais do lar (MARESOVA et al., 2020). Até os dias de hoje, não se tem certeza sobre a etiologia dessa patologia (SILVA et al., 2018). Contudo, alguns estudos mostram que essa doença possui uma etiologia multifatorial passando por fatores genéticos e ambientais (NOGUEIRA DA SILVA et al., 2017).

A demência frontotemporal (DFT), descrita primeiramente por Arnold Pick (GAMBOGI et al, 2019), em 1892, é caracterizada pela atrofia bilateral dos lobos frontais e temporal anterior. Além disso, é possível observar degeneração do corpo estriado e acometimento do sistema límbico. Os sintomas estão relacionados a mudanças comportamentais e linguísticas progressivas, como apatia, inércia e comportamentos socialmente inadequados (SILVA et al, 2021; GAMBOGI et al, 2019). O diagnóstico é feito através de testes neuropsicológicos como minimental, teste do relógio e o teste de fluência verbal (SILVA et al, 2021). A etiologia dessa patologia, assim como ocorre com a ELA, é multifatorial, complexa e abrange condições ambientais, estilo de vida, fatores genéticos e senescência. Essa doença afeta não só a saúde mental do paciente, quanto a sua saúde mental, mas afeta toda a família psicologicamente e financeiramente. Além disso, profissionais responsáveis por realizar o cuidado dos pacientes de FDT sofrem de alto estresse e sobrecarga causados pelo diagnóstico tardio do paciente, problemas comportamentais, depressão, falta de informação e auxílio por parte dos programas de saúde (DIEHL-SCHMID et al, 2013).

Com o aprimoramento das tecnologias de sequenciamento genético, foi possível o estabelecimento de uma conexão entre ELA e DFT, patologias descritas anteriormente, pois mutações atreladas a genes que codificam proteínas específicas foram encontradas em ambas enfermidades. Mutações na TAR DNA-binding (TDP-43) e SOD1 estão relacionadas com o desenvolvimento dessas patologias e já houveram relatos de DFT e ELA que apresentaram inclusões citoplasmáticas contendo fragmentos de TDP-43 ubiquitinados, fosforilados e truncados (JI et al., 2017).

O desenvolvimento do sequenciamento de nova geração (NGS) e da inteligência artificial permitiram a realização dessa conexão. O NGS permitiu a leitura de milhões de pares de base em uma rodada única de leitura. Além da velocidade, o custo do sequenciamento completo de um genoma será reduzido em até 10.000 vezes nos próximos 10 anos. A primeira geração de NGS é baseada na detecção de pirofosfatos luminométricos inorgânicos liberados quando ocorre a incorporação dos desoxiribonucleotídeos trifosfatados. A segunda geração pode sequenciar de 150 a 200 Gb por semana. A última geração (terceira), além de não precisar de amplificação do DNA, pode produzir sequências 20 ou, até mesmo, 300 vezes maiores que a segunda geração(PEREIRA, 2013). A partir disso, diversos tipos de mutações foram descobertas e armazenadas em bancos de dados genômicos, como o NCBI. Contudo, essas informações acerca das mutações não são tão efetivas para determinar se uma determinada mutação afeta a saúde de um paciente ou não.

Portanto, a utilização de inteligência artificial e outros métodos computacionais para entender a relação de fatores genéticos com mutações atreladas a determinadas patologias tornou-se um método muito efetivo e barato. Através deste avanço, o computador é capaz de gerar um modelo matemático que pode determinar com alta precisão se uma mutação é deletéria e, portanto, deveria ser avaliada em bancada, ou não (PEREIRA, 2019).

**Objetivo**

O presente trabalho teve como objetivo a elaboração de uma mini revisão bibliográfica para entender como o desenvolvimento de novas tecnologias afeta o entendimento de antigas patologias e quais os seus benefícios e problemas.

**Material e Métodos**

O método utilizado para essa revisão bibliográfica foi de natureza opinativa com o enfoque na análise de estudos de casos. Foram pesquisados os seguintes termos: **Sequenciamento de Nova Geração, Mutações Missense, Inteligência Artificial aplicada à biologia para análise de dados genéticos, Demência Fronto Temporal e Esclerose Lateral Amiotrófica e Relação dessas doenças** [Text Wrapping Break]**com mutações atreladas à TDP-43 (PROTEÍNA) e TARDBP(GENE QUE CODIFICA ESSA PROTEÍNA)**, utilizando-se o periódico da Capes e o Google Scholar.

De acordo com Gil (2009), a pesquisa bibliográfica tem como objetivo elucidar o que já foi desenvolvido sobre o tema alvo, essa análise é realizada em livros, artigos científicos, bases de dados, entre outros.

**Discussão**

A necessidade de se aumentar o conhecimento sobre a fisiopatologia e etiologia de Esclerose Lateral Amiotrófica(ELA) e demência frontotemporal torna-se cada vez mais evidente. Com uma população mundial conseguindo atingir maiores idades e, consequentemente, mais propensa à essas doenças, urge a necessidade de um manejo e tratamento eficientes para os pacientes acometidos por essas enfermidades. Além disso, a desordem psicológica e econômica para as famílias dos pacientes e para o Estado, juntamente com a debilitação do paciente agravam outras enfermidades pré-existentes. Por isso, cada vez mais providências e estudos vêm sendo realizados para tornar mais eficiente o combate à essas patologias. Nesse caso, a tecnologia vem marcando a sua presença nesses estudos facilitando a vida dos pesquisadores e acelerando os resultados de pesquisas e diagnósticos.

Mesmo com o surgimento de tecnologias mais rápidas e mais baratas para o sequenciamento genético do genoma de células, o processo de análise dessas informações geradas pelo sequenciamento apresentam uma velocidade inferior comparado a sua obtenção. Por conta disso, diversas alterações genéticas ainda não foram classificadas e, por conta dessa falta de classificação, não tiveram seus impactos calculados. Com isso, o uso de metodologias computacionais para classificar esses dados vem sendo cada vez mais empregas. Entretanto, ainda assim, não há padrão ouro para determinar qual algoritmo é mais apropriado para cada conjunto ￼ de dados. Por isso, a utilização de diversos algoritmos em conjunto minimiza esse problema ao mesmo tempo que aumenta a acurácia dos ￼ resultados unidos.

Outro problema que surge ao utilizarmos ferramentas computacionais para ￼ análise de dados, é a familiaridade dos pesquisadores com as ferramentas e os recursos para utilizar as ferramentas. O maior banco de dados de informações genéticas (NCBI) disponibiliza os dados em formato TXT e XML. Além de não serem tão conhecidos, são formatos mais apropriados para comunicação entre aplicativos e não tão apropriados para visualização de dados. Logo, faz-se necessário a transformação desses dados em um formato mais apropriado para visualização.

￼ Outro fator muito importante, é o excesso de informação. Diversos pesquisadores utilizam o NCBI como fonte de dados para sua pesquisa e cada pesquisador faz uso de uma certa porção de dados. Entretanto, quando somente uma porção de ~~todos os~~  dados é ~~são~~ utilizad ~~o~~ a ~~s~~ , aqueles que não foram utilizados tornam-se uma poluição visual que atrapalha o ￼ andamento da análise. Por isso, faz-se necessário realizar a filtração dos dados de interesse para facilitar e destacar esses dados.

Conclusão ou consideração Final?

**Referências**

Abreu-Filho, A., Oliveira, A., & Silva, H. (2019). PSYCHOLOGY AND SOCIAL ASPECTS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: REVIEW. *Psicologia, Saúde & Doença*, *20*(1), 88–100. <https://doi.org/10.15309/19psd200107>.

De Godoy Rousseff Prado, L., Bicalho, I. C. S., Vidigal-Lopes, M., Ferreira, C. J. A., Mageste Barbosa, L. S., Gomez, R. S., de Souza, L. C., & Teixeira, A. L. (2016). Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: Case series and review of the Brazilian literature. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *17*(3–4), 282–288. <https://doi.org/10.3109/21678421.2016.1143011>

Diehl-Schmid, J., Schmidt, E. M., Nunnemann, S., Riedl, L., Kurz, A., Förstl, H., Wagenpfeil, S., & Cramer, B. (2013). Caregiver burden and needs in frontotemporal dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *26*(4), 221–229. <https://doi.org/10.1177/0891988713498467>

Gambogi, L. B., Guimarães, H. C., de Souza, L. C., & Caramelli, P. (2019). Behavioral variant frontotemporal dementia in patients with previous severe mental illness: A systematic and critical review. In *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* (Vol. 77, Issue 9, pp. 654–668). Associacao Arquivos de Neuro-Psiquiatria. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190107>

Gladman, M., Dharamshi, C., & Zinman, L. (2014). Economic burden of amyotrophic lateral sclerosis: A Canadian study of out-of-pocket expenses. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *15*(5–6), 426–432. <https://doi.org/10.3109/21678421.2014.932382>

Ji, A. L., Zhang, X., Chen, W. W., & Huang, W. J. (2017). Genetics insight into the amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia spectrum. *Journal of Medical Genetics*, *54*(3), 145–154. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104271>

MARESOVA, P. et al. Activities of daily living and associated costs in the most widespread neurodegenerative diseases: A systematic review. Clinical Interventions in Aging, v. 15, p. 1841–1862, 2020.

NOGUEIRA da SILVA, N. (2017). Esclerose lateral amiotrófica. *Revista de Patologia Do Tocantins*, *4*, 54–65. <https://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2017v4n3p54>

Pereira, G. R. C., da Silva, A. N. R., do Nascimento, S. S., & de Mesquita, J. F. (2019). In silico analysis and molecular dynamics simulation of human superoxide dismutase 3 (SOD3) genetic variants. *Journal of Cellular Biochemistry*, *120*(3), 3583–3598. <https://doi.org/10.1002/jcb.27636>

PEREIRA, G. L., ROSA, K. O., CURI, R. A., REGITANO, L. C. A., & MOTA, M. D. S. (2013). *ESTADO DA ARTE DO SEQUENCIAMENTO GENÔMICO NA PECUÁRIA STATUS OF THE ART SEQUENCING GENOME ON LIVESTOCK*. *3*, 190–199. www.454.com

Silva, L. P., Gusmão, C. A., Pithon, K. R., Gomes, T. B. P., & Junior, E. P. P. (2018). *Esclerose lateral amiotrófica: descrição de aspectos clínicos e funcionais de uma série de casos numa região de saúde do nordeste do Brasil*.

Silva, M. do N., Cassaro, R. F., Roldi, L. L., Moraes, V. P., Matiello, R. D. C., Barbosa, T. P., Moraes, V. P., & Salomão, B. L. (2021). Demências irreversiveis: revisão de literatura / Irreversible dementias: a review of the literature. *Brazilian Journal of Development*, *7*(12), 112073–112079. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n12-139>