

ARTS DÁ O RECADO

Em constante aprendizado

Houve um tempo em que cada um de nós pensava ser pai de uma criança única, diferente. Criávamos e educávamos nossos filhos seguindo nossos instintos. Aprendíamos com eles, ficávamos felizes com suas conquistas, mas esse também foi um período de dúvidas e preocupações, pois até mesmo os médicos desconheciam aquele conjunto de características tão incomuns. Muitas vezes recebíamos prognósticos pessimistas e diagnósticos imprecisos. E seguíamos, cada um por si, buscando informações onde quer que elas estivessem...

Era inevitável que, mais cedo ou mais tarde, algumas dessas famílias se encontrassem no meio da estrada. E foi o que aconteceu. No lugar das dúvidas e angústias, começamos a ter uma única certeza: não estávamos mais sozinhos. Podíamos compartilhar nossas experiências, nossas expectativas, nossos medos... Nessa época, contamos com uma pessoa especial – a Andrea, uma jovem formanda de fisioterapia que nos ajudou a esclarecer muitas dúvidas a respeito da síndrome. E, aos poucos, esse grupo foi crescendo. Famílias e profissionais juntaram seus esforços para compreender o universo único das nossas crianças.

Esse foi o primeiro passo para a criação da ARTS... No início, concentramos nossos esforços na divulgação da síndrome entre universidades, hospitais, profissionais da área médica, congressos e eventos. Também fizemos contatos com os médicos Rubinstein e Taybi, os primeiros a identificar e a relacionar as características da condição.

Hoje, nosso convívio nos mostra que, apesar de os nossos filhos terem muitas características comuns a todos os portadores da Síndrome de Rubinstein-Taybi, eles igualmente possuem sua individualidade e personalidade próprias, e é assim que devem ser compreendidos e respeitados.

ARTS POR AÍ



Com chá-bingo, ARTS obtém recursos para sua próxima festa de confraternização

Em maio último, a ARTS promoveu seu segundo chá-bingo beneficente com o intuito de incentivar a integração de seus associados e, claro, de arrecadar recursos. O evento, realizado no bairro da Saúde, em São Paulo, teve como idealizadora e anfitriã Nelci Mendes Cano, que coordenou a preparação da festa juntamente com Ivone Alves e a cooperação de outras voluntárias. Na ocasião, foram realizadas várias rodadas de bingo, com prendas oferecidas por associados e amigos da ARTS. O valor arrecadado, já computadas as despesas, totalizou R\$ 738,00. Conforme definido na última assembléia, ocorrida em março, essa quantia será destinada à promoção da festa de confraternização da ARTS, que deverá ocorrer no próximo dia 11 de dezembro e será coordenada pelos associados Marcelo Fernandes e Karla Víctor Locambo. Para obter mais detalhes sobre esse evento, navegue no site da associação (www.artsbrasil.org.br).

Vem aí o I Encontro Nacional de Apoio a Portadores de Doenças Genéticas

Em parceria com a APAE de São Caetano do Sul (SP) e outras associações de portadores de doenças genéticas, a ARTS vai participar do I Encontro Nacional de Apoio a Portadores de Doenças Genéticas, marcado para os dias 5, 6 e 7 de novembro. A iniciativa contará com debates sobre políticas públicas e captação de recursos, além de palestras, uma delas com Mayana Zatz, que falará sobre o futuro da pesquisa genética. A programação completa encontra-se disponível no endereço da ARTS na internet (www.artsbrasil.org.br).

 **CANTINHO CIENTÍFICO**

Um horizonte no laboratório

Pesquisa do Nobel de Medicina em 2000 abre uma imensa porta para a compreensão das deficiências relacionadas com a RTS.

Em um estudo pioneiro realizado em 1995, Petrij et al descobriram que uma mutação no gene responsável pela proteína CREB é o causador da RTS. As disfunções observáveis no indivíduo portador da síndrome dependem de como a mutação do gene CBP – sigla em inglês de *Creb Binding Protein* – ocorre nessa pessoa.

Sabe-se que a ruptura do gene CBP compromete a importante escada da proteína CREB, essencial para o bom funcionamento cognitivo e neuromuscular do ser humano. Portanto, quando há um rompimento, ou eliminação, da CBP, a cadeia de proteínas necessária para o processo cognitivo é quebrada, originando algumas deficiências.

Recentemente, o pesquisador Kandel, ganhador do Prêmio Nobel de Medicina em 2000, e seus colegas constataram que, melhorando a expressão dos genes dependentes da proteína CREB por meio da aplicação de medicamentos já disponíveis, resgata-se um tipo particular de memória em ratos de laboratório modificados geneticamente para terem a RTS. Uma vez que o interesse inicial de Kandel e equipe restringiu-se ao estudo da memória, é possível concluir que, se essa cadeia de proteínas necessária para o processo cognitivo normal for restaurada, a correção de outras deficiências normalmente associadas à RTS também poderá ocorrer.

É claro que tudo isso está em desenvolvimento em laboratório, mas se trata de uma imensa porta que se abre para a compreensão das deficiências relacionadas com a síndrome. Algumas associações e fundações ligadas à RTS no mundo estão tentando viabilizar o prosseguimento de tais pesquisas e, com certeza, a ARTS também acompanhará o andamento dessas discussões.

O texto original do pesquisador Kandel e de seus colegas foi publicado em 24 de junho de 2004 na *Revista Neuron*, vol. 42, 947-959. Na seqüência, o *ARTS News* apresenta uma interpretação desse estudo, feita pela médica americana Robin Kimmel, que gentilmente tornou o extenso trabalho do ganhador do Nobel mais acessível a toda a comunidade RTS.

Acetilação do cromossomo, memória e potencialização em longo prazo (LPT) são deficientes no rato CBP+/-: um modelo para a deficiência cognitiva na Síndrome de Rubinstein-Taybi e seu aperfeiçoamento

O CBP, gene responsável pela RTS, é importante na ligação e na ativação da proteína CREB. Quando ativa, a CREB faz a ligação para seqüências específicas do DNA que ajudam a ativar a transcrição de certos genes, os quais comandam a produção de proteínas com importante função nas células nervosas.

Esse gene também age na modificação bioquímica de proteínas histonas – especificamente na acetilação, ou seja, na adição de um grupo acetil –, que interagem com o DNA e determinam toda a configuração do DNA organizado em cromatina (DNA complexo com proteínas). A acetilação da histona ao longo do DNA define se os genes daquela região podem ser ativados e, então, as proteínas relevantes para o funcionamento das células são produzidas.

Na pesquisa em questão, os autores estudaram camundongos modificados geneticamente para que fossem portadores da RTS. Para tanto, uma cópia do gene CBP foi completamente removida (*CBP null allele heterozygous mutant CBP+/-*), tendo restado apenas uma cópia funcional em cada célula.

Os pesquisadores submeteram o camun-

dongo CBP+/- a uma variedade de testes comportamentais, os quais mostraram níveis normais de atividade, motivação, ansiedade, memória funcional e aprendizado de localização espacial. Entretanto, houve uma redução da memória de longo prazo para o medo e o reconhecimento de objetos. Acredita-se que os déficits observados no animal CBP+/-, especialmente a diminuição da formação da memória de longo prazo, sejam equivalentes às deficiências comportamentais e de aprendizado vistas nos pacientes com RTS.

Kandel e seus colegas, então, estabeleceram a possível base molecular e celular para os déficits de aprendizagem encontrados em tais ratos. Eles utilizaram partes isoladas do hipocampo, região central do cérebro importante para a memória e o aprendizado, para examinar o fluxo dos pulsos elétricos, conhecidos por estarem associados ao armazenamento da memória, e assim compararam o camundongo CBP+/- com um camundongo normal. Vale explicar que a potencialização em longo prazo (LPT) mencionada refere-se às mudanças de longa duração no neurônio, ou seja, na célula nervosa, na transmissão, ou sinalização, de pulsos elétricos e na atividade que contribui para o armazenamento de novas memórias.

A fase posterior do LTP (L-LTP) necessita de novas proteínas, e o CBP pode ser importante para ativar sua produção. Nos ensaios realizados, a fase inicial do LTP foi similar no camundongo CBP+/- e no normal. Entretanto, a posterior (L-LTP) mostrou-se deficiente no animal CBP+/-, o que corresponde ao déficit comportamental que envolve a formação da memória de longo prazo.

O experimento seguinte evidenciou que o déficit L-LTP apresentado no camundongo CBP+/- foi em parte devido a uma menor

ativação de genes pela CREB, em consequência da redução do CBP. Os pesquisadores demonstraram essa associação quando criaram camundongos que produzem uma proteína CREB especial, a VP16-CREB, que não exige a função do CBP para estar ativa. Transformando os camundongos em VP16-CREB, que também são CBP +/-, o defeito pôde ser parcialmente corrigido.

Contornar o papel do CBP na ativação da CREB restaura parcialmente sua função normal; conseqüentemente, é possível que as outras atribuições do gene contribuam para o defeito na formação da memória. Os autores investigaram, então, se a atividade de modificação da histona do CBP teria importância nesse processo. As histonas interagem com o DNA e afetam a estrutura da cromatina. Alguns experimentos, feitos com histonas em partes do cérebro do camundongo CBP +/-, revelaram que, em comparação com o camundongo normal, ocorre redução da acetilação especificamente da histona H2B, o que igualmente foi confirmado por estudos quantitativos.

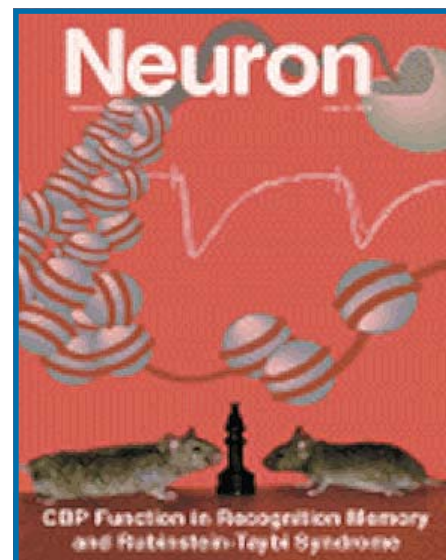
A partir daí, os pesquisadores analisaram se a mudança na histona H2B é relevante para o déficit da memória de longo prazo no camundongo CBP +/- . Uma vez que o CBP tem importância na adição de grupos de acetil, eles tentaram neutralizar a redução do CBP com a utilização de compostos

que bloqueiam a abreviação dos grupos de acetil, os inibidores HDAC (de *histone deacetylase*) – o fato é que o bloqueio da remoção dos grupos de acetil poderá, teoricamente, resultar numa maior acetilação da histona H2B.

Um inibidor HDAC, chamado SAHA, aumentou a L-LTP em partes do cérebro do camundongo CBP +/- . O efeito do SAHA foi testado no déficit comportamental observado no animal CBP +/-, tendo restaurado o nível e a duração da L-LTP a patamares comparáveis aos encontrados no camundongo normal, sem tratamento.

Após a aplicação do SAHA no camundongo CBP +/-, houve um aumento na acetilação da histona H2B em seções do cérebro, juntamente com uma melhora do déficit de memória em um contexto de condicionamento ao medo, que abrange a formação da memória de longo prazo. Esses experimentos indicam que os inibidores HDAC, que estão sendo testados para outras doenças, podem ser uma provável terapia para o tratamento dos portadores da RTS.

A discussão propõe que, por exemplo, a remodelagem da cromatina por meio da acetilação das histonas pelo CBP seja um importante mecanismo subjacente às mudanças de longo prazo nas células que acompanham a formação da memória. A



RTS e outras síndromes neurológicas que afetam a estrutura da cromatina podem causar a doença porque a atividade de alguns genes ainda não identificados necessita de uma acetilação específica da histona, que envolve o funcionamento adequado do CBP para iniciar e manter sua ação.

O SAHA e outros compostos similares têm sido testados em outras condições e podem ser capazes de aliviar alguns sintomas em portadores de RTS. Entretanto, existe a possibilidade de ocorrerem efeitos colaterais inesperados diante da manipulação do CBP e da acetilação da histona no sistema nervoso central.

Tradução: Félix Muñoz


TIRA-DÚVIDAS

Anestesia em portadores da RTS

Num contexto ideal, crianças com RTS que necessitem de anestesia geral para qualquer procedimento médico precisam estar sob os cuidados de um anestesista confortável com a complexidade das vias aéreas desses pacientes. Afinal, eles requerem monitoração adequada devido às anomalias das vias aéreas (Critchley et al, 1995), do esqueleto e do coração, assim como ao risco aumentado de aspiração durante a indução anestésica e na saída da anestesia. A entubação das crianças com RTS, importante no procedimento, dado esse risco de aspiração, pode apresentar uma certa dificuldade em decorrência da posição anteriorizada da laringe (Allanson, 1990) e do fácil colapso da parede laríngea. Há também relatos de arritmias cardíacas com o uso de certas drogas, tais como atropina, neostigmina e succinilcolina (Stirt, 1981, Stirt, 1982).

Fonte: *Rubinstein-Taybi Syndrome Guidelines*, publicado no *American Journal of Medical Genetics*, 119A:101-110 (2003).

 **ARTS COM MUITO ORGULHO**

Ligada na cultura

Desta vez, a psicóloga Libânia Leonel conta para o *ARTS News* um pouco de seu gostoso relacionamento com a neta Ana, uma jovem de 21 anos que entende de ópera e, não é de hoje, deixa a família impressionada com sua habilidade com os recursos tecnológicos.

ARTS News – Você poderia nos contar um pouco como é ser avó da Ana?

Libânia Leonel – Ana é uma neta querida, carinhosa, amorosa, alegre, gentil, muito educada e também bastante convicta do que quer ou não. E é alguém que me ensina muitas coisas, principalmente sobre o amor, a espontaneidade e a pureza, e de quem me orgulho por tudo que está conquistando a cada dia.

ARTS News – Fale-nos um pouco dos aspectos positivos desse relacionamento.

Libânia – Os aspectos positivos do nosso relacionamento são muitos – nós duas gostamos de música, de cantar e de dançar. Quando Ana está assistindo a uma ópera que eu não conheça e pergunto alguma coisa sobre o que vai acontecer, ela me conta, mesmo que sinteticamente, pois sabe o enredo das muitas que possui. Além disso, quando ouve alguma ária casualmente, reconhece de que ópera faz parte. Há oito anos, quando usei o computador pela primeira vez, tendo tido as aulas iniciais com meu neto muito querido, Fábio, foi a Ana quem me ensinou a usar o Paint Brush

para fazer desenhos.

ARTS News – E os aspectos negativos?

Libânia – Para falar a verdade, não consigo me lembrar dos aspectos negativos – afinal, ser avó tem sido bom demais, vivo somente o lado fácil e divertido, sem ter também os deveres e responsabilidades que estão ligados ao papel dos pais. Sinto-me privilegiada por ser avó e ter a Ana e o Fábio como netos.

ARTS News – Quais são as atividades que você e a Ana gostam de fazer juntas?

Libânia – Quando vou à casa de Ana ou quando ela vem me visitar, gostamos de ler

histórias, de cantar, de dançar, de desenhar, de comer pizza, de brincar de forca e de ver os vários álbuns de fotografias, antigas e novas. Gostamos também de nos encontrar na Fnac e tomar um chá com pão de queijo, além de passear entre livros, revistas e CDs.

ARTS News – Que ARTES a Ana já aprendeu junto com você?

Libânia – A Ana pôs legendas em álbuns de fotografias sem que eu percebesse – o melhor foi que as legendas estavam certas, pois minha neta sabia quem eram os fotografados, mesmo em fotos bem antigas.

Quando instalamos o aparelho de DVD e eu ainda não havia aprendido como utilizá-lo direito, foi ela que, num piscar de olhos, colocou o filme ao qual assistimos juntas. Quando está na “casa da avó”, a Ana dorme e acorda na hora que quer. Só que, ao ligar o aparelho de som ou a TV, se é muito cedo ou muito tarde, deixa o som baixinho para não incomodar, nem a mim nem aos vizinhos do apartamento. E já se divertiu ao mexer, bem quietinha, na minha caixa de pinturas para usar batons e sombras.



ARTS • Presidente: Abel Wagner Alves • **Vice-presidente:** Félix Alexandre Silva Muñoz • **Primeira-secretária:** Ivone Aparecida Pires Alves • **Segunda-secretária:** Maria Cristina Battista Cardelli • **Primeira-tesoureira:** Ana Amélia do Nascimento Muñoz • **Segunda-tesoureira:** Fernanda Cristina Marselha Padron Lisboa • **Diretor da Comissão Científica e Consultiva:** Dr. Rubens Wajnsztein • **Conselho Fiscal:** Maria Aparecida Ramalho, Marcelo Fernandes Santos e Mara Júlia Pereira Alves • **Suplentes:** Maria do Carmo Luz dos Santos e Kátia Ferreira dos Reis Silva

ARTS NEWS • Conselho Editorial: Félix Muñoz e Cristina Cardelli • **Edição:** Solange Arruda • **Produção Gráfica:** Solange Mattenhauer Candido • **Colaborador:** Abel Wagner Alves • **Tiragem:** 1.000 exemplares • **Impressão:** Priscaf • **Fotolito:** Lithosystem.



Associação Brasileira dos Familiares e Amigos dos Portadores da Síndrome de Rubinstein-Taybi

Rua Harmonia, 722/81 - Vila Madalena
São Paulo - SP - CEP: 05435-000
Tel.: (11) 5892-3054 / 3819-2536 / 4153-3211
Internet: www.artsbrasil.org.br