

Entrevista SPDMov - Julho de 2021

“À Conversa com...” Jorge Sequeiros - Médico especialista em Genética Médica



Como e quando surgiu o seu interesse pela ciência e medicina?

Muito cedo, para uma e outra. Sobretudo de leituras que fiz durante a infância e adolescência. Com os livros de Júlio Verne (a que chamaria mais antecipação da ciência, que ficção científica – da qual, com raras exceções, nunca fui muito apreciador). E, sobretudo, de um conjunto de biografias de que gostava (e gosto) muito de ler. As que mais me marcaram foram as de Louis Pasteur e Marie Curie, e as de Albert Schweitzer e Florence Nightingale, Mozart e Beethoven, Picasso e o chefe índio Jerónimo. Creio que foi logo aí que começou o meu gosto pela ciência, a medicina, as artes e a rebeldia.

No meu quarto de adolescente, tinha um *poster* do Charlot ao lado de um do Che, e na minha secretária afixei um recorte do “1º de Janeiro” – cuja legenda (ainda mais fascinante que a foto) dizia ser “a primeira foto de um gene” – na realidade, era uma microscopia eletrónica de um plasmídeo, creio eu. No meu 3º ano de medicina, o Prof. Amândio S. Tavares ofereceu a alguns alunos a possibilidade de fazerem um pequeno trabalho de investigação em lugar (imaginem-se!) do exame de uma das 2 componentes semestrais da então “Patologia Geral” – Genética e Imunologia. Era ainda a fase da citogenética e entretive-me a ver como se partiam os cromossomas com diversos agentes clastogénicos (da mesalina e LSD, à cafeína e aminofilina; depois com lítio *in vitro* e em doentes com “psicose maníaco-depressiva”). No ano seguinte apresentei esse primeiro trabalho às Jornadas Luso-espanholas de Genética, em Córdoba (a primeira “internacionalização”). Permaneci ligado ao serviço (como “monitor de investigação”, depois como “monitor” docente), até terminar o curso em 1975. Mas, o conflito interno entre a dedicação à ciência ou à medicina, levou-me a abandonar a FMUP e entrar para o Hospital Santo António (“para me entregar à clínica”).



Córdoba (Jornadas Luso-Espanholas de Genética, 1972)

Que diferenças existem entre a medicina que se fazia nos anos 80 e 90 e agora?

Nessa altura, o exercício da medicina era já “de precisão”, mais do que hoje. Não gosto, nem me convencem os modismos como “medicina de precisão” e “medicina personalizada” – até porque a medicina ou é personalizada (e de precisão) ou não é medicina de todo – já explico melhor.

Recordo como, em 1982, cheguei (receoso) ao Hopkins e acabei por verificar que tive afinal uma excelente formação clínica, sobretudo após a licenciatura, que nos preparava para examinar doentes em qualquer hospital. Que nos fornecia conhecimentos de semiologia riquíssimos e uma prática clínica e de diagnóstico apurado. Assisti, então (espantado), a como a minha preparação não era nada inferior (bem pelo contrário), à dos meus colegas norte-americanos, que recorriam sistematicamente (já nessa altura) a uma série de pacotes (numerados) de análises, enquanto a nossa prática era de pedidos de exames complementares muito dirigidos (e apenas os necessários). Ainda hoje penso assim, embora hoje os custos sejam muitas vezes menores em “pacotes” (como com os painéis multigenes para doenças geneticamente heterogéneas ou de diagnóstico diferencial mais complexo).

Mas isso, foi então uma grande (e agradável) surpresa para mim. E a nível teórico passava-se o mesmo. Recordo bem o Prof. Amândio Tavares (que foi diretor e presidente do CC da FMUP após o “25 abril”) me contar que a ECFMG (a comissão do “exame à embaixada”) lhe escrevera uma carta de congratulação pelas elevadas classificações obtidas nesses exames pelos alunos da FMUP, que a colocavam entre as melhores a nível internacional. Não era coisa pouca.

Foi até final de Janeiro de 2020 Professor Catedrático do ICBAS, responsável pelo ensino de diversas áreas. Que domínios são esses e qual o seu interesse?

Agora sou “professor aposentado convidado” (um eufemismo esplêndido) do ICBAS; e, desde este ano, professor emérito da UP.

Aposentei-me (em grande parte) porque já não tinha quase aulas para dar. A última reforma curricular cortou mais de metade das “genéticas” em que lecionei ao curso de medicina (e outros). Disciplinas pré-existentes como a Genética Básica (1º ano, onde lecionei), e a Genética Médica (3º ano – quando entrei era apenas “Citogenética”) foram reduzidas a 50% do tempo letivo. E a Genética Clínica (5º ano), que criei depois de muita insistência, passou a opcional e depois foi abolida (o ICBAS fora a primeira faculdade a ter essa disciplina e, creio eu, é agora talvez o único curso de medicina em que já não existe). Esse corte de tempo tornou as minhas aulas muito sobrecarregadas e menos eficazes (para os alunos), insatisfatórias e penosas para mim. E, como todos sabemos, a genética tem cada vez menos importância na medicina...

A primeira condição permite-me ajudar a consolidar o Mestrado de Aconselhamento Genético (MAG), que iniciei no ICBAS (em 2009), dar ainda algumas aulas, apoiar pequenos projetos desses alunos e acompanhar a (re)acreditação nacional (A3ES) e europeia (EBMG). O MAG é a via de acesso à “nova” profissão de aconselhador genético (não-médico), ainda emergente na Europa (excetuando o UK, desde 1992), mas existente desde 1969 nos USA (onde contactei com ela de perto – e com quem aprendi muito – entre 1982 e 85), como noutras partes do mundo (de Cuba à Austrália e Nova Zelândia). O MAG é o único curso do seu género em Portugal e um dos 6 (incluindo os 2 do UK, já antigos) que foram acreditados pelo EBMG.

É o investigador responsável da UniGENe. O que destaca nesta organização?

O acrónimo é de Unidade de Investigação Genética e Epidemiológica em Doenças Neuroológicas (o que já diz alguma coisa). Foi criada em 1992 (no contexto do Programa CIÊNCIA), para a proposta do que viria ser o IBMC. Resultou do meu trabalho com Corino Andrade (que me trouxe de volta à investigação e ao ensino, e me “recrutou” para o ICBAS em 1989) e com Paula Coutinho (de quem fui interno e, mais tarde, coorientador de doutoramento – uma situação a que ambos achávamos graça e reforçou os nossos laços profissionais e científicos,

complementando-nos naquilo que mais tarde se viria a chamar “neurogenética”). Primeiro, foi o meu trabalho (ainda interno geral) no Centro de Estudos da Paramiloidose e, logo a seguir, com as 3 “novas doenças” descritas em açorianos nos USA e Açores, que o Dr. Corino e a Paula mostraram ser uma só, e a que a Paula e eu demos depois o nome de Machado-Joseph (em homenagem às primeiras famílias – luso-americanas e açorianas – descritas).

O principal traço da UNIGENE (que fundei com Paula Coutinho e outros/as), é o estudo de múltiplos aspetos de doenças neurológicas tardias. Primeiro, a doença de Machado-Joseph – DMJ – e outras ataxias hereditárias; pouco depois alargado à doença de Huntington – modelo de forte inspiração para todos nós – e essencialmente outras doenças do movimento).

Quase 30 anos depois, o logotipo da UNIGENE ainda diz tudo sobre os estudos que ali fazemos: da molécula (em fundo, uma sequência de DNA – parte do gene da DMJ, com o repeat CAG); à célula (o cromossoma 14, onde a DMJ foi mapeada por análise de *linkage*); à clínica (em plano principal, o “boneco” das sensibilidades na PAF – um dos dois desenhos de Abel Salazar para a publicação príncipes do Dr. Corino na Brain); à família (um *pedigree* de uma doença autossómica dominante); à população (as frequências genotípicas no equilíbrio de Hardy-Weinberg); e, finalmente, à genética histórica e evolução (uma pequena, “dummy”, árvore filogenética).



Jorge Sequeiros no dia de homenagem a Paula Coutinho no i3S (2016)

Os seus interesses de investigação focam-se na genética de doenças neurológicas. Porquê?

Eu acredito no papel crucial do acaso na vida (como na genética). As coincidências (que encontramos se as procurarmos) são muitas e acabei por ter de me render a elas. Nasci no ano em que Amândio Tavares se licenciou e em que foi publicado na Brain o artigo do Dr. Corino sobre a PAF. Após um primeiro estágio em Saúde Pública (no C.S. de Viana), entrei efetivamente para o HGSA em janeiro de 1976, quando o Dr. Corino e Paula Coutinho viajavam pelos Açores (só o soube depois), para estudar e “unificar” as várias descrições originais da DMJ.

Mais, a instabilidade da época levou a prolongamento dos internatos e adiamento do exame de entrada para as especialidades (eu entrei para Medicina Interna, uma das 5 que davam então acesso à “Competência” em Genética Médica). Assim, aos mais de 2 anos do internato geral, seguiu-se o “Serviço Médico à Periferia” (uma das minhas experiências profissionais e de vida mais ricas e importantes) e nova espera. Ditava a regra que o serviço onde aguardámos a ida para a “Periferia” e a que voltaríamos depois dela (como “internos de policlínica prolongados”, outro eufemismo fantástico), seria o último em que tínhamos estado no internato geral. No meu caso, foi o de Neurologia (um dos meus 2 estágios opcionais). Assim, acabei por ficar ali quase 3 anos (em vez de 2 meses), dedicando-me sobretudo (desde o início) às doenças neurológicas hereditárias, das quais não mais me separei. Desde logo, fui “incumbido” de fazer um ficheiro e a classificação das doenças neurogenéticas do serviço,

e conduzi o levantamento (e aconselhamento genético) das famílias com “paramiloidose” no conselho de Barcelos. Mais tarde, participei nas “expedições genéticas” a Trás-os-Montes, na busca das primeiras famílias continentais com Machado-Joseph (a grande família de Freixo-de-Espada-à-Cinta, Mogadouro e Régua – uma dica de um neurorradiologista do serviço; e encontrámos outra em Bragança); até ao SU do HGSA, acabou por “vir ter comigo” uma nova família (de Valença pela mão do Leite Carneiro).

O que destaca nas mais de 300 publicações científicas em que está ligado?

Por razões históricas e pessoais (mais que científicas), dos anos 80, destacaria: (1) a primeira internacional com Paula Coutinho sobre a DMJ (J Génét Hum 1981); (2) a descrição (com George Sack) de um novo síndrome (Arch Dermatol 1985); (3) a prova, por 3 vias diferentes, (com um aluno meu no Hopkins, Nicholas Suite) de que a atrofia espinopônica não era uma entidade clínica – sendo que uma das 3 famílias descritas (como a Paula já antes suspeitara) era afinal DMJ e (*a posteriori*) a sua descrição mais antiga à data (Neurology 1986); e (4) a primeira descrição (com Maria João Saraiva) de “PAF tardia” (início sempre depois dos 60 anos, incluindo uma portadora assintomática com 90 anos), com a mesma “mutação” da PAF de início “clássico” (Am J Med Genet 1987).

Destacaria ainda: (5) a descrição de DMJ no Japão, em japonês, onde só consigo ler “Machado-Joseph” no título e, no meio de todos os nomes, os dos autores portugueses – P. Coutinho, J. Sequeiros, I. Leite e C. Andrade (Adv Neurol Sci, Tokyo, 1990); (6) a confirmação por *linkage* nas famílias portuguesas de que a DMJ se localizava ao cromossoma 14 (Genomics 1994); (7) a caracterização da distribuição do repeat CAG e correlação do seu tamanho com a idade de início e gravidade da DMJ (Am J Hum Genet 1995) e a (8) relação entre mosaicism do repeat no SNC na SCA1 e DMJ (Am J Hum Genet 1997), ambas com a Patrícia Maciel como 1ª autora; (9) os primeiros casos de diagnóstico pré-natal na DMJ (Prenat Diagn 1998); e (10) a descrição do cluster de DMJ no vale do Tejo e uma experiência com teste pré-sintomático e aconselhamento genético na comunidade (Community Genet 1999). Outras publicações marcantes, foram as sobre genética psicossocial, as primeiras em Portugal (incluindo o impacto do teste pré-sintomático em doenças neurológicas de início tardio).

Finalmente, o meu pet project ainda, de momento com Sandra Martins: em 2003, iniciámos a publicação de uma série de artigos com o estudo de haplótipos (370 famílias, 30 populações, 5 continentes) e as origens ancestrais da DMJ, mostrando a existência de 2 origens independentes (curiosamente, as linhagens a que chamámos “Machado” e “Joseph”), e a origem asiática (muito provavelmente na China) da linhagem Joseph, a predominante em todo o mundo e em não-portugueses, com mais de 12 mil anos (com uma sublinhagem em judeus iemenitas e em África, e outra em aborígenes australianos). Estudos de muito menor amplitude na DRLPA mostraram o mesmo haplótipo em Portugal e no Japão; e que a SCA10 tem origem ameríndia.



Kumamoto (Simpósio Internacional sobre PAF, 1987)

Foi o representante português no expert group sobre “Human Biobanks and Genetic Research Databases”, na OCDE. O que faz esta estrutura internacional?

A OCDE é uma organização transnacional, que produz normas internacionais baseadas na evidência, para desafios sociais, económicos e ambientais. Tem mais de 300 comités, grupos de peritos e grupos de trabalho. O “Conselho” aprova por consenso as recomendações por este produzidas (*soft law*), que devem ser depois vertidas para a legislação interna de cada um dos 38 Estados Membros (EM), mas que geralmente têm impacto a nível mais global.

Ao longo de mais de 10 anos, fui membro de 3 “expert groups”, criados pelo “Working Party on Biotechnology” (parte do “Committee for Science and Technology”). Aquele em que mais me vi envolvido, começou com um workshop (Viena, 2000), seguida de um inquérito-piloto aos laboratórios, que serviu de base à produção das “OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing” (2007). O documento inclui princípios

(dirigidos aos governos), recomendações de boas práticas (para os laboratórios) e anotações finais. Produzimos um relatório e guias com enorme impacto nos laboratórios de diagnóstico em todo o mundo e levaram à produção de legislação importante no nosso país (nomeadamente, para o licenciamento dos laboratórios e a acreditação dos testes de genética molecular).

Particpei também no grupo de peritos que produziu as “OECD Guidelines for Human Biobanks and Genetic Research Databases” (2007-2009), de grande importância para sua regulação na investigação, e que levou também à produção de legislação nacional relevante. Finalmente, fiz parte de outro expert group, sobre farmacogenética, que realizou uma workshop (Roma, 2005) e terminou ao fim de poucos anos com a conclusão de que não havia ainda evidência científica suficiente para se produzirem recomendações internacionais.



Grootte Eylandt, NT, Australia (Lançamento da MJD Foundation, 2009)

É membro e perito de várias organizações. Quer destacar alguma delas e explicar a sua importância?

Por razões históricas, no contexto das DMov, começaria por realçar ter sido secretary-general (e *interim president*) do Ataxia Research Group, da World Federation of Neurology (1993-97).

A nível europeu, entre muitas outras, entusiasmei-me muito, em particular, participar no steering committee do EuroGentest (NoE do EU FP6/7), determinante em avaliar e realçar a exigência de qualidade dos testes de genética molecular; e a participação no board e os longos anos no PPPC (Public and Professional Policies Committee) da ESHG. Em paralelo, lancei e administrei o esquema de controle externo de qualidade (EQA) europeu (na EMQN, European Molecular Quality Network) dos testes para as ataxias dominantes e as guias europeias de boas práticas para o seu diagnóstico laboratorial.

A nível nacional, destaco os dois mandatos no CNECV, num ambiente muito estimulante (por vezes de muita polémica) na discussão de aspetos éticos nas ciências da vida. Deu-me particular trabalho (e prazer) ter sido relator dos pareceres (1) sobre a venda direta de testes genéticos ao público; (2) sobre os bancos de sangue e tecidos do cordão umbilical e placenta (aprovado conjuntamente com o Comité de Bioética de Espanha); e (3) sobre o regime jurídico de bases de dados de perfis de ADN. Ainda na área da bioética, destacaria os primeiros dois mandatos da Comissão de Ética da U.Porto (CEUP), tendo presidido ao 2º, por indicação Walter Osswald (o 1º presidente).

Mas, um dos trabalhos mais gratificantes que fiz foi na criação da especialidade de genética médica em Portugal e na UE. Sucedi (em 1993) a Amândio Tavares e Jacinto Magalhães na presidência da “Comissão da Competência de Genética Médica” (criada em 1979), na Ordem dos Médicos. Foram muitos anos de insistências, pressões e reuniões com sucessivos conselhos (nacionais e regionais) e bastonários – que vi chegar e partir – até finalmente o conseguirmos. Em 1998, é finalmente aprovada, são feitas as admissões por consenso e formado o Colégio da Especialidade (1999-2000). Tinha já feito o programa de formação para o internato (aprovado em 2001), e

conduzido as avaliações de idoneidade e capacidade formativa dos serviços, o qual se iniciou com os primeiros 2 internos em 2002. Fiquei ainda a presidir até 2009 (tendo ainda integrado a direção até 2012, demasiado tempo, mais que o que teria pretendido). Em 2001, foi reconhecida a especialidade a nível da UE (UEMS) e depois criado o EBMG (2012, em que servi dois-três anos).

E não poderia deixar de referir ainda a minha ligação a diversas associações de doentes, nomeadamente na DMJ, nos CC da International Joseph Diseases Foundation (USA, 1981-93) e agora da Machado-Joseph Disease Foundation (Austrália, desde a sua fundação em 2009).



Leça da Palmeira (28 outubro 2020)

E nos tempos livres o que gosta de fazer?

Por vezes não é fácil, mas os tempos livres somos nós que os fazemos. Já há muito percebi que é quando ando mais ocupado e trabalho mais horas, que mais leio e ouço música (é uma necessidade quase fisiológica) – gosto imenso de música, fotografia e cinema (embora agora o veja apenas em casa). Mas, aquilo que talvez mais goste e faço é ler (sobretudo ficção). Acompanho (quase) todos os novos livros de alguns autores escolhidos, portugueses ou de língua portuguesa (sobretudo africanos e alguns brasileiros), adoro a literatura da América Latina e apaixonei-me (há alguns anos) pela escrita do espanhol Javier Marías. Sou um leitor compulsivo, e leio muito por “ciclos” de autores: quando descubro um escritor de que goste muito, vou procurar e ler todas as suas obras que consiga encontrar. E estar com os netos (quatro) é outra das ocupações prediletas.

E gostava muito de viajar para cidades conhecidas (aquelas onde já conhecemos as ruas e os museus, os cafés e pequenos restaurantes) ou então por paragens desconhecidas, percorrendo-as por vezes sem destino certo (mais uma vez a América Latina). Mas a quantidade de viagens que tive de fazer na minha vida profissional, os aviões e os aeroportos (as esperas, os atrasos, as multidões volteantes), diminuíram muito a minha vontade de sair de casa, sempre que posso evitá-lo. Agora, com a reclusão da pandemia (e as infinitas reuniões online), está (muito lentamente) a voltar-me um pouco a vontade de visitar cidades velhas conhecidas ou locais ainda desconhecidos.

Esta pandemia do covid-19 tem criado problemas adicionais às doenças do movimento?

Com certeza, causou a toda a gente, mas muito mais e particularmente às pessoas com doenças crónicas, que se viram ainda mais confinadas e desprotegidas, com pouco ou nenhum acesso, durante demasiado tempo, a algumas consultas, exames e terapias essenciais.

Esse tem sido o lado subterrâneo da pandemia. O Centro de Genética Preditiva e Preventiva (que criei, em 1999, e dirijo ainda no IBMC – agora no i3S) nunca fechou, mas sentimos uma redução considerável dos pedidos de

testes genéticos – significando uma redução das consultas de neurologia e outras – sobretudo entre março e junho 2020 (embora rapidamente tenha recuperado), mas também sentimos a redução na procura das nossas próprias consultas.

Na realidade, o SNS cumpriu exemplarmente a sua função na covid-19, mas (com os recursos existentes) alguns serviços reduziram drasticamente, durante meses, as suas atividades noutras doenças (e alguns estão ainda com enormes atrasos). No entanto, isso aconteceu também, em parte, por receio de muitos doentes (e por menor referência dos CS), particularmente durante a “primeira vaga”. Como constatei pessoalmente e no CHUP, consultas e serviços de exames complementares (que permaneciam abertos) tiveram as suas salas de espera (assustadoramente) vazias, durante muitos meses.

A SPDMov tem realizado um trabalho consistente na procura de soluções para esta área. Tem feito bons “movimentos” porque...

Na realidade, tem estado sempre “em movimento” desde a sua criação e “coordenada” por excelentes profissionais, clínicos e cientistas muito bons, numa boa combinação entre alguns mais velhos e reputados, com talentos mais jovens e “emergentes”. Já desde muito antes da sua independentização da SPN. Os programas das reuniões científicas têm-me parecido excelentes, incluindo os cursos temáticos.

Esta é, na realidade, uma área apaixonante, com tanto ainda por fazer e tanto para descobrir. Difundir o conhecimento (incluindo na sociedade em geral, não apenas nas suas audiências especializadas) e oferecer educação contínua são dos aspetos mais importantes de qualquer sociedade científica. Um aspeto fundamental, em que insisto sempre no seio da SPGH, seria a realização de reuniões conjuntas com outras sociedades e outras especialidades.

E, naturalmente, o seu website excelente e a decisão da produção destas “À conversa com...”. Porque para se fazer bem o caminho à nossa frente é preciso ter noção do percurso já feito. A história (da História às pequenas histórias de que esta também é feita) é um indispensável espelho retrovisor.