



**Boletín de la Neurocantocitosis, Edición 19 :: 04 de diciembre de 2012**  
**Publicado por The Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients, Ginger y Glenn Irvine**

## Cómo reconocer la Neuroacantocitosis

Los primeros signos de las enfermedades del grupo de Neuroacantocitosis (NA) son sutiles y pueden, fácilmente, pasarse por alto. Los síntomas iniciales suelen aparecer a mediados de la segunda década de vida y pueden manifestarse en forma de gruñidos y/o ruidos guturales involuntarios en la garganta, luego se puede comenzar a babear y a tener problemas para controlar que la lengua no expulse alimentos de la boca. A seguir, puede ser que se observen mordidas involuntarias de la lengua, de los labios y/o de las mejillas.

Al principio se puede sentir una sensación física de incomodidad leve y general. Sin razón aparente, se tira lo que está sobre un estante. Dificultad para caminar y para mantener el equilibrio también pueden observarse entre los síntomas iniciales. Problemas para controlar los movimientos del tronco, las piernas y los brazos apenas se notan al principio pero, sin embargo, se vuelven cada vez más difíciles de controlar a medida que la enfermedad avanza. Varios pacientes tienen dificultades para dormir por la noche y otros se quejan de fatiga y debilidad.

## El día 6 de diciembre es la única oportunidad en el año de duplicar su donación para la investigación de la NA

La Gran Donación es un desafío anual que ofrece más de £1 millón para designar las contribuciones de los donadores a instituciones de beneficencia como NA Advocacy. ¿Puede usted ayudarnos con algo de dinero el 6 de diciembre? Le presentamos aquí ocho datos importantes que debe conocer sobre la Gran Donación 2012:

**BigGive**

### 1. Sólo tiene una oportunidad este año, ¡no se la pierda!

La Gran Donación es completamente financiada por la Candis Magazine y la Reed Foundation, pero si usted no dona el 6, 7 u 8 de diciembre, no tendrá otra oportunidad hasta el 2013. Si desea apoyar las investigaciones sobre la NA, tiene ahora ante usted una excelente oportunidad.

### 2. El que madruga se lleva los fondos – ponga la alarma del reloj a las 10 AM

Las contribuciones online a la Gran Donación se designan sobre la base “el primero que llega se la lleva”, y muchas instituciones de beneficencia compiten por la designación de fondos. Si usted va a donar, póngase online a las 10 AM en punto en la mañana del 6 de diciembre. Su contribución online será designada siempre y cuando aún haya fondos concurrentes disponibles. Si la designación de fondos ya finalizó, inténtelo nuevamente a las 10 AM de los días 7 u 8 de diciembre.

### 3. La Gran Donación contribuye enormemente a la investigación de la NA

El dinero que hemos recaudado a través de la Gran Donación anual le ha permitido a Advocacy subvencionar a los investigadores en hasta £40.000. Nos complace que más científicos del medio académico se sientan intrigados por nuestra rara enfermedad y por cómo la ausencia de una proteína conduce a la muerte de células cerebrales, lo que a su vez produce severos disturbios del



## La Gran Donación

Cambios en la personalidad puede ser también un síntoma precoz. El adulto joven despreocupado se convierte en un obsesivo-compulsivo e, inusualmente, se vuelve olvidadizo o simplemente pierde la confianza o dirección. Pueden observarse desmayos o convulsiones epilépticas. Pueden manifestarse cambios de humor y la persona, a menudo, se aísla, muchas veces por vergüenza.

Hay varios informes que muestran que los problemas comienzan después de un evento traumático que puede incluir ataques físicos, reprobación inesperada en un examen y el nacimiento de un niño.

## SÍNTOMAS CLÍNICOS

Un síntoma determinante y que no es visible es la presencia de glóbulos rojos deformados, puntiagudos o acantocitos, de los cuales el grupo de enfermedades NA toma su nombre. Estos inusuales glóbulos rojos pueden observarse bajo la lupa de un microscopio en ciertas circunstancias. Lo que es más difícil de observar son las alteraciones o mutaciones en los genes de los pacientes. Cada una de las enfermedades del grupo NA cuenta con características genéticas diferentes y sólo puede ser diagnosticada a través de exámenes de sangre.

Si una persona muestra alguno o algunos de estos síntomas debe consultar a un

movimiento. Pero tenemos que apoyar a los investigadores más activamente con fondos, y la Gran Donación nos ayuda muchísimo. Sería imposible para nosotros sin esa gran colaboración.

### 4. Puede pagar con las principales tarjetas de crédito y débito

Se aceptan las siguientes tarjetas de crédito: Mastercard / Visa / Maestro / Switch / Solo / Delta / American Express.

### 5. Puede donar desde el exterior

¿Tiene alguna de las antesmencionadas tarjetas de débito o crédito? En caso afirmativo, puede contribuir a la Gran Donación independientemente del lugar del mundo en el que se encuentre. Pero tenga presente que la Gran Donación comienza a las 10 AM, hora de Greenwich, o sea, en Nueva York serán cinco horas menos (hora estándar del Este) y en Alemania (hora central europea), una hora más.

### 6. Su donación superior a £5.000 puede duplicarse

La suma de hasta £5.000 por donador será designada a cualquier institución de caridad determinada. Para las donaciones que superen esta cantidad, se duplicarán las primeras £5.000 (si hay fondos disponibles) y el excedente se procesará como donación normal no designada.

### 7. Si usted dona offline, la contribución no califica para la duplicación

Lo sentimos, pero las donaciones offline no se duplican durante la Gran Donación; los fondos designados sólo estarán disponibles para las donaciones online efectuadas durante el período de tres días.

### 8. Quienes pagan tributos en el Reino Unido pueden incrementar sus donaciones con Gift Aid [*Donativos deducibles de impuestos*]

Si usted califica, puede solicitar el Gift Aid en la propia contribución a la Gran Donación, pero tenga en cuenta que el Gift Aid sólo puede ser solicitado sobre la base de la donación real, no sobre la cantidad designada también. Lea más sobre cómo solicitar el Gift Aid en el **sitio web de HMRC**

A las 10 AM GMT del 6 de diciembre conéctese a <http://new.thebiggive.org.uk/project/naadvocacy> para hacer su donación.

---

## El sexto simposio de la NA presenta nuevas visiones clínicas de los investigadores y de los pacientes

El sexto simposio internacional de investigadores y médicos que participan en el estudio de la neurocantocitosis tuvo lugar a fines de octubre y ofreció visiones convincentes y también mostró la enorme necesidad de que los pacientes y los médicos trabajen en conjunto en la recolección de datos.

El sexto simposio tuvo lugar en Ede, una aldea en el centro de los Países Bajos. Al igual que en el año 2010, la reunión congregó a los principales científicos y médicos de las comunidades de NA y de la Neurodegeneración con Acumulación de Hierro en el Cerebro

neurólogo. Además, médicos y pacientes pueden visitar el sitio [www.naadvocacy.org](http://www.naadvocacy.org) para encontrar links que permitan ver informes científicos.

Detalles completos también están disponibles a través del servicio gratuito de exámenes de sangre ofrecidos por Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients, que tiene como objetivo ayudar a determinar un diagnóstico definitivo para NA.

#### **:: Recursos útiles para el tratamiento de la NA**

***El diagnóstico diferencial de corea***, editado por Ruth H. Walker y publicado en el año 2011. Este libro contiene la más integral fuente de información sobre los movimientos de corea no voluntarios característicos de la NA y de otras tantas enfermedades. ISBN 978-0-19-539351-4

#### ***Síndromes de la neuroacantocitosis II.***

Publicado en diciembre de 2007, este libro ofrece una visión profunda de los recientes avances en el campo de los síndromes de esta enfermedad. Editado por Ruth H. Walker, Shinji Saiki y Adrian Danek. A la venta en [amazon.com](http://amazon.com)

Es posible ofrecer la prueba de Western blot para identificar la presencia de coreína en las membranas de los eritrocitos sin costo alguno gracias al apoyo de Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients. Descargue las instrucciones para el envío de muestras de sangre y especímenes en formato PDF u obtenga más informaciones sobre el método en PubMed  
La entrada de acantocitosis

(NBIA). Se está organizando una nueva reunión entre las comunidades NA y NBIA para el año 2014 en el norte de Italia.

El primer día en Ede estuvo marcado por un informe de los grupos que participan de la Iniciativa Multidisciplinaria Europea sobre la Neuroacantocitosis (EMINA, por sus siglas en inglés), patrocinado en el año 2009 por una subvención de la Unión Europea para la investigación de los aspectos clínicos de la NA. La presentación del Prof. Francois Tison, de Burdeos, fue clave, informó sobre 15 casos de estimulación cerebral profunda en pacientes con corea acantocitosis (ChAc). Once de los quince pacientes a los que se les implantaron electrodos en el cerebro se beneficiaron con una reducción de los movimientos coreáticos y mejoraron su calidad de vida. A la brevedad se publicará un documento de valor inestimable que explicará los resultados en forma detallada.

El Prof. Adrian Danek y el Dr. Benedikt Bader de Munich informaron que examinaron muestras sanguíneas de 422 pacientes de todo el mundo cuyos síntomas sugerían ChAc. De ellos, 132 manifestaban ausencia de VPS13A (coreína), lo que indicaba que, en efecto, tenían ChAc. Las muestras de los pacientes a los que no se les diagnosticó ChAc se enviaron al Dr. Hans Jung (Zurich), quien les diagnosticó el síndrome de McLeod.

El Prof. Rainer Prohaska y la Dra. Claudia Roos-Siegl de Viena, discutieron sus trabajos sobre la composición de las membranas de los eritrocitos en las enfermedades NA. El Dr. Zuhail Yapici de Estambul aportó muestras de 14 pacientes turcos. La recolección de muestras de los pacientes y de sus familiares no afectados es vital para ésta y otras investigaciones al tiempo que brindará una nueva y valiosa perspectiva sobre la NA. Se insta a los familiares de los pacientes a entrar en contacto con la Dra. Roos-Siegl ([claudia.roos@meduniwien.ac.at](mailto:claudia.roos@meduniwien.ac.at)) si están dispuestos a enviar muestras que contribuyan a este importante trabajo.

El Dr. Andreas Hermann de Dresden explicó el descubrimiento de su grupo: la ausencia de VPS13A en las células de los eritrocitos conduce a una serie de cambios en varias proteínas celulares conocidas como P13K, Rac 1, PAK 1, Bad y actina cortical, las cuales promueven la muerte celular.

Judith Cluitmans informó sobre los estudios de hematología en Nimega que incluyeron videos fascinantes sobre las células de los eritrocitos que mostraban acantocitos moviéndose a través de capilaridades simuladas y a través de un bazo simulado.

Jan Vonk, de la Universidad de Groninga, presentó un enfoque diferente sobre la ChAc. Él y sus colegas manipularon los genes de la mosca de la fruta para crear un tipo de paciente ChAc en miniatura. Estas moscas perdieron repentinamente la capacidad de subir, de escalar y su ciclo de vida disminuyó. Estos insectos se transformaron en modelos para las pruebas iniciales de terapias.

La tarde del primer día se dedicó a los planes para la nueva subvención de la Unión Europea, de aproximadamente € 900.000, que fue concedida a



**Vea más fotografías de la Edición 19 del Boletín de la NA en nuestra [Página de Facebook](#).**

corea en GeneReviews es el informe más completo y prontamente disponible sobre la ChAc. Lo publica la Universidad de Washington con el apoyo de los Institutos Nacionales de la Salud.

RareConnect.org – Conectando pacientes con enfermedades atípicas a nivel mundial.

### Comunidad

Neuroacantocitosis

Visite PubMed para obtener acceso a las Investigaciones sobre la NA en inglés de la base de datos médica.

Busque en Google las últimas novedades sobre la NA.

Visite la página de la NA en WeMove, Asociación benéfica y educativa de las Comunidades con Disturbios del Movimiento.

WeMove.org se dedica a educar y a informar a los pacientes, a los profesionales y al público en general sobre los últimos avances clínicos, las opciones de manejo y tratamiento de los disturbios del movimiento de origen neurológico.

---

**:: naadvocacy.org es el sitio web de Advocacy for Neuroacanthocytosis. Tiene como objetivo brindarle apoyo a los pacientes y promover investigaciones clínicas.**

Pacientes  
Clínicos/ Investigadores  
Qué es NA?  
Apóyenos  
Nuestros Pacientes  
Investigación  
Neuroacanthocytosis  
Subvenciones  
Boletín NA  
Biblioteca  
Simposio  
Contáctenos

principios de octubre. Andreas Hermann, quien lideró la exitosa instancia, presentó al Dr. Pablo Blinder, de Tel Aviv, nuevo miembro del grupo. El Dr. Blinder describió las técnicas que ha desarrollado para la red de neuronas en cultura para determinar si la dinámica del flujo sanguíneo y la estructura en el cerebro del modelo de mucosa ChAc difieren de los no afectados.

Se hicieron importantes planes para mejorar la colaboración, incluyendo *conference calls* regulares de las que participarán varios colaboradores que no calificaron para recibir la subvención.

---

### Informe del Simposio: días dos y tres en Ede

El segundo y tercer día fueron una reunión conjunta con colegas de la comunidad NBIA. La Dra. Ruth Walker presentó los aspectos clínicos de la NA y la Dra. Susan Hayflick dio una visión general de las enfermedades NBIA para proporcionar un contexto a los investigadores que recientemente han comenzado a trabajar en estos campos.



La reunión continuó con los informes de los investigadores EMINA, así como también con los informes de los investigadores subvencionados por Advocacy:

La Dra. Lucia de Franceschi trató sobre los ulteriores avances de sus dos resultados publicados, donde se descubrió que la ausencia de VPS13A afectaba el desarrollo de las células de los eritrocitos.

El Dr. Aaron Neiman, de la Universidad Stony Brook, de Nueva York, que fue financiado recientemente por Advocacy, describió su experiencia en el estudio de VPS13 en los hongos, que esperamos conduzca a una comprensión de su función en los seres humanos.

También escuchamos una amplia gama de conversaciones sobre la NBIA, un grupo de enfermedades que generalmente aparecen precozmente, que en algunos casos muestran las células en punta de los eritrocitos, que son una característica de la NA. Los temas incluyeron algunos descubrimientos genéticos muy recientes, así como también visiones sobre la patología de estos trastornos.

Además, por primera vez en un Simposio de la NA, se presentó la perspectiva de la vida cotidiana de un paciente en Ede. Alex y Ginger Irvine combinaron una presentación de diapositivas con comentarios de Alex en su Lightwriter [*dispositivo de generación de voz*]. Se trataron temas tales como vestirse y comer, hablar y beber, el ejercicio y los juegos, visitas a amigos y eventos para recaudar fondos. Para introducir su charla, ¡Alex empujó a Ginger en la silla de ruedas al podio!



**Alex Irvine, Froukje Vlestra y Arend Eedema. Para obtener más fotografías de la Edición 19 del Boletín de la NA, visite nuestra [Página en Facebook](#).**



**The Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients se encuentra registrada bajo el número 1133182 frente a la Charity Commission for England and Wales.**

---

**:: Ediciones Anteriores**

Boletín NA 18

Boletín NA 17

Boletín NA Edición Especial Pacientes

NA News Issue 16

NA News Issue 15

NA News Issue 14

NA News Issue 13

NA News Issue 12

NA News Issue 11

Issue 10

Issue 9

Issue 8

Issue 7

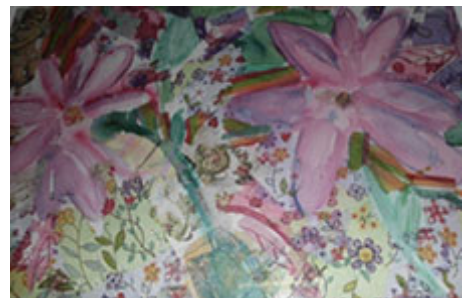
**:: Suscríbese a NA News**

Finalmente, en su resumen de la reunión, el Dr. Adrian Danek subrayó el objetivo de la "presteza a prueba". Este importante principio describe la disponibilidad de la información que resume las conclusiones de cada paciente a fin de que, una vez que se disponga de tratamientos prometedores, no se pierda tiempo en informar a los pacientes y averiguar quién es elegible para participar en ensayos clínicos. La presteza a prueba en ChAc sólo se puede lograr si los pacientes y los médicos trabajan en conjunto para recopilar datos e introducirlos en el [registro de NA](#).

---

**Actualización de los Pacientes**

Mardi Williams, que reside en Brisbane, Queensland, Australia, nos cuenta que visitó a su sobrino Joshua y a su sobrina Gabrielle. Su cuñado Rob y Joshua le regalaron un nuevo iPod Touch, que funciona después de algunas idas y venidas. A Mardi le gusta jugar y escuchar música. Su mamá y ella también cuidaron al perro de su hermana durante la ausencia de sus dueños. Nos interesa intercambiar noticias con otros pacientes NA que también deseen mostrarnos el fruto de su trabajo.



**Cuadro de Mardi Williams. Para obtener más fotografías de la Edición 19 del Boletín de la NA, visite nuestra [Página en Facebook](#).**

Froukje Vlestra y su amiga Arend Eedema viajaron desde el norte de los Países Bajos para asistir a la sesión de la tarde del Simposio. En esta sesión especial, especialmente dirigida a los pacientes y a las personas que los ayudan, Froukje y Alex Irvine se comunicaron por medio en sus equipos de interpretación portátil y disfrutaron de su mutua compañía.



**Cuadro de Froukje Vlestra. Para obtener más fotografías de la Edición 19 del Boletín de la NA, visite nuestra [Página en Facebook](#).**

Esperamos promover una mayor comunicación entre los pacientes. Visite el [sitio web](#).

"Nuestros Pacientes" les permite a los suscriptores corresponderse y tener acceso a toda la información traducida a cinco idiomas europeos.

Pete Clark, quien vive en Essex, se reunió con Alex y Glenn Irvine en Londres y les contó cómo pasó este año. Pete es tratado con las inyecciones de botox 4 veces al año, que lo ayudan en la comunicación oral y en la alimentación. Se trata de un paciente detallista que escribe un informe para los doctores sobre las actividades del mes anterior y los cambios en la medicación. Mantener registros activos de los síntomas del paciente con NA y de su tratamiento es una valiosa contribución a nuestro conocimiento de la evolución de esta enfermedad ultra rara. Además de su actividad de jardinería, Pete está escribiendo poesía y se ha unido a un [sitio web](#) donde se publica su obra. Nos deja aquí uno de los poemas que pensó sería de nuestro agrado:



**Pete Clark se arriesga a planear. Para obtener más fotografías de la Edición 19 del Boletín de la NA, visite nuestra [Página en Facebook](#).**

### **Tiempo de hablar**

Gracias a todos por la ayuda y por darme esperanza  
Juntos, entre bromas y risas, estamos aprendiendo a enfrentar las dificultades

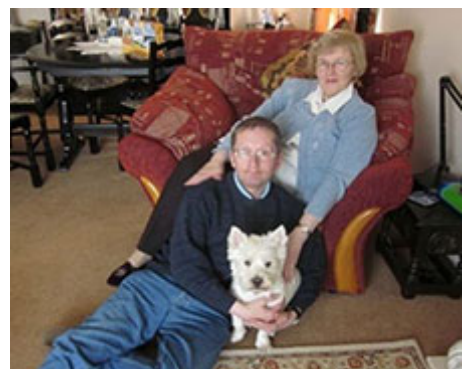
Cuando habla conmigo, no me tiene que gritar  
Apenas déme tiempo suficiente para poderme expresar

Darme tiempo: eso es lo que tiene que hacer  
No olvide que mañana puede pasarle a usted

Por Pete Clark, Grupo Southend Speakability

David Nicholson cuenta que desde su cirugía de DBS, el año pasado. "Estoy mucho mejor y puedo salir de la casa y hacer cosas que no podría haber hecho antes".

"Los únicos problemas son el equilibrio, pues arrastro los pies al caminar, y el habla". Le deseamos todo lo mejor a David en su capacidad de seguir viviendo la vida al máximo.



**David Nicholson con Benjy y con su madre. Para obtener más fotografías de la Edición 19 del Boletín de la NA, visite nuestra [Página en Facebook](#).**

### **Nuestro agradecimiento a Francesca Roberts, miembro de la Junta Directiva**

Le estamos muy agradecidos a Francesca Roberts, quien se retirará de la Junta Directiva en diciembre, al finalizar su mandato de 3 años. Francesca ha contribuido a NA Advocacy con sus años de experiencia dentro una organización benéfica de ayuda internacional, así como también en una fundación médica inglesa. La Dra. Roberts es ahora presidenta de CRASH, institución de beneficencia británica de la industria de la construcción y la propiedad, que les brinda alojamiento a las personas sin hogar y cuyo foco es la mejora de las instalaciones por ellas utilizados.

Glenn Irvine, cofundador de Advocacy, resumió la contribución de Francesca: "Francesca, que se unió a nosotros inmediatamente después de que Advocacy se registrara en la Comisión de Caridad de Inglaterra y Gales, trajo al Consejo su enorme experiencia en gestión de caridad, además de valiosas ideas sobre relaciones públicas y marketing, recaudación de fondos y asuntos financieros", dijo. "Ella hizo especial hincapié en el valor de la actualización de la Junta Directiva, con una rotación planificada de los miembros, y sentía mucho entusiasmo en dar el ejemplo. Francesca ha sido una amiga personal por décadas y estamos profundamente agradecidos por su generoso apoyo."



**Francesca Roberts**

---

### **Actualización de Investigaciones**

#### **Familia/Pacientes:**

Si su médico le ha informado que tiene el síndrome de McLeod, o que carece del antígeno Kx en las células de los eritrocitos, puede calificar para este estudio de investigación. Es importante que no esté tomando ningún medicamento, ya que podría interferir con los estudios de las células de los eritrocitos. Sólo tenemos aprobación para incorporar al estudio adultos mayores de 21 años. Si reúne los requisitos, la participación implicaría dos visitas a su médico para obtener sus antecedentes clínicos y familiares y tomarle muestras de sangre. No se administra ningún medicamento. Como parte del estudio, se le pedirá que entre en contacto con familiares próximos para saber si a ellos también les gustaría participar. Usted no recibirá ningún beneficio clínico personal como resultado de su participación en este estudio

de investigación. Sin embargo, los resultados nos permitirán comprender mejor el síndrome de McLeod y así beneficiar a los pacientes en el futuro.

**Para los médicos:**

No se administran medicamentos. Los investigadores aislarán el ADN de una muestra de sangre, de modo que puedan confirmar la falta de antígeno Kx. El estudio evaluará el transporte de cationes a través de glóbulos rojos intactos y estimará cómo esta función crítica de los glóbulos rojos se ve afectada por la ausencia de la proteína XK.

Si desea recibir más información sobre cómo participar en este importante estudio de investigación aprobado por la Junta de Revisión Institucional, comuníquese con la Dra. Alicia Rivera, Investigadora Principal, o con la Dra. Ruth Walker, seleccionadora de pacientes, por medio de los correos electrónicos: [alicia.rivera@childrens.harvard.edu](mailto:alicia.rivera@childrens.harvard.edu) o [ruth.walker@mssm.edu](mailto:ruth.walker@mssm.edu). (La familia de Mark Willard con el apoyo de Advocacy hizo esta donación directamente).

Regulación VPS13A de lagunas fosfatadas de fosfato de inositol en células de mamífero.

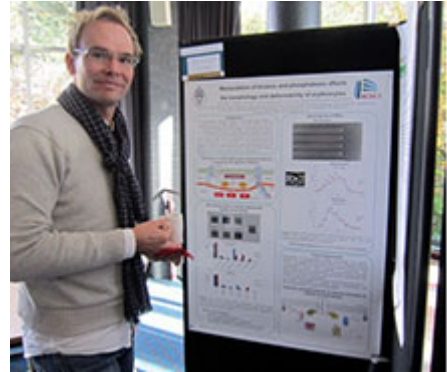
**Aaron Neiman**

En la levadura de gemación *Saccharomyces cerevisiae*, la proteína VPS13 tiene múltiples funciones. Se requiere para el transporte de otras proteínas a la vacuola durante el crecimiento vegetativo y, por separado, para el montaje de las membranas intracelulares durante la esporulación. Se ha descubierto que durante el montaje de la membrana, VPS13 regula los niveles de lípidos específicos dentro de la membrana de crecimiento. La disminución de los niveles de estos lípidos específicos conduce a las alteraciones de la membrana observadas en las células mutantes de VPS1. Con fondos de Advocacy, estamos probando la hipótesis de que el log correcto de VPS13, coreína, regule de manera similar los lípidos específicos en las células de los mamíferos. Si esta hipótesis es correcta, puede aportar pistas sobre las bases moleculares de los fenotipos observados en pacientes con corea acantocitosis y sugerir estrategias para el tratamiento de los síntomas de esta enfermedad.



### **Informe de diagnóstico de Benedikt Bader, Munich**

En total, se analizaron muestras de 76 pacientes en 2011 y de 23 pacientes en el primer semestre de 2012 mediante el ensayo de Western blot de diagnóstico. En el año 2011 se pudieron identificar 22 pacientes que sufren de corea acantocitosis y 6 en el primer semestre de 2012. Las muestras provienen en su mayoría de Alemania, Reino Unido y Turquía, pero también de Australia, Bulgaria, India, Irán, Israel, Canadá, Corea del Sur, Austria, Polonia, Suecia, Suiza y los EE.UU. Aunque los números están disminuyendo en la actualidad, se pudieron identificar 29 nuevos pacientes, algunos de los cuales se unieron a Advocacy for Neuroacanthocytosis.



**Benedikt Bader. Para obtener más fotografías de la Edición 19 del Boletín de la NA, visite nuestra [Página en Facebook](#).**

### **Manuscritos para publicar nuevos datos científicos**

Dos manuscritos están listos para su publicación. El primero investiga la presencia de coreína en los órganos no cerebrales e informa la preferencia por los órganos mesodermos como el cerebro, la sangre, los músculos y los nervios. El mesodermo es un tipo de tejido que se desarrolla durante la fase embrionaria y se diferencia en el esqueleto muscular, en la sangre y en los vasos sanguíneos, en el bazo, los riñones y algunos otros órganos. Esto explica que la patología afectará, además del cerebro, a órganos tales como los músculos, los nervios y la sangre.

A continuación se analizaron varias muestras de tejido muscular que se obtuvieron durante los años anteriores de médicos de todo el mundo. Parece que la patología observada en el músculo, como debilidad muscular o atrofia muscular, se debe principalmente a la afección del tejido neural.

Nuestro proyecto en curso analizará el tejido cerebral y los detalles de la patología que se producen en el tejido cerebral humano, después de la generosa donación de tejido de 10 pacientes que aceptaron ofrecernos sus órganos. Los resultados están pendientes, pero se presume que estarán disponibles en el primer semestre de 2013. Por lo tanto, los resultados de EMINA de Munich estarán disponibles a la finalización del proyecto EMINA.

**Proyecto de estudio actual sobre la investigación de la NA en Oxford.**

**Dr. Antonio Velayos-Baeza, Centro Wellcome Trust de Genética Humana de la Universidad de Oxford, Reino Unido**



Recientemente he recibido una beca de investigación de Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients para continuar nuestro trabajo, en Oxford, sobre la caracterización funcional de la coreína, la proteína codificada por el gen VPS13A, alterada en los pacientes con corea acantocitosis (ChAc). Esto ha permitido el nombramiento de un nuevo Asistente de Investigación con una dedicación del 50% a este proyecto, Luiz Guidi, a partir de octubre de 2012. Luiz tiene un Master de postgraduación en Neurociencias de la Universidad de Oxford, y ambos hemos asistido recientemente al segundo simposio NA/NBIA en Ede, Países Bajos, una oportunidad perfecta que le permitió a Luiz conocer a muchos de nuestros donantes, colaboradores y los diversos focos de investigación de este campo.

**Dr. Antonio Velayos Baeza, del Centro Wellcome de Genética Humana**

Acabamos de iniciar nuestro trabajo en este proyecto. Llevaremos a cabo una serie de experimentos con el objetivo de completar la caracterización básica de la coreína a nivel celular, y trataremos de encontrar respuestas a algunas preguntas tales como en qué lugar dentro de la célula se encuentra esta proteína, o qué sucede con la coreína cuando se introducen cambios similares a los que se encuentran en los pacientes con ChAc. También tenemos la intención de analizar la supuesta aplicación de algunos anticuerpos para mejorar aún más la prueba de coreína que actualmente se utiliza como elemento clave en el diagnóstico de ChAc.

**Análisis funcional de los canales iónicos en células madre pluripotentes inducidas derivadas de pacientes con corea acantocitosis (ChAc) y neuronas diferenciadas in vitro**

**F. Wegner, N. Stanslowsky, A. Hermann, A. Storch**

El objetivo de este proyecto de investigación es profundizar en los mecanismos patológicos funcionales de la corea acantocitosis (ChAc). Recientemente, hemos establecido un modelo humano in vitro de ChAc por transformación genética de fibroblastos de la piel del paciente que permiten la generación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC). En este proyecto, dos ChAc derivados de pacientes y una línea sana de control iPSC se diferencian en neuronas para estudiar su función del canal iónico y la actividad sináptica.

Para la derivación de las neuronas estriatales medianas espinosas gabaérgicas, que son el objetivo principal de la neurodegeneración en la ChAc, hemos establecido un protocolo de diferenciación eficiente para la iPSC con base en la investigación con células madre embrionarias (Ma et al. 2012, Cell Stem Cell). Las colonias de iPSC se cultivan como cuerpos embrioides en suspensión para inducir la diferenciación. Después de la unión a las placas de

cultivo de células, los cuerpos embrionarios comienzan a formar el tubo neural como rosetas, lo que es un signo de una etapa neuronal precoz. Después de otras diferenciaciones, las agrupaciones progenitoras se separaron en células individuales y se volvieron a sembrar en placas de cultivo. Se agrega ácido valproico para generar progenitores gabaérgicos, seguido de un conjunto de citocinas para producir una gran población de neuronas estriatales gabaérgicas espinosas medias maduras para los análisis funcionales. Vamos a comparar los datos funcionales de las neuronas específicas de la enfermedad y del control saludable con el fin de arrojar luz sobre la fisiopatología funcional y con la esperanza de identificar un posible blanco terapéutico para el tratamiento de la ChAc.

### **Modelo in vitro de corea acantocitosis (ChAc): fibroblastos de pacientes y sus derivados reprogramados como modelos humanos de ChAc**

#### **A. Storch**

El objetivo general de nuestro proyecto en curso es establecer un modelo in vitro de ChAc utilizando células nerviosas y sanguíneas a partir de fibroblastos reprogramados (células madre pluripotentes inducidas [iPS]) de los pacientes que sufren de ChAc. Después de haber establecido una diferenciación general neuronal de las líneas ChAc-iPS, los últimos meses fueron utilizados para desarrollar y optimizar los protocolos de diferenciación para la alta producción de eritrocitos, así como células estriatales nerviosas (neuronas espinosas medias) de ChAc-iPS.

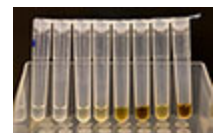
Curiosamente, los eritrocitos de las células iPS de pacientes mostraron espontáneamente una morfología acantocítica. Esto ahora se puede utilizar para investigar los posibles objetivos para mejorar el fenotipo de las células de los eritrocitos.

Todavía no hemos observado un fenotipo en las neuronas derivadas de pacientes. Esto puede tener diferentes explicaciones: nuestro protocolo de diferenciación selecciona neuronas sanas y los posibles fenotipos de enfermedad se pierden debido a la muerte celular antes del análisis. Por otra parte, dado que la ChAc no es una enfermedad evolutiva, podemos tener que envejecer a las neuronas en la lámina para ver la neurodegeneración in vitro. Esto se hará en los próximos meses con diferentes factores de estrés para influir sobre los mecanismos del envejecimiento celular.

De modo que ahora tenemos las células de interés en mano para analizar más a fondo la actividad neuronal, así como también la fisiopatología de los eritrocitos.

---

### **Las pruebas genéticas de los pacientes ChAc: el problema con los análisis de ADN**



Por Ruth Walker y Antonio Velayos

Sabemos que los pacientes con diagnóstico clínico de ChAc, o bien sus familiares, pueden usar servicios comerciales para tener una confirmación molecular del diagnóstico. Durante la última reunión NA/NBIA en Ede (Países Bajos), recibimos un correo electrónico de un hombre cuya hija acababa de ser diagnosticada con posible ChAc. Por circunstancias especiales, varios miembros de la familia pasaron por un examen de ADN realizado por 23andme, y él estaba tratando de averiguar si la información genética que consiguieron fue suficiente para confirmar el diagnóstico de ChAc dado a su hija.



**Ruth Walker**

En este caso particular, la información genética relativa al gen VPS13A no fue resultado de un análisis exhaustivo de la secuencia de ADN, sino del tipo conocido como "genotipo". El genoma humano contiene miles de variaciones que ocurren naturalmente y que no son patógenas, es decir, la secuencia del ADN en posiciones particulares puede ser diferente entre los individuos. El genotipo es el análisis de la secuencia que una persona específica tiene en esas posiciones. Esta información puede ser muy útil, pero no proporciona por sí misma una confirmación molecular de ChAc.

#### **Qué pueden hacer los miembros de la familia al recibir un diagnóstico probable de ChAc**

Le recomendamos a cualquier persona que reciba un diagnóstico (probable) de ChAc, a sus familiares e incluso sus médicos si no son especialistas en el tema, que consulten a un neurólogo con experiencia previa en pacientes que padecen esta enfermedad. El primer paso debe ser siempre comprobar, a partir de la información clínica del paciente y de los síntomas que se presentan, si el diagnóstico de ChAc es probable o no. Si la respuesta es afirmativa, el siguiente paso debe ser un análisis de sangre simple, conocido como "prueba de coreína", que actualmente se ofrece de forma gratuita en Munich, Alemania. (<https://www.euro-hd.net/edit/na/network/docs/na-blood-sampling-instructions.pdf>), y con el apoyo de Advocacy for Neuroacanthocytosis Patients. Este análisis consiste en la detección de coreína en los eritrocitos. Los resultados de tal prueba generalmente se articulan en tres o cuatro categorías:

**a. niveles normales;**

**b. niveles ligeramente reducidos;**

**c. niveles marcadamente reducidos;**

**d. niveles de coreína no detectables.**

Las dos últimas opciones (c, d) se pueden considerar un diagnóstico positivo de padecimiento de ChAc. Las dos primeras opciones (a, b) no son compatibles con un diagnóstico positivo, pero no pueden considerarse una prueba definitiva de un diagnóstico negativo tampoco. Algunas mutaciones

pueden dar lugar a la presencia de coreína no funcional pero detectable. Las pruebas genéticas sólo serán necesarias para la confirmación del diagnóstico cuando se detectan niveles normales o niveles ligeramente reducidos de coreína.

Lógicamente, incluso en el caso de un "diagnóstico confirmado", puede haber situaciones en las que un paciente o sus familiares estén interesados en conocer la o las mutaciones específicas causantes. En este punto es importante señalar que la ChAc es un trastorno recesivo, es decir, las personas afectadas poseen dos copias mutadas del gen (uno recibido del padre y otro de la madre). Por lo tanto, los descendientes de una persona afectada podrían ser portadores (tendrán una copia del gen mutado), pero no se verán afectados. La única opción de estar afectados sería que recibieran otra copia mutada del otro progenitor, una situación muy poco probable, a menos que exista una relación consanguínea entre los padres. En estos casos se debe buscar asesoramiento genético profesional.

### **El contexto más amplio de las pruebas genéticas**

Los avances en la tecnología para la realización de análisis sobre la información genética han sido incesantes en los últimos tiempos, y continuarán siéndolo, probablemente a pasos más agigantados, en el futuro cercano. Esto ha permitido no solamente el progreso de las investigaciones de laboratorio sobre la genética humana y todos los campos relacionados, sino también la posibilidad de que el personal no científico pueda acceder a información sobre sus propios datos genéticos. Esto normalmente se logra mediante el uso de servicios comerciales que realizan el análisis genético en forma personalizada. Ha habido muchas discusiones, tanto en la prensa médica como en los medios de comunicación en general, sobre las repercusiones positivas y negativas de que las personas accedan a su información genética de esta manera.

En el contexto de la Neurocantocitosis (NA), y especialmente de la corea acantocitosis (AhAc), los análisis genéticos de los pacientes afectados o con sospecha de diagnóstico siempre se realizaron con base en las investigaciones y por grupos con experiencia comprobada. Hasta lo que sabemos, el uso de servicios comerciales para los análisis genéticos del gen VPS13A, que presenta alteraciones en ChAc, ha sido muy limitado, y supimos de tan sólo uno de dichos servicios, en Alemania, con un costo de aproximadamente € 3.000 por muestra. Los costos de los análisis ofrecidos por los diferentes servicios comerciales de genética varían y dependen de la dificultad del análisis, así como también de la información que se le devuelve al cliente.

En muchas enfermedades, los cambios genéticos causados son muy conocidos y/o el análisis del gen afectado, desde el punto de vista técnico, no es particularmente exigente. Lamentablemente, esto no se aplica al ChAc, dado que el gen VPS13A tiene una de las estructuras más complejas del genoma humano, con 72 exones (componentes individuales de la molécula final que codificará la proteína). Por otra parte, no existen "zonas calientes" donde ocurran mutaciones, dado que los cambios patogénicos (que llevan a la enfermedad) encontrados hasta el momento se distribuyen, de principio a fin, a lo largo del gen. Por lo tanto, si se utiliza un servicio comercial, es importante que el paciente reciba no solamente la información específica sobre sus datos genéticos, sino también una correcta interpretación de los mismos.