

# DEFI NEWS



# DEFFI

*NEWSLETTER VERSÃO INTEGRAL EM PORTUGUÊS E INGLÊS*  
*NEWSLETTER FULL VERSION IN PORTUGUESE AND ENGLISH*

## Bem-vindos à edição de janeiro de 2021 da DEFI NEWS

### Welcome to the January 2021 edition of DEFI NEWS

No final de 2020, continuamos a assistir à publicação de artigos relacionados com a COVID-19 por profissionais do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) ou em colaboração com os mesmos. A sua compilação e consulta pode ser acedida em <https://defi.chporto.pt/v0L/covid-19>.

O final do ano representou a conclusão do ciclo de estudos de doutoramento de dois profissionais do CHUP. Nesta edição, é desvendado um pouco do seu trabalho.

Assinala-se ainda a publicação na revista *Frontiers in Genetics* de um artigo que descreve a primeira família não-consanguínea com heterozigotia composta no gene SNX14, associada a ataxia espinocerebelosa autossómica recessiva. Este trabalho resulta de uma relação de proximidade entre o laboratório e a clínica, que se pretende estimular na instituição.

Por último, anuncia-se a abertura do prazo de candidaturas às bolsas de investigação do CHUP, que têm como objetivo fomentar a investigação intramuros.

Boas leituras!



At the end of 2020, publication of COVID-19 articles by or in collaboration with Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) professionals continues. Their compilation can be accessed at <https://defi.chporto.pt/v0L/covid-19>.

The end of the year represented the completion of doctoral studies of two CHUP professionals. In this edition, some of their work is disclosed.

This edition also highlights an article published in *Frontiers in Genetics* describing the first non-consanguineous family with compound heterozygosity in the SNX14 gene, associated with autosomal recessive spinocerebellous ataxia. This work results from a close cooperation between the laboratory and clinics, fostered by the institution.

Lastly, the deadline for applications to CHUP research grants, which aim to promote intramural research, is announced.

Good readings!



Marisa Neves  
Técnica Superior  
DEFI - Comunicação e  
Publicações Científicas

# DOUTORAMENTOS

## PHDs

### PAPEL DA AVALIAÇÃO CARDIO-IMAGIOLÓGICA EM PATOLOGIAS COM ATINGIMENTO CARDÍACO INDETERMINADO

A presente tese de doutoramento explorou a utilização de imagiologia não-invasiva em quatro contextos de vida real de envolvimento miocárdico indeterminado.

O projeto A focou sobreviventes de paragem cardíaca súbita sem doença coronária ou diagnóstico estabelecido. A ressonância magnética cardiovascular (RMC) clarificou a etiologia da doença em metade dos casos e eventos cardíacos subsequentes associaram-se a determinação do diagnóstico por RMC, realce tardio e frações de ejeção ventriculares. Estes dados indicam que a RMC deveria ser incorporada no estudo destes doentes.

O projeto B consistiu numa grande coorte de adultos jovens sem patologia cardíaca e demonstrou que o consumo de álcool se associou a um aumento de massa e volume telediastólico do ventrículo esquerdo indexados, sugerindo remodelagem cardíaca, embora discreta. O consumo de vinho teve efeitos menos deletérios do que outras bebidas.

O projeto C consistiu em doentes com artrite reumatóide (AR) sem patologia cardíaca conhecida submetidos a rastreio ecocardiográfico, tendo sido detetada disfunção diastólica (DD) em 13% (significativamente superior à população geral) e disfunção sistólica em 4% dos doentes. A idade foi o preditor mais importante de função ventricular. Estes resultados sugerem que o rastreio ecocardiográfico poderá ser considerado em doentes mais idosos com AR, sobretudo se existir tratamento específico para a DD.

Por último, o projeto D consistiu em doentes com miocardiopatia amiloidótica por transtirretina, tendo sido inicialmente realizada uma revisão da literatura sobre as suas abordagens terapêuticas. Avaliou-se de seguida o desempenho da imagiologia por radionuclídeos no diagnóstico desta miocardiopatia. A imagiologia por radionuclídeos apresentou baixa sensibilidade em doentes com Val30Met e início precoce – pelo que provavelmente não deverá ser utilizada para excluir envolvimento cardíaco nestes doentes – e boa sensibilidade para casos de início tardio ou transtirretina selvagem.



Patrícia Rodrigues  
Cardiologista

Patrícia Rodrigues é assistente hospitalar de Cardiologia no Centro Hospitalar Universitário do Porto.

Em novembro de 2020, doutorou-se em Ciências Médicas, no ICBAS, Universidade do Porto, sob orientação do Doutor Roberto Roncon de Albuquerque.

## ROLE OF CARDIAC IMAGING IN THE EVALUATION OF DISEASES WITH UNCLEAR HEART INVOLVEMENT

This PhD thesis explored the role of non-invasive cardiac imaging in four real-world settings of unclear myocardial involvement, corresponding to four different projects.

Project A focused on sudden cardiac arrest survivors without coronary artery disease or an established diagnosis. Cardiovascular magnetic resonance (CMR) clarified disease etiology in half of cases and subsequent cardiac events were associated with diagnosis established by CMR, late gadolinium enhancement, and ventricular ejection fractions. This data shows that CMR should be incorporated in these patients' study.

Project B used a large prospective cohort of young adults without cardiac diseases to assess the effects of alcohol on echocardiographic parameters. Alcohol consumption was associated with an increase in indexed left ventricular mass and end-diastolic volume, suggesting cardiac remodeling, although subtle. Wine consumption was associated with less deleterious findings compared to other beverages.

Project C evaluated an echocardiographic screening strategy in patients with rheumatoid arthritis (RA) without known cardiac disease. Underdiagnosed diastolic dysfunction was reported in 13% of patients (significantly higher than in the general population) and systolic dysfunction in 4%. Age was the most important ventricular function predictor. In view of these results echocardiographic screening may be considered in older RA patients.

Finally, project D concerned transthyretin-related cardiac amyloidosis and started with an updated review of treatment options. Clinical research focused on radionuclide imaging performance in the diagnosis of this cardiomyopathy. Radionuclide imaging showed low sensitivity in early-onset Val30Met patients – and probably should not be used to rule out cardiac involvement in these patients – and good sensitivity in late-onset and wild-type cases.



Patrícia Rodrigues is an attending physician of Cardiology at Centro Hospitalar Universitário do Porto. In November 2020, she concluded her PhD in Medical Sciences at ICBAS, University of Porto, under supervision of Professor Roberto Roncon de Albuquerque.

## SPARE ROOF TECHNIQUE BIOMECHANICAL DEMONSTRATION AND ITS USEFUL PURPOSE IN SEPTORHINOPLASTY

### Qual a deformidade mais frequente no nariz caucasiano?

A característica dismórfica mais relevante no nariz caucasiano é a chamada “bossa”. Durante vários anos, a técnica standard mais utilizada na rinoplastia de redução foi a *component dorsal reduction*, mas apresentava alguns resultados pouco satisfatórios. Neste contexto, surgiu a ideia de desenvolver uma técnica que permitisse preservar estruturas importantes, como as cartilagens alares superiores, surgindo em 2014 no CHUP a *spare roof technique* (SRT). Esta técnica permite obter um dorso uniformemente liso e estruturalmente estável, demonstrado através de cálculos de engenharia e dos resultados alcançados.

A SRT tem tido resultados acima das expectativas no plano clínico, em cadáver e no laboratório. O trabalho laboratorial tem sido efetuado com o grupo de estudo de Engenharia da Universidade do Minho, liderado pelo Prof. Doutor Nuno Dourado. Foram já realizadas as primeiras 500 rinoplastias com SRT e a técnica foi capa da edição de dezembro de 2019 da revista Norte Americana *The Laryngoscope*.

### Qual o principal objetivo do seu estudo e qual a sua aplicabilidade na prática clínica?

O objetivo do estudo foi conceber uma técnica mais precisa, eficaz e rápida e menos agressiva. Após inúmeros ensaios em cadáver e iterações de engenharia de estruturas, foi possível desenvolver uma técnica que está hoje difundida por todo o mundo.

A septorinoplastia é uma das cirurgias mais procuradas na nossa especialidade e o desenvolvimento desta técnica teve um profundo impacto no resultado morfofuncional superior dos doentes operados, com menor dispêndio de tempo e custos para a instituição hospitalar.

A técnica e o nome da instituição têm sido divulgados por todo o mundo como pioneiros nesta nova forma de preservação de estruturas através de um ato cirúrgico com tanto impacto na vida funcional e social do doente.



Miguel Gonçalves Ferreira  
Otorrinolaringologista

Miguel Gonçalves Ferreira é assistente hospitalar graduado de Otorrinolaringologia no Centro Hospitalar Universitário do Porto. Doutorou-se em Ciências Médicas, no ICBAS, Universidade do Porto, em setembro de 2020, sob orientação do Doutor José Manuel Amarante, da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

## **SPARE ROOF TECHNIQUE BIOMECHANICAL DEMONSTRATION AND ITS USEFUL PURPOSE IN SEPTORHINOPLASTY**

### **What is the most frequent deformity of the Caucasian nose?**

The most relevant dysmorphic feature in the Caucasian nose is the so-called “dorsal hump”. For several years, the most frequently used standard technique in reduction rhinoplasty was dorsal component reduction, but it presented unsatisfactory results. In this context, the idea arose to develop a technique preserving important structures, such as the upper lateral cartilages, resulting in the development of the spare roof technique (SRT) in CHUP in 2014.

This technique allows to obtain a uniformly smooth and structurally stable nose dorsum, demonstrated through engineering calculations and achieved outcomes.

SRT has achieved results above expectations in the clinics, cadaver, and laboratory. Lab studies have been directed by the Engineering study group of the University of Minho, led by Prof. Nuno Dourado.

The first 500 rhinoplasties using SRT have already been performed and the technique was the cover of the December 2019 edition of the North American magazine *The Laryngoscope*.

### **What is the main objective of your study and what is its applicability in clinical practice?**

The aim of this study was to design a more precise, effective, and fast and less aggressive technique. After several trials in cadaver and structure engineering iterations, it was possible to develop a technique that is now widespread worldwide.

Septorhinoplasty is one of the most sought-after surgeries in our specialty and the development of this technique had a profound impact on the superior morphofunctional outcome of operated patients, with less time and cost expenditure for the institution.

The technique and the name of the institution have been disseminated worldwide as pioneers in this new method of structure preservation through a surgical act with such an impact on patients' functional and social life.

Miguel Gonçalves Ferreira is a graduate attending physician of Otorhinolaryngology at Centro Hospitalar Universitário Porto. He concluded his PhD in Medical Sciences at ICBAS, University of Porto, in September 2020, under supervision of Professor José Manuel Amarante at the Faculty of Medicine of the University of Porto.

# ARTIGOS

## Articles

### **TWO COMPOUND HETEROZYGOUS VARIANTS IN SNX14 CAUSE STEREOTYPIES AND DYSTONIA IN AUTOSOMAL RECESSIVE SPINOCEREBELLAR ATAXIA 20**

As recentes tecnologias de sequenciação massiva paralela, ou de nova geração, como são vulgarmente denominadas, têm vindo a contribuir decisivamente para a investigação genética de doenças raras. Este facto é ainda mais notório em patologias com grande heterogeneidade fenotípica e genotípica, como as associadas ao défice intelectual (DI), no qual já foram identificados mais de 1300 genes. No entanto, mesmo após a sequenciação do exoma, mais utilizado em contexto de diagnóstico, cerca de 60% dos casos com DI permanecem sem diagnóstico. Para reduzir este número, é indispensável uma interpretação criteriosa dos resultados e o envolvimento de uma equipa multidisciplinar de profissionais especializados.

A publicação na revista *Frontiers in Genetics* (doi:[10.3389/fgene.2020.01038](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.01038)) descreve a primeira família não consanguínea com heterozigotia composta no gene SNX14, associado a ataxia espinocerebelosa autossómica recessiva. A sequenciação do exoma revelou uma variante patogénica de origem materna nesse gene que, fruto da excelente caracterização fenotípica efetuada pelos clínicos do CHUP, foi alvo de investigação molecular detalhada. Após uma cascata de diferentes metodologias, foi identificado um segundo defeito no mesmo gene: um rearranjo genómico complexo, de origem paterna, que inclui duas deleções, uma inversão e uma inserção.

Este trabalho revela uma limitação desta tecnologia e reforça a importância de uma relação de proximidade entre o laboratório e os clínicos. Este estudo vai de encontro à filosofia da investigação de translação, com o propósito de melhorar o diagnóstico, prognóstico, tratamento e prevenção da doença.



Nuno Maia  
Técnico de Análises  
Clínicas e Saúde Pública

Nuno Maia é técnico de Análises Clínicas e Saúde Pública no Centro de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães do CHUP desde 2007 e integra o grupo de investigação de Clinical and Experimental Human Genomics da Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica do ICBAS. É, ainda, aluno de doutoramento em Ciências Biomédicas no ICBAS, propondo-se a estudar as causas moleculares do défice intelectual, numa parceria com a Universidade de Radboud, em Nijmegen, Holanda.

## TWO COMPOUND HETEROZYGOUS VARIANTS IN SNX14 CAUSE STEREOTYPIES AND DYSTONIA IN AUTOSOMAL RECESSIVE SPINOCEREBELLAR ATAXIA 20

Nuno Maia is a biomedical scientist at Centro de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães of CHUP since 2007 and a researcher at the Clinical and Experimental Human Genomics research group of Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica of ICBAS. He is also a PhD student in Biomedical Sciences at ICBAS, with a thesis that aims to study the molecular causes of intellectual disability, in partnership with the University of Radboud in Nijmegen, Netherlands.

Recent massive parallel sequencing technologies, or next-generation sequencing, as commonly named, have decisively contributed to the genetic study of rare diseases. This becomes more evident in the case of disorders with large phenotypic and genotypic heterogeneity, such as those associated with intellectual disability (ID), in which more than 1300 associated genes have been identified. However, even after exome sequencing, commonly used in diagnostics, about 60% of ID cases remain undiagnosed. To reduce this number, careful result interpretation and engagement of a multidisciplinary specialized and dedicated team are crucial. The manuscript published at *Frontiers in Genetics* (doi:[10.3389/fgene.2020.01038](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.01038)) describes the first non-consanguineous family affected with two compound heterozygous variants in SNX14 gene, associated with autosomal recessive spinocerebellar ataxia and previously only described in consanguineous families. Exome sequencing revealed a maternally inherited pathogenic variant in this gene, and the excellent phenotypic characterization performed by CHUP clinicians enabled its detailed molecular study.

After a series of different methodologies, a second defect was identified in the same gene: a paternally inherited complex genomic rearrangement including two deletions, one inversion, and one insertion. This work highlights a limitation of this technology and reinforces the importance of a close collaboration between laboratory staff and clinicians. This study is in line with translational research efforts, which aim to improve disease diagnosis, prognosis, treatment, and prevention.

# NOTÍCIAS

## NEWS

### Candidaturas a Bolsas de investigação do CHUP 2021

O DEFI anuncia a abertura de candidaturas às Bolsas de Investigação do Centro Hospitalar Universitário do Porto 2021 | **Candidatura até 31 de março de 2021**

**Mais informações em:** <https://defi.chporto.pt/noticia/bolsas-de-investigacao-do-centro-hospitalar-universitario-do-porto-2021>

### CHUP Research Scholarship Applications 2021

DEFI announces the opening of applications for Research Scholarship at the Centro Hospitalar Universitário do Porto | **Submissions until March 31, 2021**

**Further information:** <https://defi.chporto.pt/noticia/bolsas-de-investigacao-do-centro-hospitalar-universitario-do-porto-2021>

### NEWSLETTER DE INVESTIGAÇÃO / RESEARCH NEWSLETTER

### SERVIÇO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA/ CLINICAL RESEARCH DEPARTMENT

**COORDENAÇÃO DA NEWSLETTER / NEWSLETTER COORDINATION:** José Manuel Pereira

**REGISTOS CIENTÍFICOS/ SCIENTIFIC RECORDS:** Andrea Buschbeck e Marisa Neves

**CONTEÚDO E DESIGN / DESIGN AND CONTENT:** Marisa Neves

**REVISÃO / EDITING:** Joana Cavaco Silva

### DEFI

**DIRETORA / DIRECTOR:** Luísa Lobato

**ADMINISTRADORA HOSPITALAR / ADMINISTRATION AND SENIOR FINANCIAL MANAGEMENT:** Paula Guimarães

**ENFERMEIRO SUPERVISOR / NURSING SUPERVISOR:** António Manuel Silva

**Visite o nosso website / Visit our website:** <http://defi.chporto.pt/>