



Boletim Informativo da Neuroacantocitose, Edição 19 :: 04 de dezembro de 2012 Publicado por The Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients, Ginger e Glenn Irvine

Como reconhecer a Neuroacantocitose

Os primeiros sinais das doenças do grupo da Neuroacantocitose (NA) são sutis e facilmente ignorados. Os sintomas iniciais tendem a aparecer nos meados da segunda década de vida e em geral consistem de grunhidos ou ruídos guturais feitos de forma involuntária na garganta, em seguida a pessoa afetada começa a babar e terá dificuldade em controlar a língua para que esta não ejeje os alimentos. Mais tarde poder-se-ão seguir mordidas involuntárias da língua, dos lábios e das gengivas.

De início pode haver um ligeiro desconforto físico geral. Sem razão aparente, as coisas que estão numa prateleira caem ao chão. Dificuldade em caminhar e em manter o equilíbrio fazem também parte dos sintomas iniciais. Problemas em controlar os movimentos do tronco, das pernas e dos braços, que mal se notam ao início, tornam-se cada vez mais evidentes e mais sérios à medida que a doença avança. Muitos dos doentes têm dificuldade em dormir à noite enquanto outros sentem fadiga e fraqueza.

Mudanças na personalidade pode ser também um sintoma precoce. O jovem adulto em geral despreocupado torna-se obsessivo-compulsivo, esquecido ou perde simplesmente a auto-confiança ou a motivação. Desmaios ou convulsões epiléticas podem também ocorrer. É frequente notarem-se mudanças de humor e a pessoa isola-se, muitas vezes por vergonha.

Há vários relatos que mostram que os problemas tiveram início após um acontecimento traumático, incluindo um ataque físico, a reprovação num exame ou após o parto.

Sintomas clínicos

Um sintoma determinante e que não é visível é a presença de deformações nos glóbulos vermelhos que apresentam uma forma enfiada, com picos ou acantócitos, a partir dos quais este grupo de doenças NA adotou o nome. Estas células sanguíneas anormais podem, em determinadas circunstâncias, ser observadas ao microscópio. No entanto ainda mais difícil de observar são as alterações ou as mutações dos genes dos doentes. Cada um dos grupos das doenças de NA tem uma característica genética diferente que apenas pode ser determinada através de um teste sanguíneo.

As pessoas que apresentem algum ou alguns destes sintomas devem consultar um neurologista. Médicos e doentes podem também visitar a página da Advocacia em www.naadvocacy.org onde podem consultar links para os mais recentes relatórios científicos. Os detalhes completos sobre serviço gratuito de testes de sangue oferecido pela Adocacia para Doentes com Neuroacantocitose encontram-se também disponíveis na página DOENTES do website da Advocacia; este teste tem como objetivo ajudar a estabelecer um diagnóstico definitivo para a NA.

Recursos úteis para o tratamento da NA

* O diagnóstico diferencial da Coreia, editado por Ruth H. Walker e publicado em 2011. Este livro contém a fonte de informação mais completa sobre os movimentos de coreia incontroláveis associadas à NA e a outras doenças. ISBN 978-0-19-539351-4

* Neuroacanthocytosis Syndromes II, publicado em dezembro de 2007, este livro dá uma visão profunda dos recentes desenvolvimentos no campo da investigação dos síndromas da neuroacantocitose. Editado por Ruth H. Walker, Saiki Shini e Danek Adrian. Disponível para venda na amazon.com

* Graças ao apoio da Advocacia para os Doentes com Neuroacantocitose, é possível obter, a título completamente gratuito, o teste sanguíneo "Western Blot" para identificar a presença da coreína nas membranas dos glóbulos vermelhos. Descarregue, no formato PDF, as instruções para a recolha e envio das amostras de sangue ou obtenha mais informação sobre este método em PubMed.

* A entrada para coreia-acantocitose em GeneReviews contém o relatório com a informação mais completa disponível sobre o ChAc. Publicado pela Universidade de Washington (University of Washington) com o apoio dos Institutos Nacionais de Saúde (National Institutes of Health)

* RareConnect.org – Ligando os Doentes com Doenças Raras no Mundo. Neuroacantocitose community.

* Visite a PubMed, nomeadamente a página NA Research, para ter acesso às pesquisas científicas sobre a NA em inglês bem como à base de dados médica.

* Pesquise no Google as últimas novidades sobre a NA.

O dia 6 de dezembro é o único dia do ano em que tem a oportunidade de duplicar a sua doação para a pesquisa científica da NA

Às 10 da manhã GMT do dia 6 de dezembro por favor visite o seguinte website <http://new.thebiggive.org.uk/project/naadvocacy> e faça a sua doação.

O Big Give (Grande Doação) é um desafio anual que contribui com mais de £1 milhão para igualar as contribuições dos doadores de instituições de beneficência como a Advocacia para NA. Acha que nos pode ajudar com alguma contribuição, não importa quanto, no dia 6 de Dezembro? Eis oito factos importantes que deve saber sobre o Big Give 2012:

1. Só tem uma oportunidade este ano. Não a perca!

O Big Give é completamente financiado pela Candis Magazine e pela Reed Foundation, no entanto se a sua doação não for feita nos dias 6, 7 ou 8 de dezembro, não terá outra oportunidade até 2013. Se deseja apoiar a investigação científica sobre a NA, tem agora uma excelente oportunidade.

2. Quem madruga consegue os fundos – ponha o seu despertador para as 10 da manhã

As contribuições online do Big Give são atribuídas na base de "o primeiro a chegar é o primeiro a servir", e são muitas as instituições de beneficência a competir pela atribuição dos fundos. Se tem intenção de fazer uma doação então esteja online às 10 da manhã em ponto do dia 6 de dezembro. Desde que os fundos destinados a igualar as contribuições dos doadores estejam disponíveis, a contribuição que fizer online será igualada. Se os fundos se estiverem esgotado tente de novo nos dias 7 e 8 de dezembro.

3. O Big Give tem contribuído de forma muito significativa para a investigação científica sobre a NA

Os fundos que todos os anos conseguimos angariar através do Big Give têm permitido à Advocacia apoiar os investigadores com bolsas até £40.000. Apaixados registar que no meio académico há cada vez mais cientistas interessados nesta doença rara e em compreender como a ausência de uma proteína conduz à morte das células cerebrais e que por sua vez gera severos distúrbios dos movimentos. É assim importante ter fundos disponíveis para apoiar os investigadores e o Big Give é uma ajuda muito importante. Nós realmente não poderíamos passar sem esta colaboração.

4. Pode pagar com a maior parte dos cartões de crédito ou de débito

São aceites os seguintes cartões: Mastercard / Visa / Maestro / Switch / Solo / Delta / American Express.

5. Pode fazer a sua doação a partir do estrangeiro

É possuidor de um dos cartões acima mencionados? Em caso afirmativo, pode contribuir para o Big Give independentemente do lugar do mundo onde se encontrar. No entanto tenha em atenção que o Big Give começa às 10 AM, hora de Greenwich, ou seja, em Nova York serão cinco horas menos e na Alemanha uma hora mais tarde.

6. As doações superiores a £5.000 podem ser duplicadas

As verbas até £5.000 por doador serão destinadas a qualquer uma das instituições de beneficência apoiadas pelo Big Give. Para as doações superiores a este montante a verba de £5.000 será duplicada (casa haja fundos disponíveis) e o excedente será processado como uma doação normal não igualada.

7. Se fizer a sua doação offline, a sua contribuição não qualifica para a duplicação

Temos pena, mas as doações offline não são duplicadas durante o Big Give: os fundos a alocar para a duplicação só estarão disponíveis para as doações online efectuadas durante o período de três dias.

8. Quem paga impostos no Reino Unido pode aumentar o valor da sua doação com o Gift Aid (aumente o valor da doação pelo valor do imposto que incide sobre a mesma)

Se for contribuinte fiscal no Reino Unido pode solicitar o Gift Aid da sua contribuição para o Big Give, no entanto só a doação base qualifica para efeitos de Gift Aid e este não pode ser solicitado para o valor que tiver sido igualado. Para saber mais sobre como solicitar o Gift Aid consulte o website do HMRC (www.hmrc.gov.uk)

Às 10 AM GMT de 6 de dezembro ligue-se a <http://new.thebiggive.org.uk/project/naadvocacy> para fazer a sua doação.

O sexto simpósio da NA apresenta novas visões clínicas dos investigadores e de dos doentes

O sexto simpósio internacional de investigadores e médicos que participam no estudo da Neuroacantocitose teve lugar em finais de outubro e para além de importantes testemunhos, mostrou a enorme necessidade de doentes e médicos trabalharem em conjunto na recolha de dados.

O sexto simpósio realizou-se em Ede, uma aldeia no centro da Holanda. Tal como em 2010, a reunião congregou os principais investigadores e médicos das comunidades de NA e da Neurodegeneração por Acumulação de Ferro no Cérebro (NBIA). Está já em preparação uma nova reunião conjunta NA/NBIA a realizar em 2014 no norte de Itália.

O primeiro dia em Ede foi marcado pelas apresentações de todos os grupos que participaram, em 2009, da Iniciativa Europeia Multidisciplinar sobre a Neuroacantocitose (EMINA) patrocinada pelo subsídio da União Europeia para a investigação dos aspetos clínicos da NA. A comunicação chave foi efetuada pelo Prof. François Tesson, de Bourdeaux. A sua informação foi sobre 15 casos de estimulação cerebral profunda em doentes com coreia acantocitose (ChAc). Onze dos quinze doentes à quem se implantaram eletrodos no cérebro mostraram uma redução dos movimentos coreéticos e melhoraram a sua qualidade de vida. Em breve será publicado um documento de valor inestimável que explicará detalhadamente os resultados atingidos.

O Prof. Adrian Danek e o Dr. Benedikt Bader de Munique informaram que examinaram amostras de sangue de 422 doentes de todo o mundo cujos sintomas sugeriam serem doentes de ChAc. Destes doentes, 132 manifestavam ausência de VPS13A (coreína), que confirma que tinham ChAc. As amostras dos doentes aos quais não foi diagnosticada a ChAc foram enviadas ao Dr. Hans Jung (Zurique), tendo sido diagnosticados com o Síndrome de McLeod.



O Big Give

* Visite a página da NA no website WeMove. WeMove.org dedica-se à educação e à informação dos doentes, profissionais e público em geral, sobre os últimos desenvolvimentos clínicos, gestão e opções de tratamento dos distúrbios de movimento com origem neurológica.

naadvocacy.org

naadvocacy.org é o website do Instituto para a Neuroacantocitose. É o centro internacional para dar apoio aos doentes e promover investigações clínicas. O website dá acesso aos seguintes recursos:

Doentes
Clínicos/ Investigadores
O que é a NA?
Ajude-nos
Os Nossos Doentes
Pesquisa Científica
Neuroacantocitose
Bolsas para Investigação
Boletim Informativo NA
Biblioteca
Simpósio
Os nossos contactos

The Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients está registada na Charity Commission for England and Wales com o número 1133182.

Edições Anteriores

[Boletim Informativo NA 18](#)

[Boletim Informativo NA 17](#)

[Boletim Informativo NA Edição Especial para Doentes](#)

Assine a NA News

O Prof. Rainer Prohaska e a Dra. Claudia Roos-Sieg de Viena, apresentaram o seu trabalho sobre a composição das membranas dos eritrócitos nas doenças de NA. O Dr. Zuhai Yapici de Istanbul contribuiu com amostras de sangue de 14 doentes turcos. A recolha de amostras de sangue dos doentes e dos seus familiares não afetados pela doença é essencial para esta e outras investigações aos mesmo tempo que poderá abrir novas perspetivas sobre a NA. Pede-se aos familiares dos doentes que entrem em contacto com a Dra. Roos-Siegl (claudia.roos@meduniwien.ac.at) caso estejam dispostos a enviar amostras que contribuam para este importante trabalho.

O Dr. Andreas Hermann de Dresden explicou a descoberta do seu grupo: a ausência de VPS13A nas células dos eritrócitos conduz a uma série de mutações nas várias proteínas celulares conhecidas por P13K, Rac 1, PAK 1, Bad e actina cortical, as quais promovem a morte celular.

Judith Cluitmans informou sobre os estudos de hematologia em Nijmegen, na Holanda, que incluíram vídeos fascinantes de glóbulos vermelhos que mostravam os acantócitos movendo-se através de vasos capilares simulados e através de um pâncreas simulado.

Jan Vonk, da Universidade de Groninga, apresentou uma abordagem diferente sobre a ChAc. Ele e os seus colegas manipularam os genes da mosca da fruta para criar um tipo de doente de ChAc em miniatura. Estas moscas, de repente, perderam a capacidade de trepar diminuindo o seu ciclo de vida. Estes insetos se transformaram em modelos para os testes iniciais de terapias.

A tarde do primeiro dia dedicou-se aos planos para o novo subsídio da União Europeia, no valor aproximado de € 900.000, que foi concedido em princípios de outubro. Andreas Hermann, que liderou este pedido, apresentou o Dr. Pablo Blinder, de Tel Aviv, novo membro do grupo. O Dr. Blinder desceveu as técnicas que desenvolveu para a cultura de uma rede de neurónios por forma a determinar se a dinâmica da circulação sanguínea e a estrutura do cérebro do modelo de rato de laboratório ChAc difere dos não afetados pela doença.

Foram traçados planos importantes para melhorar a comunicação, incluindo conferenc calls regulares das quais passarão a participar vários colaboradores que não foram elegíveis para atribuição de subsídio.

Relato do Simpósio: dias dois e três em Ede

A reunião conjunta com os colegas da comunidade de NBIA ocorreu durante o segundo e terceiro dias. A Dra. Ruth Walker apresentou os aspetos clínicos da NA e a Dra. Susan Hayflick deu uma visão geral das doenças NBIA por forma a contextualizar os investigadores que começaram a trabalhar nestes campos recentemente

A reunião continuou com as apresentações dos investigadores subsidiados pela EMINA, bem como as apresentações dos investigadores subsidiados pela Advocacia.

A Dra. Lucia de Franceschi falou sobre os desenvolvimentos mais recentes sobre os seus dois estudos publicados que descobriram que a ausência de VPS13A afetava o desenvolvimento das células dos eritrócitos.

O Dr. Aaron Neiman, da Universidade Stony Brook, de Nova York, que foi financiado recentemente pela Advocacia, descreveu a sua experiência no estudo da VPS13 nos fungos, que esperamos conduza à compreensão da sua função nos seres humanos.

Escutámos também uma série de apresentações sobre a NBIA, um grupo de doenças que geralmente aparecem precocemente, que em alguns casos mostram as células vermelhas eriçadas, que são uma característica da NA. os temas incluíram algumas descobertas genéticas muito recentes, assim como outras perspetivas sobre a patologia destes distúrbios.

Em Ede foi também, pela primeira vez num Simpósio de NA, apresentada a perspetiva da vida quotidiana de um doente. Alex e Ginger Irvine fizeram uma apresentação de diapositivos associando os comentários de Alex no seu Lightwriter [dispositivo de geração de voz]. Foram tratados temas tais como vestir-se e comer, falar e beber, o exercício os jogos, visitas a amigos e eventos para angariar fundos. Para introduzir a sua palestra, Alex empurrou a Ginger na sua cadeira de rodas até ao pódio.

Finalmente, e na conclusão do Simpósio do Dr. Adrian Danek sublinhou a importância do objetivo da "prestação de prova". Este importante princípio descreve a disponibilidade da informação que resume os resultados de cada doente por forma a que, uma vez que se disponha de tratamentos prometedores, não se perca tempo em informar os doentes e averiguar quem é elegível para participar nos ensaios clínicos. A prestação de prova de ChAc só se pode conseguir se doentes e médicos trabalharem em conjunto na recolha de dados e na sua introdução no registo de NA.



Para obter mais fotografias do Boletim 19 da NA visite a nossa página no Facebook.



Alex Irvine, Froukje Vlestra and Arend Eedema. Para obter mais fotografias do Boletim 19 da NA visite a nossa página no Facebook

Notícias dos Doentes

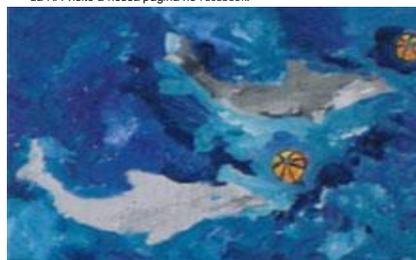
Mardi Williams, que reside em Brisbane, Queensland, Austrália, conta-nos que visitou o seu sobrinho Joshua e a sua sobrinha Gabrielle. O seu cunhado Rob e Joshua deram-lhe um novo iPod Touch que, depois de alguns percalços está agora a funcionar. Mardi gosta de jogar e de ouvir música. Ela e a sua mãe tomaram também conta do cão da sua irmã durante a ausência dos seus donos. Temos todo o interesse em nos corresponder com outros doentes de NA que também desejem mostrar-nos o fruto do seu trabalho.



Quadro de Mardi Williams. Para obter mais fotografias do Boletim 19 da NA visite a nossa página no Facebook.

Froukje Vlestra e a sua amiga Arend Eedema viajarão desde o norte da Holanda para assistir à sessão da tarde do Simpósio. Nesta sessão, especialmente dirigida aos doentes e às pessoas que os ajudam, Froukje y Alex Irvine falaram entre si com os dispositivos de interpretação portátil e disfrutaram da companhia mútua.

Esperamos promover uma maior comunicação entre os doentes. Visite o website, página "Os Nossos Doentes" que permite aos subscritores corresponder-se e ter acesso a toda informação traduzida em cinco idiomas diferentes.



Quadro de Froukje Vlestra. Para obter mais fotografias do Boletim 19 da NA visite a nossa página no Facebook

Pete Clark, que vive em Essex, reuniu-se, em Londres, com Alex e Glenn Irvine e contou-lhes como decorreu este ano. Pete é tratado com injeções de botox 4 vezes por ano, que o ajudam na comunicação oral e na alimentação. Trata-se de um doente minúsculo que escreve um diário para os médicos sobre as atividades do mês anterior e as alterações de medicação. Ter o registo da história corrente dos sintomas de um doente com NA e do seu tratamento é uma valiosa contribuição para o nosso conhecimento da evolução desta doente Para além de fazer jardinagem, Pete está a escrever poesia e publica a sua obra através de um website que entretanto subscreveu. Deixamos aqui um extrato que julgo vos vai agradar:

Tempo de falar

Obrigado a todos que me ajudam e me dão esperança
Juntos, entre galhofas e risos, estamos aprendendo a enfrentar as dificuldades

Quando falam comigo, não têm que gritar
Deem-me apenas tempo suficiente para poder me expressar
Deem-me tempo: é isso o que têm de fazer
Não se esqueçam amanhã podem ser vocês

Por Pete Clark, Grupo Southend Speakability



Pete Clark tenta voar num planador. Para obter mais fotografias do Boletim 19 da NA visite a nossa página no Facebook

David Nicholson conta que desde a sua operação de DBS (Estimulação Cerebral Profunda), no ano passado. "Estou muito melhor e posso sair de casa e fazer coisas que não poderia fazer antes da operação"

"Os únicos problemas são o equilíbrio, arrastar os pés a caminhar e falar". Desejamos tudo de melhor a David e que continue a sua capacidade de continuar a viver a vida ao máximo.



David Nicholson com Benji e com a sua mãe. Para obter mais fotografias do Boletim 19 da NA visite a nossa página no Facebook

O nosso agradecimento a Francesca Roberts, membro do Conselho de Curadores

Estamos muito agradecidos a Francesca Roberts, que deixará O Conselho de Curadores em dezembro, data em que termina o seu mandato de 3 anos. Francesca deu à Advocacia NA o benefício de seus anos de experiência numa instituição de caridade de ajuda internacional, bem como uma fundação médica inglesa. Francesca é agora Presidente da CRASH, a instituição de beneficência britânica da indústria de construção que se dedica em melhorar os edifícios utilizados pelos "sem abrigo

Glenn Irvine, cofundador da Advocacia, resumiu a contribuição de Francesca:

"Francesca, que se juntou a nós imediatamente depois da Advocacia se registar junto da Charity Commission of England and Wales, e trouxe ao Conselho a sua enorme experiência em gestão deste tipo de instituição, para além de valiosas ideias sobre relações públicas e marketing, angariação de fundos e assuntos". "Ela deu especial ênfase na atualização do Conselho de Curadores com um plano de rotação para atualização daquele conselho, e por isso quiz ela mesmo dar o exemplo". Francesca tem sido uma amiga pessoal durante décadas e estamos profundamente agradecidos pelo seu generoso apoio."



Francesca Roberts

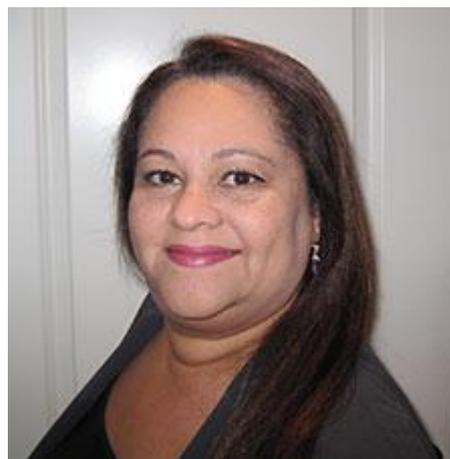
Atualização das Investigações

Relatório de progresso "O papel da proteína XK na função de transporte de iões nos eritrócitos. Alicia Rivera PhD no Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Este estudo irá testar os mecanismos moleculares que são importantes para o desenvolvimento dos glóbulos vermelhos acantocitose nos doentes com o Síndrome de McLeod Neuroacantocitose (MLS). Esta é uma doença rara genética, causada por um erro num único gene do DNA, chamado Xk gene (Xk). A falta de conhecimento daquilo que a proteína Xk faz ao corpo tem sido a maior dificuldade na gestão desta doença. Como tal o objetivo deste programa é identificar e caracterizar o papel fisiológico da proteína XK nos eritrócitos O nosso último relatório sobre Células do Sangue, Moléculas e Doenças (Rivera et al, 2012) mostra forte evidência de alterações anteriores não relatadas nos iões de magnésio das células dos eritrócitos e na homeostase dos iões de potássio nos "knockout mice" em comparação com a espécie selvagem. Queremos ver se esta alteração pode ser também visível nos glóbulos vermelhos McLeod humanos antes dos indivíduos afetados desenvolverem o MLS. Infelizmente o progresso do projeto tem sido prejudicado pela falta de candidatos potenciais adequados ao projeto. Atualmente estamos à procura de doentes a quem tenha sido diagnosticada a falta do antígeno Xk, Síndrome McLeod e que não estão a tomar qualquer medicação para desordens do foro neurológico ou outras desordens, tal como benzodiazepinas, anticonvulsivantes, contra a hipertensão, qualquer medicação cardíaca e anti-depressivos. Nós gostaríamos de recrutar jovens indivíduos com McLeod que ainda não desenvolveram sintomas e que não estão a ser medicados, para que consigamos o nosso objetivo apoiados pelo subsídio da Advocacia para os Doentes com Neuroacantocitose..

Publication:

Ablation of the Kell/Xk complex alters divalent cation homeostasis (Separação do complexo de Kell/Xk altera a homeostase do cátion bivalente). Rivera A, Kam SY, Ho M, Romero JR and Lee, S. Blood Cells and Molecular Diseases(Células do Sangue e as Doenças Moleculares), 2012 Oct 30 [Epub ahead of print]



Alicia Rivera PhD no Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA. Para obter mais fotografias do Boletim 19 da NA visite a nossa página no Facebook.

Família/Doentes:

Se foi informado pelo seu médico que tem o síndrome de McLeod, ou que tem uma deficiência do antígeno Xk nos glóbulos vermelhos, pode ser qualificado para este estudo de investigação. É muito importante que não esteja a tomar nenhum medicamento pois poderá interferir com os estudos das células vermelhas. Só estamos autorizados a incorporar neste estudo adultos com idade superior a 21 anos. Se reúne estas condições, a sua participação implicaria duas visitas ao seu médico para obter os seus antecedentes clínicos e familiares e para recolha de amostras de sangue. Não se irá administrar qualquer medicamento. Como parte do estudo pedir-se-á que entre em contacto com os familiares próximos para saber se eles também gostariam de participar. Não terá qualquer benefício clínico pessoal por participar neste estudo de investigação. No entanto, os resultados permitir-nos-ão compreender melhor o Síndrome de McLeod e beneficiar os doentes no futuro.

Para os médicos:

Não há medicamentos envolvidos. Os investigadores irão isolar o ADN de uma amostra de sangue de modo a poderem confirmar a falta do antígeno Xk. O estudo avaliará o transporte dos catiões através dos glóbulos vermelhos intactos e estimará como esta função crítica dos glóbulos vermelhos é afetada pela ausência da proteína Xk. Se deseja receber mais informação em como participar deste importante estudo aprovado pela Institutional Review Board, entre em contacto com a Dra. Alicia Rivera, Investigadora Principal, ou com a Dra. Ruth Walker, selecionadora de doentes, via email: alicia.rivera@childrens.harvard.edu ou ruth.walker@mssm.edu. (A família de Mark Willard com o apoio da Advocacia fez esta doação diretamente).

Regulação do VPS13A nas pools fosfatadas de fosfato de inositol nascélulas dos mamíferos. Aaron Neiman

No desenvolvimento das leveduras da *Saccharomyces cerevisiae*, a proteína VPS13 tem múltiplas funções. É necessária para o transporte de outras proteínas para o vacúolo durante o crescimento e, separadamente para a montagem das membranas intracelulares durante a esporulação. Descobriu-se que durante a montagem da membrana, a proteína VPS13 regula os níveis de certos lípidos específicos dentro da membrana de crescimento. Níveis baixos destes lípidos específicos conduzem a alterações da membrana observadas em células mutantes de VPS13. Com fundos da Advocacia estamos a testar a hipótese de que o VPS13 ortólogo, Coreína, regule de forma similar certos lípidos nas células dos mamíferos. Se esta hipótese estiver correta pode trazer pistas importantes sobre a base molecular dos fenótipos observados em doentes com Coreia acantocitosa e sugerir estratégias para o tratamento dos sintomas desta doença

Relatório de diagnóstico de Benedikt Bader, Munique

Em total, em 2011 analisámos amostras de 76 doentes e de 23 doentes no primeiro semestre de 2012 no ensaio de diagnóstico de Western blot. Em 2011 foram identificados 22 doentes que sofrem de coreia acantocitosa e 6 no primeiro semestre de 2012. As amostras provêm na sua maioria da Alemanha, Reino Unido e Turquia, mas também da Austrália, Bulgária, Índia, Irão, Israel, Canadá, Coreia do Sul, Áustria, Polónia, Suécia, Suíça e dos EUA. Embora na atualidade os números estejam a diminuir, podemos identificar 29 novos doentes, alguns dos quais se juntarão à Advocacia para a Neuroacantocitose.



Benedikt Bader. Para obter mais fotografias do Boletim 19 da NA visite a nossa página no Facebook

Manuscritos a publicar e novos dados científicos

Dois manuscritos estão prontos para publicação O primeiro investiga a presença da coreína em outros órgãos que não o cérebro e relata a preferência por órgãos do mesodermia tais como o cérebro, sangue, músculo e nervo. Mesodermia é uma espécie de tecido que se desenvolve durante a fase embrionária e que diferencia músculo esquelético, sangue, vasos sanguíneos, baço, rins e alguns outros órgãos. Isto explica como a patologia afeta, para além do cérebro, os músculos, os nervos e o sangue.

Analisaram-se diversas amostras de tecido muscular adquiridas, em anos anteriores, pelos médicos em todo o mundo. Parece que a patologia observada no músculo, tal como fraqueza muscular ou atrofia muscular, é devida principalmente à afetação do tecido neural.

O projeto que temos em curso irá analisar o tecido cerebral e os detalhes da patologia que ocorre no cérebro humano, graças à generosa doação de tecido cerebral por 10 doentes que concordaram doar os seus órgãos à investigação. Os resultados estão ainda pendentes mas muito provavelmente deverão estar disponíveis no primeiro semestre de 2013. Desta forma os objetivos traçados pela EMINA de Munique estarão disponíveis com a finalização do projeto EMINA.

Projeto de estudo atual sobre a investigação da NA em Oxford. Dr. Antonio Velayos-Baeza, Centro Wellcome Trust de Genética Humana da Universidade de Oxford, Reino Unido

Recentemente foi-nos atribuído um subsídio pela Advocacia para Doentes com Neuroacantocitose para continuar o nosso trabalho em Oxford, sobre a caracterização funcional da coreína, a proteína codificada pelo gene VPS13A, alterada em doentes com coreia acantocitosa (ChAc). Isto permitiu-nos nomear, em outubro de 2012, um novo assistente de investigação, Luiz Guidi, que dedica cerca de 50% do seu tempo dedicado a este projeto. Luiz tem um Master de Pós-graduação em Neurociências pela Universidade de Oxford e ambos participamos no simpósio da NA/NBIA, em EDE, Holanda, o que se veio revelar como a oportunidade perfeita que lhe permitiu conhecer muitos dos nossos doadores, colaboradores e os diversos focos de investigação neste campo.



Dr. Antonio Velayos Baeza, The Wellcome Centre for Human Genetics

Acabamos de iniciar o nosso trabalho neste projeto. Levaremos a cabo uma série de experiências com o objetivo da caracterização básica da coreína a nível celular e tentaremos dar resposta a algumas perguntas tais como, em que lugar da célula se encontra esta proteína, o que sucede com a coreína quando se introduzem alterações similares às que encontramos nos doentes com ChAc. Temos também a intenção de analisar a aplicação suposta de alguns anticorpos para melhorar mais ainda a prova da coreína que se utiliza atualmente como o elemento chave no diagnóstico da ChAc.

Análise funcional dos canais iónicos nos doentes com coreia acantocitose (ChAc) nas células estaminais pluripotentes e neurónios diferenciados in vitro. F. Wegner, N. Stanslowsky, A. Hermann, A. Storch

O objetivo deste projeto de investigação é aprofundar os mecanismos patológicos funcionais da Coreia Acantocitose (ChAc). Recentemente foi desenvolvido um modelo humano in vitro da ChAc obtido pela transformação genética dos fibroblastos da pele de um doente que permitiram o desenvolvimento de células estaminais pluripotentes induzidas (iPSC). Neste projeto, dois ChAc derivados de doentes e uma linha sã de controlo iPSC são diferenciadas em neurónios para que se possa estudar a sua função no canal iónico e a atividade sináptica.

Para a derivação dos neurónios estriados médio espinhosos gabaérgicos, que são o objetivo principal da neurodegeneração na ChAc, foi estabelecido um protocolo de diferenciação eficiente para iPSC com base na investigação das células estaminais embrionárias (Ma et al. 2012, Cell Stem Cell). As colónias iPSC cultivam-se como corpos embrionários em suspensão para induzir a diferenciação. Após a ligação com as placas de cultura de células, os corpos embrionários começam a formar o tubo neural como rosetas o que é um sinal de uma etapa neuronal precoce. Depois de outras diferenciações os grupos progenitores separam-se em células individuais e voltam a ser dispostas em placas de cultura. É então adicionado o ácido valproico para gerar progenitores gabaérgicos, seguido de um conjunto de citocinas para produzir uma grande população de neurónios estriados médio espinhosos gabaérgicos para análises funcionais. Ião ser comparados os dados funcionais dos neurónios específicos à doença com os dos neurónios de controlo saudáveis com vista a tentar clarificar a fisiopatologia funcional e com esperança que venha a ser possível identificar um alvo terapêutico potencial para o tratamento da ChAc.

Modelo in vitro da coreia acantocitose (ChAc): fibroblastos de doentes e seus derivados reprogramados como modelos humanos de ChAc A. Storch

O objetivo geral deste projeto em curso é estabelecer um modelo in vitro de ChAc utilizando células nervosas e células do sangue a partir dos fibroblastos reprogramados (células estaminais pluripotentes induzidas [iPSC] dos doentes que sofrem de ChAc. Depois de se ter escolhido uma diferenciação neuronal geral das linhas ChAc-iPSC, os últimos meses foram usados para desenvolver e otimizar os protocolos de diferenciação para elevado rendimento de eritrócitos e células nervosas estriadas (neurónios médios espinhosos) de ChAc-iPSC.

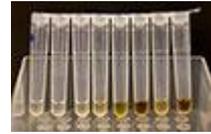
Curiosamente os eritrócitos das células iPSC dos doentes mostraram espontaneamente uma morfologia acantocítica. Estas serão agora usadas para investigar os possíveis alvos para melhorar o fenotipo dos glóbulos vermelhos.

No entanto não se observou ainda um fenotipo nos neurónios derivados de doentes. Este facto pode ter diversas explicações: o nosso protocolo de diferenciação seleciona neurónios sãos e os possíveis fenotipos da doença perdem-se devido à morte celular antes da análise. Por outro lado, dado que a ChAc não é uma doença de desenvolvimento podemos ter que envelhecer os neurónios na lamela para poder ver a neurodegeneração in vitro. Isto far-se-á nos próximos meses com diferentes fatores de stress que se sabe serem capazes de influenciar os mecanismos de envelhecimento celular.

Deste modo, temos agora na mão as células que interessam para analisar de forma mais aprofundada a atividade neurológica, bem como a fisiopatologia dos eritrócitos.

Os testes genéticos dos doentes ChAc: O problema com as análises de ADN

Por Ruth Walker e Antonio Velayos



Tomamos conhecimento que os doentes com um diagnóstico clínico de ChAc, ou os seus familiares, têm estado a usar laboratórios públicos ou privados para obter a confirmação molecular do diagnóstico. Durante a última reunião em Ede (Holanda) da NA/NBIA, recebemos um email de um homem cuja filha tinha acabado de ser diagnosticada como um possível caso de ChAc. Por circunstâncias diversas, vários membros da família tinham efetuado análises ao seu ADN pela entidade 23andme e ele estava a tentar saber se a informação genética que eles obtiveram era suficiente para confirmar o diagnóstico de ChAc da sua filha.

Neste caso em particular, a informação genética relativa ao gene VPS13A não tinha sido resultado de uma análise exaustiva da sequência do ADN, mas sim de um outro tipo análise conhecido como "genotipo". O genoma humano contém milhares de variações que ocorrem naturalmente e que não são patogénicas, isto é, que a sequência do ADN numa posição em particular pode ser diferente entre diversos indivíduos. A análise do genotipo é a análise da sequência que uma determinada pessoa tem nessas posições. Esta informação pode ser muito útil mas não dá, por si mesma, prova da confirmação da molécula de ChAc.

Que podem fazer os membros da família quando enfrentam um possível diagnóstico de ChAc

O que recomendamos a qualquer pessoa que receba um diagnóstico (provável) de ChAc, aos seus familiares e até aos seus médicos se não forem especialistas neste campo, é procurar a opinião de um neurologista com experiência prévia em doentes que sofrem desta doença. O primeiro passo deve ser sempre comprovar, a partir da informação clínica do doente e dos sintomas que este apresenta, se o diagnóstico de ChAc é ou não provável. Se a resposta for afirmativa então o passo seguinte deverá ser a confirmação mediante a realização de um teste de sangue conhecido como "prova de coreína" e que, com o apoio da [Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients](https://www.euro-hd.net/edit/na/network/docs/na-blood-sampling-instructions.pdf) (Advocacia para os doentes com Neuroacantocitose) pode ser realizado gratuitamente em Munique na Alemanha (<https://www.euro-hd.net/edit/na/network/docs/na-blood-sampling-instructions.pdf>). Esta análise consiste na deteção de coreína nos glóbulos vermelhos. O resultado deste teste cai em geral em três ou quatro categorias.



Ruth Walker

- níveis normais;
- níveis ligeiramente reduzidos;
- níveis marcadamente reduzidos;
- níveis de coreína não detetáveis.

As duas últimas opções (c, d) podem ser consideradas como um diagnóstico positivo do padecimento de ChAc. As primeiras duas opções (a, b) não suportam um diagnóstico positivo mas não podem ser consideradas como a confirmação de um diagnóstico negativo. Algumas mutações podem dar lugar à presença de coreína não funcional mas que no entanto é detetável. As provas genéticas só são necessárias para confirmar um diagnóstico quando se detetam níveis normais ou ligeiramente reduzidos de coreína.

Claro que, mesmo num caso de "confirmação de diagnóstico" podem haver situações em que um doente ou os seus familiares estejam interessados em conhecer as mutações específicas causadoras. Nesta fase é importante salientar que a ChAc é uma doença recessiva, isto é, as pessoas afetadas possuem duas cópias do gene mutado (uma que recebeu do pai e uma da mãe). Portanto, os descendentes da pessoa afetada serão portadores (terão apenas uma cópia de gene mutado) mas não serão afetados. A única hipótese para desenvolver a doença é a de terem recebido uma outra cópia do gene mutado do outro progenitor, situação que é extremamente improvável, a não ser que haja uma relação de consanguinidade entre os pais. Nestes casos deve ser procurado conselho de um genético profissional.

As provas genéticas num contexto mais amplo

No passado recente, os avanços na tecnologia para a análise da informação genética humana têm sido incessantes e num futuro próximo assim continuarão provavelmente até a um passo mais acelerado. Isto permitiu não apenas o progresso na pesquisa laboratorial da genética humana e em todos os campos com ela relacionados, como a possibilidade de pessoas que não os cientistas acederem à sua informação genética. Isto consegue-se normalmente através do recurso a laboratórios privados que procedem a análises genéticas para um fim determinado. Tem havido muita discussão, tanto na imprensa médica como nos restantes meios de comunicação, acerca das implicações positivas e negativas das pessoas terem acesso desta forma aos seus dados genéticos. Por exemplo, um homem com a doença de Parkinson obteve o seu relatório e ficou a saber que o seu risco de desenvolver aquela doença era menor que o normal.

No contexto da Neuroacantocitose (NA), e especialmente da coreína acantocitose (AhAc), as análises genéticas dos doentes afetados com suspeita de diagnóstico sempre foram realizadas com base nas investigações e por grupos com experiência comprovada para a sua realização. Tanto quanto sabemos, o uso de laboratórios privados para as análises genéticas do gene VPS13A, que apresenta as alterações da ChAc, tem sido muito limitado e tomamos conhecimento de apenas um laboratório na Alemanha a oferecer este serviço a um custo aproximado de € 3.000 por amostra. Os custos das análises que são disponibilizadas pelos diversos laboratórios privados de genética variam e dependem da dificuldade da análise, bem como, da informação que se dá ao cliente.

Em muitas outras doenças, as alterações genéticas causadoras são muito conhecidas e as análises do gene afetado, do ponto de vista técnico, não é particularmente exigente. Lamentavelmente, isto não se aplica ao ChAc, dado que o gene VPS13A tem uma das estruturas mais complexas do genoma humano com 72 exones (componentes individuais da molécula final que codifica a proteína). Por outro lado, não existem "zonas quentes" onde ocorrem as mutações, dado que as alterações patogénicas (que conduzem à doença) encontradas até este momento se distribuem, do princípio ao fim, por todo o gene. Portanto, se se utiliza um laboratório privado, é importante que o doente não receba apenas informação específica sobre os seus dados genéticos mas também uma correta interpretação dos mesmos.