

Este Boletín es distribuido por la Red del Registro Ampliado de DIAN (DIAN EXR), Washington University School of Medicine, Departamento de Neurología



Boletín del Registro Ampliado de DIAN

Volúmen 5, Edición 4, 2023

Contactáctenos

Si tiene alguna idea para una historia o tiene preguntas acerca de la información contenida en este boletín, por favor contacte a las editoras.

Jamie Bartzel
bartzel@wustl.edu

 **Washington**
University in St. Louis
SCHOOL OF MEDICINE

2023: Un año trascendental

Llegar a la última página del calendario conduce inevitablemente a la reflexión. En medio del ajetreo de los cierres de fin de año, celebraciones y fechas límite, es importante detenerse un momento y recordar lo que se ha logrado en 2023.

El ensayo DIAN-TU-001 de prevención secundaria continúa registrando participantes ubicados en diez países. Se anticipa que más países comenzarán a registrarse en este ensayo en 2024. Dado que los datos brindados por los participantes del estudio proveerán información vital referente a la progresión de la enfermedad y los efectos del tratamiento, nos emociona ver que el número de participantes registrados continúa aumentando.

La fase de extensión sin ocultación del ensayo DIAN-TU-001 de gantenerumab cerró a medida que los datos fueron analizados según el plan de análisis estadístico de DIAN-TU-001 fase OLE. Los participantes de este estudio tendrán la oportunidad de registrarse en el ensayo de DIAN-TU de eliminación de amiloide (ART, por sus siglas en inglés), en el cual se seguirá el tratamiento y el estudio de los efectos de la eliminación de placas de amiloide con los participantes de la fase OLE. (Ver página 3 para los detalles completos de ART).

(continúa en la página 2)

2023: Un año trascendental (continúa)

Los hallazgos de OLE indican que la eliminación de placas de amiloide por un promedio de 8 años antes de la aparición de síntomas podría disminuir en un 50 % el riesgo de conversión a demencia sintomática y la tasa de progresión de demencia. Estudios en curso de esta cohorte única seguirán brindando evidencia sobre la posibilidad de prevenir la demencia mediante los tratamientos de eliminación de amiloides.

Se anticipa que el ensayo de prevención primaria DIAN-TU-002 que fue pausado en diciembre de 2022 se reinicie en 2024. A medida que se finalizan los detalles antes de la reapertura de los registros, nos entusiasma comenzar a investigar sobre la intervención temprana contra la acumulación de amiloide. El equipo de DIAN-TU ha trabajado incansablemente durante el 2023 para traer el ensayo de prevención primaria a este punto e identificar participantes elegibles para que se puedan registrar de manera eficiente una vez que el protocolo esté finalizado.

El ritmo de aprobación de drogas se está acelerando. A la noticia sobre la aprobación de Leqembi por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) le siguió en julio de 2023 el anuncio de que una droga parecida, donanemab, también puede tener cierto efecto en ralentizar el progreso de la enfermedad de Alzheimer, y se espera la aprobación de la FDA. Aunque no existe cura, estos tratamientos pueden brindar a los pacientes un tiempo valioso mientras avanzan las investigaciones y se perfeccionan las drogas que actualmente están en desarrollo.

La participación y espíritu de comunidad de las familias en riesgo de DIAD sigue siendo una prioridad, con el Registro Ampliado (EXR) que creció en 66 nuevos individuos en riesgo confirmados de 33 familias diferentes en 2023. El EXR continúa identificando individuos calificados para su programa de testeo y asesoramiento genético exploratorio y referidos para ensayos, a la vez que divulga importantes anuncios y oportunidades relacionados con investigaciones. El estudio observacional DIAN-TU y DIAN también llevó a cabo dos conferencias familiares regionales en 2023, reuniendo a familiares e investigadores en un espacio de diálogo y apoyo necesario.

El estudio observacional DIAN envió su cuarta renovación de beca en septiembre de 2023. Los valiosos datos recolectados en el estudio observacional aportan información no solo a investigadores de DIAN-TU y sus proyectos, sino también a investigadores externos que estudian otras poblaciones e intervenciones de Alzheimer, y de esta manera incrementa el entendimiento global de esta enfermedad. (Los investigadores pueden solicitar acceso a los datos en <https://dian.wustl.edu/nuestra-investigacion/para-los-investigadores/dian-observational-study-investigator-resources/?lang=es-xm>.)

Este breve resumen de complejos logros y metas debe considerarse en su contexto: la investigación DIAN-TU ha brindado a las familias con DIAD la primera oportunidad de participar en ensayos clínicos relacionados con la enfermedad de Alzheimer. Los hallazgos que benefician a las familias con DIAD también podrían beneficiar a millones de personas con Alzheimer esporádico (de inicio tardío). A medida que los ensayos DIAN evalúan una población con una rara enfermedad, se aborda una prioridad de salud pública global.

Nada de esto es posible sin el arduo trabajo de mucha gente. Detrás de cada anuncio de un nuevo hallazgo o droga, hay un equipo de investigadores, técnicos, coordinadores, administradores y personal de apoyo, cuyos nombres a menudo no se mencionan pero cuyas contribuciones son invaluable. Más importante aún son los participantes que comparten su tiempo y energía yendo a los sitios donde se hacen los estudios y recibiendo medicación experimental. Los nombres de estas personas no aparecen en comunicados de prensa, ni sus rostros aparecen en portadas de revistas. Pero sin ellos, *no habría investigación*. A medida que nos acercamos al 2024, llevamos con nosotros la gratitud por los participantes y un permanente sentido de propósito. Por aquellos con la enfermedad de Alzheimer, por sus seres queridos, por las generaciones futuras, seguimos trabajando.

Ensayo Knight Family DIAN-TU de eliminación de amiloide (ART)

El siguiente fragmento es una actualización del anuncio del 18 de agosto de 2023 por la unidad de ensayos de la enfermedad de Alzheimer hereditaria de Knight Family acerca de la fase de extensión sin ocultación del ensayo DIAN-TU -001 (OLE) [[Clinicaltrials.gov #NCT01760005](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01760005)].

El 18 de agosto de 2023, el ensayo Knight Family DIAN-TU anunció la discontinuación de DIAN-TU-001 fase OLE con base en los hallazgos de un análisis de eficacia temporal y el estado del programa de la droga. Basados en los hallazgos del análisis temporal de que eliminar las placas de amiloides puede ser beneficioso, y reconociendo el compromiso de nuestros participantes y sus familias, la Knight Family DIAN-TU se complace en anunciar nuestros planes de lanzamiento del ensayo DIAN-TU de eliminación de amiloide para facilitar el tratamiento continuo de los participantes de DIAN-TU-001 fase OLE y abordar preguntas acerca de los efectos de la eliminación de placas de amiloides hasta niveles normales en el proceso de la enfermedad.

“La Knight Family DIAN-TU está encantada de continuar tratando a estos participantes que han estado en ensayos durante una década para determinar los efectos a largo plazo de la eliminación de placas de amiloide en la prevención de la enfermedad de Alzheimer”, indicó el Dr. Randall J. Bateman, director de la DIAN-TU. “Los hallazgos indican grandes efectos beneficiosos en la biología, y la meta actual es confirmar si la eliminación de placas de amiloide puede retrasar o prevenir el inicio de la pérdida de memoria y la demencia en estos individuos únicos que, de otro modo, están destinados a la demencia”.

La DIAN-TU ha recibido fondos de la Asociación de Alzheimer y la Fundación GHR para comenzar el ensayo DIAN-TU de eliminación de amiloide. DIAN-TU planea implementar un tratamiento con una terapia de eliminación de amiloide. Esperamos iniciar el estudio en 2024.

Agradecemos a los participantes de la DIAN-TU y a sus familiares por su compromiso y paciencia mientras finalizamos los detalles de este estudio. También agradecemos a la Asociación de Alzheimer y a la Fundación GHR por proveer los fondos que permitirán realizar el ensayo DIAN-TU de eliminación de amiloide.

Randall J. Bateman, MD
Director de DIAN-TU

Alireza Atri, MD, PhD
Líder de proyecto de DIAN-TU-001 fase OLE, DIAN-TU

Resiliencia cognitiva en la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) continúa siendo el principal contribuidor a la demencia y se presenta como una prioridad global. En medio de la búsqueda constante de terapias que modifiquen la enfermedad, un enfoque igualmente vital dentro de la investigación de EA está diferenciando factores ambientales y genéticos que pueden proteger, retrasar la edad de inicio, o ralentizar su progresión. La combinación de múltiples factores que conducen a la capacidad del cerebro de mantener una cognición normal y una mayor resistencia a los efectos de la patología de la EA se denominan colectivamente reserva cognitiva.

Más importante aún, la reserva cognitiva no es estática, sino un concepto dinámico y fluido que se desarrolla durante la vida a través de experiencias, educación, e involucrándose en actividades mentalmente estimulantes, como aprender cosas nuevas, mantenerse socialmente activo y desafiar al cerebro con rompecabezas o juegos. Estos factores pueden contribuir a una red neuronal más rica y más adaptable y potencialmente retrasar la aparición de un deterioro cognitivo notable en la presencia la patología del Alzheimer. En otras palabras, se hipotetiza que los individuos con mayor reserva cognitiva pueden ser más resilientes a los desafíos cognitivos que presenta la EA.

Varios estudios han explorado el efecto de los factores de reserva cognitiva en la EA esporádica (enfermedad de Alzheimer con aparición tardía y sin causas genéticas definitivas). No obstante, aún no se ha estudiado en las familias DIAD. En DIAD, así como en la EA esporádica de aparición tardía, hay diferencias en la edad de aparición de los síntomas y la experiencia de síntomas clínicos, incluso dentro de la misma mutación y con los mismos familiares. Por ejemplo, las familias que tienen una mutación idéntica pueden mostrar una diferencia de 5-10 años en la edad de aparición de síntomas. Estudios previos en DIAN han mostrado que la mutación familiar sola no logra explicar una proporción significativa de las diferencias observadas en síntomas clínicos y podrían surgir de otros factores (e.g., exposoma, meiótico, epigenético).

Nuevas iniciativas en el estudio observacional DIAN explorarán la relación entre la reserva cognitiva, el desempeño cognitivo y la enfermedad de Alzheimer mediante la combinación de la genómica, la epigenética e información acerca de factores de estilos de vida para explorar con mayor precisión qué contribuye a las diferencias en edad de aparición. Se invita a los participantes de DIAN a completar cuestionarios de estilos de vida. Los tópicos de estas encuestas incluyen sueño, actividad física, dieta y educación, entre otras opciones de estilos de vida y circunstancias. (Estos cuestionarios están disponibles en la app MyDIAN de teléfono o tablet, y los individuos en familias con mutaciones DIAD pueden contactar a dianexr@wustl.edu para obtener acceso o ayuda para encontrar las encuestas).

Aunque los factores de reserva cognitiva solos no podrían prevenir completamente la enfermedad de Alzheimer en personas portadoras de la mutación, esta nueva iniciativa podría revelar cómo los factores como educación, estatus socioeconómico, actividad física, sueño, etc. estimulan la reserva cognitiva en portadores de la mutación DIAD y si dichos factores modifican la resiliencia a la neuropatología, retrasan la edad de aparición de síntomas y previenen el deterioro cognitivo longitudinal.

Jorge Llibre Guerra, MD, asistente del director médico

Renovación del estudio observacional DIAN

El estudio observacional DIAN (DIAN Obs) envió recientemente una solicitud de renovación competitiva para cinco años más de financiamiento (de 2024 a 2029). Los líderes, investigadores y personal del centro de coordinación de DIAN están emocionados por la siguiente fase del estudio y muchos se preguntan qué sigue para DIAN Obs. En una era donde nuevos ensayos de drogas para la enfermedad de Alzheimer (EA) están registrando participantes y algunas terapias han recibido aprobación reciente de la FDA, ¿qué nuevas contribuciones puede proveer DIAN Obs al campo científico y dónde puede tener el mayor impacto el trabajo con nuestras familias DIAD? Esta pregunta es importante, mientras buscamos ampliar el alcance de DIAN Obs expandiendo los datos disponibles a las comunidades científicas y médicas para apoyar las oportunidades de nuevos descubrimientos sobre la EA.

Los participantes de DIAN y sus familias son cruciales para muchos de los recientes avances logrados en investigación de la EA, incluido el desarrollo de pruebas de biomarcadores sanguíneos y líquido cefalorraquídeo que ya han recibido o podrían recibir pronto la aprobación de la FDA para usarlos en la clínica y que son mediciones importantes para el diseño de ensayos clínicos. Además, debido a que los médicos y científicos aún no comprenden todos los procesos biológicos que ocurren durante años en aquellos susceptibles a desarrollar EA, que incluyen el impacto del sistema inmune y los factores ambientales en la enfermedad, DIAN Obs continúa brindando datos valiosos de los participantes para estudiar estos factores.

Nuevos ensayos clínicos se diseñan para probar la seguridad y efectividad de nuevas terapias y a menudo se limitan en incluir investigaciones sobre el desarrollo de teorías o recolección de datos adicionales o tejido no relacionado con los resultados primarios y secundarios. Algunos participantes y sus familias no logran participar en el ensayo debido a requerimientos o cargas, tales como no querer conocer el estatus de su mutación personal, ser incapaces de comprometer su tiempo para infusiones o inyecciones y seguimientos, o preocupaciones por riesgos potenciales a la seguridad. Por todas estas razones, el DIAN Obs se mantiene como un importante contribuidor a la investigación en EA.

Alisha Daniels, MD, directora ejecutiva de DIAN Obs
Laura Courtney, gerente de investigación clínica



En imágenes: Investigadores participan en una sesión de preguntas y respuestas durante el Encuentro Latinoamericano de Investigadores realizado en Ciudad de México, México, en marzo de 2023.

Encuesta del Registro Ampliado

¿Cree usted que el Boletín del EXR es un recurso valioso? ¿Qué tipos de artículos desearía ver más (o menos)? Por favor, comparta su opinión con nosotros en una breve encuesta (5-10 minutos).

Complete su encuesta en https://redcap.link/exr_survey_2023_es.

Evento de Youngtimers sobre salud cerebral

Jueves, 8 de febrero, 2024, 2:00-3:00 pm CST (GMT-6)

Se invita a los individuos en riesgo de DIAD y sus familiares de apoyo a unirse a Youngtimers para un taller sobre una pregunta muy común: “¿Qué puedo hacer para prevenir o retrasar la aparición de síntomas” RSVP en <https://www.eventbrite.com/e/lifestyle-interventions-for-brain-health-qa-with-dr-rudy-tanzi-tickets-770412563717?>

Recursos de video para las familias

La Dra. Bonnie Hennig-Trestman comparte formas prácticas de **hablar con los niños** acerca de la DIAD de una manera apropiada para su edad. Mire su presentación en https://www.youtube.com/watch?v=bQi5_mac2UE.

El Dr. Brian Carpenter comparte consideraciones para **planear la finalización de la vida**, ofreciendo consejos para compartir sus deseos con sus seres queridos y sobrellevar conversaciones difíciles. Para acceder a su presentación, visite <https://knightadrc.wustl.edu/center-events/3rd-thursdays/>, seleccione “16 de octubre, 2023: Ponerse en primer lugar mientras planea su último capítulo,” y envíe su información de contacto.

Publicaciones recientes de la DIAN

Etiology of White Matter Hyperintensities in Autosomal Dominant and Sporadic Alzheimer Disease

<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2810315>

Longitudinal clinical, cognitive and biomarker profiles in dominantly inherited versus sporadic early-onset Alzheimer's disease

<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad280>

T1 and FLAIR signal intensities are related to tau pathology in dominantly inherited Alzheimer disease

<https://doi.org/10.1002/hbm.26514>

Alzheimer's polygenic risk scores are associated with cognitive phenotypes in Down syndrome

<https://doi.org/10.1002/alz.13506>

Higher systolic blood pressure in early-mid adulthood is associated with poorer cognitive performance in those with a dominantly inherited Alzheimer's disease mutation but not in non-carriers. Results from the DIAN study

<https://doi.org/10.1002/alz.13082>

Los datos de DIAN están siendo publicados cada vez más en reportes científicos para permitir que los investigadores del mundo entero aprendan de nuestro progreso y avanzar el entendimiento científico de la enfermedad de Alzheimer. Es debido a esto que existe un pequeño pero posible riesgo de que un participante de DIAN leyendo o escuchando de un reporte científico pueda adivinar, correcta o incorrectamente, información acerca de sí mismo. Esto incluye adivinar el estado de su mutación o la de un miembro de su familia. Nosotros en DIAN tomamos todos los pasos necesarios para minimizar el riesgo, incluyendo, asegurarnos de que todos los datos en artículos de publicación, encuentros científicos, coberturas de prensa, etc., carezcan de información que pueda identificar a cualquier participante, pero es posible que incluso esos datos des-identificados puedan revelar un patrón de síntoma o una relación con otros desordenes médicos que puedan sugerir que una persona particular tenga una mutación positiva. Pueden evitar leer estos artículos académicos o escuchar presentaciones relacionados al estudio de DIAN para disminuir el riesgo.

Alzheimer en las Noticias

How do toxic proteins accumulate in Alzheimer's and other diseases?

<https://medicine.wustl.edu/news/how-do-toxic-proteins-accumulate-in-alzheimers-and-other-diseases/>

Can We Prevent Alzheimer's? Scientists Say New Tests and Treatments are "a Game Changer"

<https://www.newsweek.com/2023/10/20/can-we-prevent-alzheimers-scientists-say-new-tests-treatments-are-game-changer-1832957.html>

Scientists Find Brain Cholesterol Link to Alzheimer's-Like Damage

<https://www.newsweek.com/cholesterol-alzheimers-brain-cells-tau-proteins-1846021>

Researchers return to Alzheimer's vaccines, buoyed by recent drug success

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/researchers-return-alzheimers-vaccines-buoyed-by-recent-drug-success-2023-11-20/>

A type of belly fat may be linked to increased risk of developing Alzheimer's

<https://www.nbcnews.com/health/health-news/type-belly-fat-linked-alzheimers-risk-research-finds-rcna125204>

2023 en revisión: Conferencias de EA

Conferencia internacional sobre enfermedad de Alzheimer y Parkinson 2023

Gotemburgo, Suecia: 28 de marzo al 1 de abril, 2023

<https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/international-conference-alzheimers-and-parkinsons-diseases-2023>

Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer (AAIC)

Ámsterdam, Países Bajos y en línea: 16-20 de julio 2023

<https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/alzheimers-association-international-conference-aaic-2023>

Simposio sobre los lípidos en las enfermedades cerebrales

Leiden, Países Bajos: 13-15 de septiembre, 2023

<https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/2nd-symposium-lipids-brain-diseases>

Ensayos clínicos sobre enfermedad de Alzheimer (CTAD, por sus siglas en inglés)

Boston, Massachusetts, Estados Unidos: 24-27 de octubre, 2023

<https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/clinical-trials-alzheimers-disease-ctad-2023-16th>

Conferencia Regional de Familia DIAD: ¡Reserve la fecha!

Se llevará a cabo una conferencia regional para familias DIAD que viven en los Estados Unidos y Canadá el 27 de julio de 2024, junto con la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer (AAIC) en Filadelfia, Pensilvania, EE. UU. Si pertenece a una familia con riesgo de DIAD, ¡esté atento a su correo electrónico para anuncios futuros!

¡Felices fiestas de parte de DIAN!



En la foto: Personal del Registro Ampliado de DIAN y del Estudio Observacional de DIAN se reúnen para un almuerzo festivo en St. Louis, Missouri, en diciembre de 2023

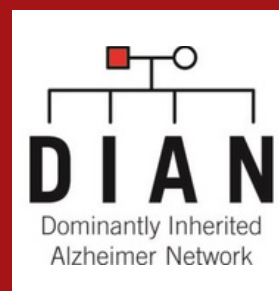
Apoya Nuestro Trabajo

Nuestra investigación es posible gracias a un gran número de contribuyentes, entre los cuales hay generosos donantes privados individuales. Las donaciones de cualquier monto nos ayudan a seguir estudiando, tratando y previniendo la enfermedad de Alzheimer. Si desea acompañarnos en esta labor por medio de una donación monetaria, visite <https://dian.wustl.edu/donacion/?lang=es-xm>.

También puede difundir la información sobre nuestra investigación compartiendo este link con otros e invitándolos a contribuir. Le invitamos a enviar este boletín a un amigo o a compartir nuestro link de donaciones en sus redes sociales. Ya sea mediante donaciones directas o divulgando la información de nuestro trabajo, estamos muy agradecidos por todas las maneras en que nos apoya y retribuye.

¡Le deseamos un saludable y feliz 2024! De parte de todo el equipo del Registro Ampliado, gracias por seguir con nosotros. Esperamos con emoción el año por venir.

La página de web de DIAN es un gran lugar para aprender más sobre nuestra investigación y encontrar información adicional. Por favor visite la página de “Noticias” (“News”) en <https://dian.wustl.edu/news/?lang=es-xm> para artículos relacionados con DIAN y la enfermedad de Alzheimer. Los familiares comparten sus historias en “Las Voces de la Familia” (“Family Voices”) en <https://dian.wustl.edu/para-las-familias/voces-de-familia/?lang=es-xm>. Si está interesado en oportunidades de investigación, por favor contáctese con DIAN Expanded Registry en dianexr@wustl.edu. Si no es parte del registro y le gustaría serlo, por favor visite <https://dian.wustl.edu/nuestra-investigacion/registro-ampliado-de-dian/?lang=es-xm> para inscribirse.



El Registro Ampliado de DIAN (DIAN Expanded Registry) es apoyado por Alzheimer's Association, GHR Foundation, una organización anónima, donantes privados, el Consorcio Farmacéutico de DIAN-TU (DIAN-TU Pharma Consortium), Socios de la Industria de DIAN-TU, y el National Institute on Aging of the National Institutes of Health bajo los Números de Adjudicación U01AG042791, R01AG046179, R01/R56 AG053267, U01AG059798, and R01AG068319. El contenido es responsabilidad única de los autores y no representan necesariamente los puntos de vista oficiales del National Institutes of Health.