

## EDITORIAL

# Faz Sentido Pensar nas Mutações Sem Sentido em Neurologia?

## Does it Make Sense to Think about Nonsense Mutations in Neurology?

 Miguel Rodrigues <sup>1,\*</sup>

1-Serviço de Neurologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal.

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/230030/2023>

### Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 1, janeiro-março 2023. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt); Editorial, published in Sinapse, Volume 22, Number 4, October-December 2022. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt)

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

### Palavras-chave:

Atalureno;  
Distrofia Muscular de Duchenne/genética;  
Doenças Genéticas Inatas;  
Mutações sem Sentido.

### Keywords:

Ataluren;  
Codon, Nonsense;  
Genetic Diseases, Inborn;  
Muscular Dystrophy,  
Duchenne/genetics.

### \*Autor Correspondente /

### Corresponding Author:

Miguel Rodrigues  
Serviço de Neurologia,  
Hospital Garcia de Orta  
Avenida Torrado da Silva  
2805-267 Almada, Portugal  
[miguel.rodrigues.medico@gmail.com](mailto:miguel.rodrigues.medico@gmail.com)

Recebido / Received: 2023-05-08

Aceite / Accepted: 2023-05-09

Publicado / Published: 2023-05-19

No esforço de melhor compreender a patologia neurológica, houve momentos na história em que parecia fazer sentido falar em doenças genéticas de início na infância ou na vida adulta, ou de início precoce ou tardio. Certo era que este esforço de classificação tinha interesse diagnóstico ou prognóstico, mas nada aportava na intenção de tratar ou minorar o impacto da doença.

De acordo com a base de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), em 26 923 distúrbios genéticos é possível identificar 4368 síndromas com manifestações neurológicas. É difícil estimar quantas destas síndromas têm sintomas neurológicos como principal apresentação, uma vez que o atingimento neurológico descrito pode ser consequência de outra disfunção (por exemplo, a imunodeficiência hereditária associa-se a meningoencefalite, mas não é uma doença neurológica primária).<sup>1</sup>

O que podemos, no entanto, extrair da base de dados OMIM, é que existem no total 3647 síndromas com mutações sem sentido (*nonsense*), o que representa 13,5% das doenças genéticas. Já das referidas 4368 síndromas com sintomas neurológicos, 884 (20,3%) têm mutações sem sentido associadas.

Uma mutação *nonsense* faz com que surja um codão de paragem prematura na sequência genética. Esta alteração leva a várias consequências como instabilidade do RNA mensageiro (mRNA) e interrupção da produção integral de proteínas que ficam assim truncadas e disfuncionais, pelo que o seu potencial patogénico é elevado.<sup>2</sup>

As mutações *missense* são aquelas em que ocorre uma mudança em um único nucleotídeo do DNA, resultando em um aminoácido diferente na proteína, podendo perder total ou parcialmente a sua função.

As mutações *frameshift* são aquelas em que há uma inserção ou deleção de nucleotídeos, o que altera o quadro de leitura do DNA, resultando em uma proteína também truncada e geralmente não funcional.

Qual o sentido de pensar nestas mutações sem sentido?

1. A presença de mutações *nonsense* é elevada na patologia neurológica e os neurónios dependem fortemente de um mecanismo de regulação pós-transcricional chamado *nonsense-mediated RNA decay* (NMD). O NMD reduz a patogénica das mutações ao diminuir o nível de produção de proteínas mutadas, mas pode falhar e ser ele próprio implicado no mecanismo da doença.<sup>3</sup>
2. Algumas das doenças neurológicas de causa genética mais conhecidas têm mutações *nonsense* identificadas que podem ser alvos de desenvolvimento terapêutico. Em alguns casos, como a distrofia muscular de Duchenne (DMD) ou o complexo de esclerose tuberosa, a proporção de mutações *nonsense* pode ser 9 vezes superior a mutações *missense* e as mutações tipo

*frameshift* levam com frequência a introdução de um codão de paragem prematura.<sup>2</sup>

3. Existe já tecnologia disponível para corrigir a produção de proteínas mutadas devido a codão de paragem prematura, sendo o caso mais conhecido e notório o atalureno na DMD. Uma das estratégias mais comuns é o uso de medicamentos chamados de “inibidores de *readthrough*”, que visam suprimir a paragem prematura da tradução de mRNA causada pela mutação *nonsense*.<sup>3</sup> Esta tecnologia também pode ser usada para aumentar a produção de proteínas normais que estão habitualmente truncadas e não funcionais, como acontece na modificação do *splicing* da proteína *survival motor neuron* (SMN) que o risdiplam promove, com resultados clínicos significativos na atrofia muscular espinhal.

E de que forma esta tecnologia se pode materializar na clínica? Por exemplo, no caso do atalureno foram realizados 2 ensaios clínicos comparativos em crianças com 5 ou mais anos na DMD (atalureno 40 mg/kg/dia *versus* placebo durante 48 semanas). A metanálise de ambos mostrou resultados promissores na distância de marcha. Usando as populações em intenção de tratar (ITT) e dois subgrupos de doentes (distância de caminhada de 6 minutos [6MWD]  $\geq 300$ -<400 ou <400 m), foram observadas diferenças estatisticamente significativas com atalureno no 6MWD para a população ITT ( $p = 0,0473$ ), no subgrupo 6MWD  $\geq 300$ -<400 m ( $p = 0,0008$ ) e no subgrupo 6MWD <400 m ( $p = 0,0109$ ).<sup>4</sup> Estes resultados são relevantes, uma vez que as crianças com 6MWD < 300 m estão em risco de perder a marcha em 48 semanas e as com 6MWD  $\geq 300$ -<400 m estão na transição para perda de capacidade de deambulação.

Ainda que as soluções existentes não sejam perfeitas e haja um longo caminho em várias doenças com mutações *nonsense* ou outras mutações pontuais até se encontrarem soluções terapêuticas, o resultado alcançado na distrofia muscular de Duchenne abre uma janela de oportunidade para a investigação. No futuro, outras doenças com mutações pontuais como o complexo de esclerose tuberosa, a ataxia-telangiectasia ou a neurofibromatose tipo I poderão ter tratamentos feitos à medida dos seus defeitos genéticos.<sup>5</sup>

Uma boa consequência da existência de mecanismos

de ultrapassar ou minorar o erro genético das mutações *nonsense* ou para aproveitar produção de proteínas funcionais por genes alternativos é que mais crianças atingidas chegarão à idade adulta, obrigando o Neurologista de adultos a estar atento a patologias que antes não abrangia. Por outro lado, a possibilidade de tratar fenótipos mais tardios chegará, trazendo novos desafios e algoritmos terapêuticos quando antes pouco se poderia fazer.

Seja com a modificação de *splicing*, seja com outras formas de tratamento fundadas na genética, várias doenças neurológicas com mortalidade precoce passarão a ser doenças crónicas. E a Neurologia será mais que nunca um contínuo ininterrupto, com especialistas dedicados aos extremos das idades de apresentação das doenças genéticas. ■

#### 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: Não comissionado; 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: Not commissioned; externally peer reviewed.

#### References / Referências

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University [consultado a 7 de maio 2023] Disponível em: <https://omim.org/>
2. Mort M, Ivanov D, Cooper DN, Chuzhanova NA. A meta-analysis of nonsense mutations causing human genetic disease. *Hum Mutat.* 2008;29:1037-47. doi: 10.1002/humu.20763.
3. Spelier S, van Doorn EM, van der Ent CK, Beekman JM, Koppens MJ. Readthrough compounds for nonsense mutations: bridging the translational gap. *Trends Mol Med.* 2023;29:297-314. doi: 10.1016/j.molmed.2023.01.004.
4. Campbell C, Barohn RJ, Bertini E, Chabrol B, Comi GP, Darras BT, et al. ACT DMD Study Group; Clinical Evaluator Training Groups. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J Comp Eff Res.* 2020;9:973-84. doi: 10.2217/ceer-2020-0095.
5. Cartegni L, Chew SL, Krainer AR. Listening to silence and understanding nonsense: exonic mutations that affect splicing. *Nat Rev Genet.* 2002;3:285-98. doi: 10.1038/nrg775.