

Editorial

Medicina de Precisão

Precision Medicine

João Renato Rebello Pinho¹

Medicina de Precisão, Medicina Personalizada e Medicina Individualizada (e mesmo termos mais antigos, como farmacogenômica ou farmacogenética) têm sido utilizados com frequência nos últimos anos, significando o uso de biomarcadores (obtidos pelo pedido de alguns exames complementares pelos médicos), que podem indicar características genéticas particulares dos diferentes indivíduos afetados e das diferentes doenças que os afetam (como doenças genéticas, oncológicas ou infecciosas). Estes biomarcadores podem ser utilizados para indicar o tratamento e o acompanhamento mais adequados para estas patologias – eventualmente diferentes para cada indivíduo. O termo Medicina de Precisão é atualmente preferido, pois além da Genética envolve também características do estilo de vida e do ambiente.⁽¹⁾

Está implícito nesta definição que os métodos utilizados para o diagnóstico passaram necessariamente por um progresso importante, permitindo definir características particulares destes indivíduos e suas patologias, as quais não poderiam ser imaginadas há alguns anos atrás. Em paralelo, os progressos terapêuticos foram também relevantes nas últimas décadas, quando

todos os conhecimentos de Engenharia Genética tornaram viável a obtenção em larga escala de diferentes compostos utilizados de forma cada vez mais específica em patologias diversas, com efeitos variáveis conforme o perfil genético.

Este tema tem sido cada vez mais discutido pela comunidade médica nos últimos anos. Muitos eventos científicos sobre o tema têm sido realizados em todo o mundo para discutir o uso de novos biomarcadores para melhorar o diagnóstico e o tratamento das mais diversas doenças. Por exemplo, o Hospital Israelita Albert Einstein realiza um Simpósio Internacional de Medicina de Precisão (antes chamado Simpósio Internacional de Medicina Personalizada) desde 2013. Nele, são discutidos os principais progressos na área, ou seja, como estes biomarcadores são utilizados na prática nas mais diferentes áreas da medicina, sendo este o tema de uma revisão publicada recentemente por esta revista.⁽²⁾

Artigos científicos e diversas sociedades científicas, nacionais e internacionais, realizam encontros específicos para discutir a importância desta área atualmente, sendo as “ômicas” temas de muitos destes encontros. Como “ômicas”, abrangemos

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil; Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: João Renato Rebello Pinho – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-2530
E-mail: jrpinho@einstein.br

DOI: 10.1590/S1679-45082017ED4016

 Esta obra está licenciada sob uma Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Internacional.

as ciências que englobam o conhecimento do genoma humano e de seus produtos, e inter-relações, que são áreas que se iniciam com as ciências básicas, mas cujos resultados já podem ser utilizados atualmente no acompanhamento de pacientes. Assim, dentro desta área, temos a genômica e suas variações, como epigenômica (estudo de alterações epigenéticas, como interações do DNA com histonas e metilações de nucleotídeos, que podem alterar a expressão de genes celulares) e transcricômica (estudo dos RNAs expressos pelas células),⁽³⁾ ou como estudos com aplicações específicas como a já citada farmacogenômica e a nutrigenômica (para os estudos das interações dos alimentos com o genoma).⁽⁴⁾ A microbiômica é o estudo dos microrganismos presentes em diferentes constituintes do corpo, principalmente dentro do trato gastrointestinal, mas também em outros locais, como o trato urinário, olhos, pele etc.^(5,6) Há ainda estudos que envolvem a composição de outras macromoléculas, como a lipidômica e a proteômica. Ainda existem estudos de produtos metabólicos, como a metabolômica, que podem também sinalizar a presença de quadros patológicos específicos.⁽³⁾

As primeiras aplicações descritas se iniciaram em estudos de farmacogenômica, nos quais o mapeamento das variantes de alguns genes importantes para o metabolismo de drogas mostravam por que diferentes doses de drogas tinham diferentes efeitos, de acordo com o perfil genético dos genes envolvidos em seu metabolismo. Para alguns medicamentos, variantes genéticas podem provocar efeitos colaterais tão importantes, que sua dosagem precisa ser ajustada ou mesmo a droga tem que ser evitada em alguns pacientes.⁽²⁾

O efeito de algumas drogas utilizadas para o tratamento de doenças infecciosas diversas pode ser muito diferente conforme o perfil genético dos pacientes. O exemplo mais tradicional disto é o tratamento com interferon e ribavirina, utilizados para a hepatite C, que é muito mais eficaz em pacientes portadores do polimorfismo CC próximo ao gene da interleucina 28 (que agora foi localizado no meio de um íntron do gene interferon lambda-4, descoberto posteriormente).⁽⁷⁾ Atualmente, com o uso de novas formas de tratamento para a hepatite C, utilizando os agentes antivirais diretos, este mar-

gador perdeu sua importância, mas começa-se a discutir a relevância de se verificar a presença de resistência para estes agentes, em especial aos inibidores de NS5A no tratamento dos pacientes com tal classe de drogas.⁽⁸⁾ Para o tratamento de outras doenças virais, como a aids, a detecção de mutações específicas de resistência aos antivirais no genoma viral tem seu uso estabelecido.⁽⁹⁾ Neste caso, a presença de alguns tipos particulares de polimorfismos nos genes de metabolismo de drogas ou do complexo principal de histocompatibilidade tem importância na determinação do melhor tratamento a ser utilizado.⁽¹⁰⁾

No entanto, a área na qual a Medicina de Precisão se mostrou mais desenvolvida foi na Oncologia. Diferentes testes genéticos são utilizados como marcadores que indicam potenciais agentes terapêuticos para diferentes neoplasias em diferentes tecidos. A detecção de HER-2 por técnica de imuno-histoquímica indicando o tratamento de câncer de mama com trastuzumabe foi um dos primeiros marcadores de medicina de precisão desenvolvidos, mas, na área de Oncologia, são vários os exemplos de exames que podem indicar que alguns medicamentos são efetivos (por exemplo, a presença da translocação BCR/ABL ou PML/RARA, indicando tratamentos específicos para leucemias, ou a presença da mutação V600E, indicando tratamento específico em melanomas).⁽²⁾

Testes ainda mais sofisticados utilizando técnicas de sequenciamento de nova geração permitem uma análise de vários genes ao mesmo tempo, permitindo melhor oportunidade de se encontrarem medicamentos apropriados para neoplasias. Novos testes detectam não só mutações pontuais específicas em diferentes genes, como grandes deleções e inserções, e ainda outros tipos de mutações mais recentemente descritos estão sendo abordados — e são muito importantes, especialmente para a imunoterapia de neoplasias.⁽¹¹⁾

A detecção do DNA circulante derivado do tumor abre também a possibilidade de se monitorar a presença destes marcadores indicativos dos possíveis melhores tratamentos e do acompanhamento da evolução do perfil molecular das lesões, sem a necessidade de acessar o tecido tumoral, seja pela detecção de DNA circu-

lante livre (cfDNA) ou de células tumorais circulantes (ctDNA).⁽¹²⁾ De fato, já existem sistemas diagnósticos aprovados para a detecção de alguns marcadores, como mutações em *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), cuja detecção em sangue periférico já foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para câncer de pulmão, bem como de sistemas de detecção para vários marcadores simultaneamente.⁽¹³⁾

Além da área de doenças infecciosas e oncológicas, também as doenças metabólicas começam a ser abordadas por estes estudos, e é possível que testes genéticos sejam desenvolvidos para este fim em um futuro breve, para avaliar o risco de diabetes tipo 2⁽¹⁴⁾ ou de doenças cerebrovasculares,⁽¹⁵⁾ inclusive com avaliação do microbioma.⁽¹⁶⁾

A Medicina de Precisão não se restringe apenas a marcadores moleculares. Na verdade, o uso de exames de qualquer área da medicina pode estar associado com sua definição, bastando ser um exame complementar que tenha um papel importante na diferenciação de um tratamento específico para uma patologia que afete determinado indivíduo, como exames de imagem: a emergente disciplina de radiogenômica liga a informação genotípica à doença fenotípica encontrada nas manifestações da imagem.⁽¹⁷⁾

Em Medicina, o progresso é sempre prenunciado e, talvez, o maior deles provenha de metodologias que nos levem a manipular o material genético, que poderão ser utilizadas no futuro. Algumas questões éticas e de biossegurança ainda precisam ser discutidas para a implantação deste tratamento, mas a descoberta de técnicas que possibilitam a manipulação direta e dirigida de genes potencialmente envolvidos com o desenvolvimento de diversas patologias, em particular na área de Oncologia, já começa a ser realizada mesmo em países mais cuidadosos no uso de novas metodologias.⁽¹⁸⁾

Este tipo de progresso para o tratamento e o diagnóstico já teve início e deve avançar nos próximos anos. As mudanças na área das Ciências têm ocorrido de forma muito rápida, bem como a passagem de muitos destes desenvolvimentos para as áreas médicas. Os constantes progressos na área de Informática permitem que grande quantidade de dados sejam integrados como nunca

fora realizado anteriormente, o que permite conhecer cada vez melhor o indivíduo, a patologia, o grupo populacional, o ambiente, a alimentação e as condições de vida.⁽¹⁹⁾ A integração destes dados, de uma forma muito ampla, gera conhecimentos muito profundos em diferentes patologias sobre a saúde humana para o indivíduo e para grupos populacionais, e esta é outra mudança que proporcionará a aplicação de uma medicina ainda mais precisa.

REFERÊNCIAS

1. Hodson R. Precision medicine. *Nature*. 2016;537(7619):S49.
2. Pinho JR, Sitnik R, Mangueira CL. Personalized medicine and the clinical laboratory. *einstein* (São Paulo). 2014;12(3):366-73. Review.
3. Kandpal R, Saviola B, Felton J. The era of 'omics unlimited. *Biotechniques*. 2009;46(5):351-2, 354-5. Review.
4. Kaput J, Perlina A, Hatipoglu B, Bartholomew A, Nikolsky Y. Nutrigenomics: concepts and applications to pharmacogenomics and clinical medicine. *Pharmacogenomics*. 2007;8(4):369-90. Review.
5. Blaser M, Bork P, Fraser C, Knight R, Wang J. The microbiome explored: recent insights and future challenges. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(3):213-7. Review.
6. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486(7402):215-21.
7. de Seixas Santos Natri AC, de Mello Malta F, Diniz MA, Yoshino A, Abe-Sandes K, Dos Santos SE, et al. Association of IFNL3 and IFNL4 polymorphisms with hepatitis C virus infection in a population from southeastern Brazil. *Arch Virol*. 2016;161(6):1477-84.
8. Di Maio VC, Cento V, Lenci I, Aragri M, Rossi P, Barbaliscia S, Melis M, Verucchi G, Magni CF, Teti E, Bertoli A, Antonucci F, Bellocchi MC, Micheli V, Masetti C, Landonio S, Francioso S, Santopaolo F, Pellicelli AM, Calvaruso V, Gianserra L, Siciliano M, Romagnoli D, Cozzolongo R, Grieco A, Vecchiet J, Morisco F, Merli M, Brancaccio G, Di Biagio A, Loggi E, Mastroianni CM, Pace Palitti V, Tarquini P, Puoti M, Taliani G, Sarmati L, Picciotto A, Vullo V, Caporaso N, Paoloni M, Pasquazzi C, Rizzardini G, Parruti G, Craxi A, Babudieri S, Andreoni M, Angelico M, Perno CF, Ceccherini-Silberstein F; HCV Italian Resistance Network Study Group. Multiclass HCV resistance to direct-acting antiviral failure in real-life patients advocates for tailored second-line therapies. *Liver Int*. 2017 Jan 20. [Epub ahead of print].
9. Hauser A, Hofmann A, Hanke K, Bremer V, Bartmeyer B, Kuecherer C, et al. National molecular surveillance of recently acquired HIV infections in Germany, 2013 to 2014. *Euro Surveill*. 2017;22(2). pii: 30436.
10. Mattevi VS, Tagliari CF. Pharmacogenetic considerations in the treatment of HIV. *Pharmacogenomics*. 2017;18(1):85-98.
11. Wang RF, Wang HY. Immune targets and neoantigens for cancer immunotherapy and precision medicine. *Cell Res*. 2017;27(1):11-37. Review.
12. Deng X, Nakamura Y. Cancer Precision Medicine: From Cancer Screening to Drug Selection and Personalized Immunotherapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2017; 38(1):15-24. Review.

13. Krishnamurthy N, Spencer E, Torkamani A, Nicholson L. Liquid Biopsies for Cancer: Coming to a Patient near You. *J Clin Med*. 2017;6(1). pii: E3. Review.
14. Scheen AJ. Precision medicine: the future in diabetes care? *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;117:12-21. Review.
15. Della-Morte D, Pacifici F, Rundek T. Genetic susceptibility to cerebrovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(2):187-95. Review.
16. Shapiro H, Suez J, Elinav E. Personalized microbiome-based approaches to metabolic syndrome management and prevention. *J Diabetes*. 2017;9(3): 226-36. Review.
17. Herold CJ, Lewin JS, Wibmer AG, Thrall JH, Krestin GP, Dixon AK, et al. Imaging in the age of precision medicine: summary of the proceedings of the 10th Biannual Symposium of the International Society for Strategic Studies in Radiology. *Radiology*. 2016;279(1):226-38.
18. STAT. Federal panel approves first use of CRISPR in humans [Internet]. 2017 [cited 2017 Jan 20]. Available from: <https://www.statnews.com/2016/06/21/crispr-human-trials/>
19. Issa NT, Byers SW, Dakshanamurthy S. Big data: the next frontier for innovation in therapeutics and healthcare. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014; 7(3):293-8. Review.