



Boletín del Registro Ampliado de DIAN

Volume 4, Issue 1, 2022

CONTACT US

If you have an idea for a story or have questions about the information in this newsletter, please contact the editors.

Jennifer Petranek
j.petranek@wustl.edu

Ellen Ziegemeier
eziegem@wustl.edu

Estimados Participantes del Registro Ampliado de la DIAN,

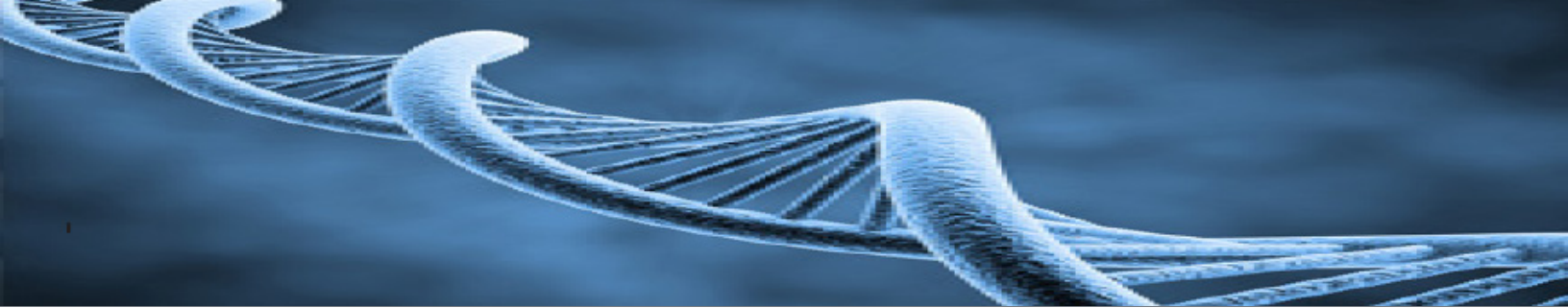
El equinoccio es un momento para el cambio y la renovación y es un momento tan bueno como cualquier otro para presentarme como uno de los miembros más nuevos del equipo de liderazgo de la DIAN-TU. Me llamo Charlene Supnet-Bell, PhD, y me incorporé a DIAN-TU en julio de 2021. Me desempeño como directora ejecutiva asociada, y apoyo a los líderes del equipo para garantizar la ejecución de las metas del estudio. Mi formación de grado y posdoctorado se centró en la enfermedad de Alzheimer, y en mi cargo anterior, me desempeñé como subdirectora de investigación para el Centro de Cognición y Memoria en UT Southwestern Medical Center en Dallas, TX. Me siento increíblemente afortunada de trabajar junto con investigadores, médicos y especialistas de DIAN tan trabajadores e implacablemente dedicados. También estoy agradecida por la oportunidad de estar al servicio de nuestro resiliente, altamente comprometido e inspirador grupo de participantes y familias del estudio DIAN.

He disfrutado de conocer a los miembros del equipo durante los últimos meses. ¿Se ha preguntado alguna vez sobre las personalidades y los rostros detrás de la DIAN? En un esfuerzo por conocer nuestros nuevos y actuales miembros del equipo DIAN-TU mejor, los estaremos presentando en futuros boletines en un nuevo segmento llamado "Conozca al equipo".

Junto con la renovación, el equinoccio señala entusiasmo por nuevos comienzos. Tal es nuestro entusiasmo por anunciar el lanzamiento de la plataforma de estudio de la siguiente fase de prevención secundaria DIAN, el ensayo Tau Next Generation (Tau NexGen), y el primer componente farmacológico abierto a la inscripción desde 2018. Los equipos de DIAN-TU han estado trabajando diligentemente con socios de farmacéuticas, agencias reguladoras y patrocinadores en los últimos años para poder despegar con este ensayo. Paralelamente, los participantes han participado continua y pacientemente en actividades con el EXR y el Cognitive Run-In (CRI).

Originalmente, la prueba Tau NexGen se centró en enfocarse en los enredos de tau, aspecto importante de la patología de la enfermedad de Alzheimer íntimamente ligada al deterioro cognitivo. Ensayos recientes de medicamentos para reducir el amiloide, incluyendo en DIAN-TU-001 solanezumab y gantenerumab, han demostrado que apuntar el amiloide puede reducir los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer. En respuesta a estos datos, el equipo modificó el primer componente de Tau NexGen para incluir [una terapia experimental](#) con amiloide, lo que lo convierte en el primer ensayo en la historia en probar una combinación de medicamentos que se dirigen tanto a tau como a amiloide en la población DIAD. Creemos que la prevención de las placas de amiloide y los enredos de tau al mismo tiempo proporcionará la mejor oportunidad de desacelerar o





prevenir exitosamente los síntomas clínicos y cognitivos de la enfermedad. Nos complace poder ofrecer la oportunidad de participar en este ensayo consecuente para DIAD y la enfermedad de Alzheimer en general.

Este componente del ensayo evaluará dos fármacos en investigación desarrollados por la empresa farmacéutica Eisai Co., Ltd.: E2814, un anticuerpo monoclonal que se dirige a la propagación de tau en el cerebro, y lecanemab, un anticuerpo monoclonal que se dirige a formas patógenas de amiloide. Todos los participantes recibirán lecanemab y serán aleatorizados a E2814 o placebo. El ensayo Tau NexGen se abrió a la inscripción a fines de 2021 en los EE. UU. y actualmente está inscribiendo activamente a participantes del estudio Cognitive Run-In y nuevas referencias. Los sitios en otros países están listos para abrir en los próximos 8-10 meses.

El equinoccio también señala cambios. Por ello, se produce un cambio importante en los criterios de inscripción en el componente farmacológico de Tau NexGen. En ensayos anteriores de DIAN-TU, las personas en riesgo de DIAD no tenían que conocer su estado genético para participar. Sin embargo, debido a que todos los participantes recibirán el fármaco activo en este componente de Tau NexGen, es requisito que todos los participantes conozcan su estado genético y tengan una mutación DIAD elegible para poder participar. Como se trata de un ajuste significativo en los criterios esperados para la participación, hemos incluido un memorando detallado en este boletín (ver más abajo) que explica con más detalle la justificación del cambio. Este cambio de conocer su estado genético no se aplica al estudio de Prevención Primaria. Como siempre, no dude en comunicarse con el equipo si tiene alguna pregunta o inquietud.

El cambio es inevitable y puede ser un desafío. Nuestra esperanza es que el ensayo Tau NexGen marque el comienzo de un cambio significativo en el avance del tratamiento y la prevención DIAD, que nos da la esperanza de un nuevo comienzo y un futuro sin enfermedad de Alzheimer.

MEMORÁNDUM

FECHA: 10 de diciembre de 2021

PARA: Personas elegibles para la investigación DIAN y DIAN-TU

DE: Randall Bateman, MD, director de DIAN-TU y Eric McDade, DO, director asociado de DIAN-TU

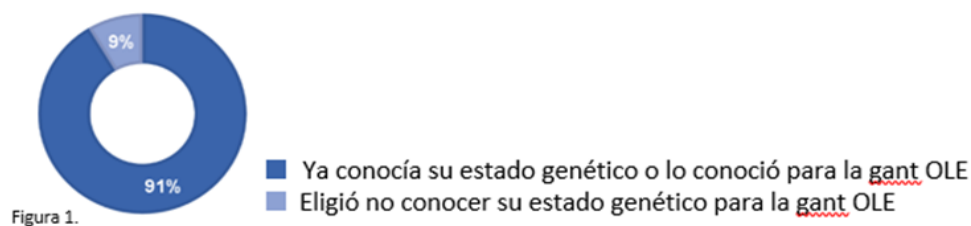
ASUNTO: Nuevos criterios de elegibilidad para la participación en Tau NexGen E2814; requisito para que los participantes conozcan su estado genético antes de la inscripción

El nuevo ensayo clínico Tau NexGen E2814 planificado para DIAN-TU se lanzará en la mayoría de los centros en 2022. Este nuevo diseño de ensayo ofrecerá acceso a fármacos en fase de investigación que se dirigen tanto al amiloide como a la proteína tau a las personas que tienen una mutación predominantemente heredada de la enfermedad de Alzheimer (dominantly inherited Alzheimer's disease, DIAD). Todos los participantes recibirán el fármaco anti-amiloide y también serán aleatorizados al fármaco anti-tau o al placebo. El objetivo principal de este ensayo es determinar si estos fármacos pueden retrasar o prevenir la formación de ovillos neurofibrilares de tau y limitar la progresión de la enfermedad. En ensayos previos DIAN-TU, las personas en riesgo de DIAD no tenían que conocer su estado genético para participar en el ensayo. Sin embargo, debido a que todos los participantes recibirán el fármaco activo, este ensayo Tau NexGen requiere que los participantes conozcan su estado genético y tengan una mutación para participar. DIAN-TU puede ayudar a coordinar el asesoramiento y las pruebas genéticas clínicas y cubrirá el costo de estos servicios. Tenga en cuenta que el ensayo de prevención primaria, el ensayo de observación DIAN y posiblemente otros ensayos, aún no requieren que los participantes conozcan su estado genético.

Los investigadores de DIAN-TU reconocen las dificultades que afrontan los familiares al averiguar su estado genético, y han trabajado arduamente en el pasado para preservar la capacidad de participar en ensayos sin realizar pruebas. Sin embargo, después de la deliberación cuidadosa y el análisis de múltiples factores relacionados con el nuevo ensayo, ya no podemos ofrecer esta opción para el grupo de fármaco de Tau NexGen E2814. Debido a que la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) ha aprobado un tratamiento anti-amiloide, consideramos que el tratamiento anti-amiloide debe estar disponible en este ensayo. También

predecimos que los tratamientos óptimos en el futuro pueden requerir tanto fármacos amiloides como tau. Por estos motivos, hemos agregado un tratamiento antiamiloide al ensayo, además del fármaco anti-tau/placebo. A continuación se presenta un resumen de las consideraciones involucradas al tomar la decisión de que únicamente los portadores de mutaciones sean elegibles para el ensayo Tau NexGen E2814:

- Las conversaciones previas con familiares e investigadores principales (IP) de los centros del estudio sobre el requerimiento de pruebas genéticas y asesoramiento genético han indicado que existe la disposición a considerar el conocimiento del estado genético si hay acceso a un fármaco activo (consulte la información de la encuesta a continuación). El ensayo Tau NexGen E2814 proporciona a todos los participantes un fármaco antiamiloide activo (lecanemab) en combinación con un anti-tau o placebo.
- Debido a que hay dos fármacos diferentes administrados de forma simultánea, cada uno con su propia programación y aumento de visitas, evaluaciones y exámenes por imágenes, hay un incremento de las actividades del estudio o de la “carga” del estudio, tanto para los participantes como para el personal del estudio. Dada la mayor complejidad del ensayo tanto para el participante como para el personal del centro, se determinó que la inscripción de participantes con estado de mutación negativo ya no era factible o éticamente aconsejable.
- Los comités de ética (CE) y las Juntas de Revisión Institucionales (Institutional Review Boards, IRB), que aprueban y supervisan los ensayos clínicos, han desafiado los diseños que utilizan voluntarios sanos (para nuestros estudios, esto significa que los participantes tengan un estado de mutación negativo) indicando que la carga de participación (frecuencia de las visitas, punciones lumbares, radiación) es demasiado alta si el participante no está en riesgo (es decir, no es portador de una mutación). En estos casos, es posible que dichos estudios no reciban la aprobación para llevar a cabo la investigación. DIAN-TU busca garantizar que los ensayos continúen siendo aprobados y estén disponibles para la comunidad con DIAD.
- A las personas inscritas en el ensayo clínico DIAN-TU, que analiza los tratamientos antiamiloides con solanezumab y gantenerumab, se les ofreció participar en la extensión sin ocultación de gantenerumab (gantenerumab Open Label Extension, gant OLE), que requería el conocimiento del estado genético, ya que se garantizó que todas las personas inscritas recibirían tratamiento activo con gantenerumab. Noventa y un por ciento (91 %) de los participantes ya conocían su estado o eligieron conocer su estado para participar en a OLE, mientras que el 9 % se negó a conocer su estado (Figura 1). Estos hallazgos indican que la mayoría de



- Los resultados de una encuesta enviada a los participantes del Registro Ampliado DIAN en julio de 2021 también proporcionaron información a los investigadores sobre el efecto de requerir que se conociera el estado genético antes de la participación en el ensayo. Los hallazgos se resumen en el siguiente gráfico circular (Figura 2). El sesenta y nueve por ciento (69 %) de los encuestados ya conocían su estado genético. De aquellos que respondieron la encuesta y no conocían su estado genético, el 21 % indicó que estaría dispuesto a conocer su estado genético si se garantiza que recibirá un fármaco antiamiloide activo además de anti-tau o placebo durante la participación en el ensayo, mientras que el 10 % dijo que no lo haría. En resumen, el 90 % de los encuestados conocen o estarían dispuestos a conocer el estado de su mutación para el ensayo.

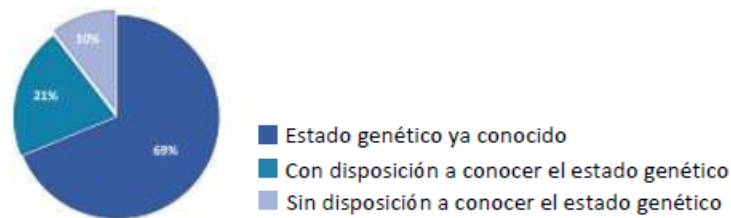


Figura 2. Conocimiento sobre el estado de la mutación entre los participantes de la encuesta (n = 92).

El Registro Ampliado DIAN (DIAN Expanded Registry, DIAN EXR) ha recibido varias comunicaciones de familiares y participantes del ensayo sobre este cambio. Comprendemos la importancia de este cambio en los criterios de elegibilidad para algunos participantes con DIAD y esperamos que este memorándum ayude a aclarar por qué se tomó esta decisión. Para obtener más información, consulte el comunicado de prensa publicado en el sitio web de DIAN y el seminario web de la familia DIAD del 20 de noviembre de 2021.

Si usted es un participante actual en la preinclusión cognitiva (Cognitive Run-In, CRI) y no conoce su estado genético (y no está seguro de si está listo para averiguar su estado genético) o si aún no está involucrado, pero está interesado en obtener más información, puede tomar alguna de las siguientes medidas:

- 1) Registrarse en el DIAN EXR en <https://dian.wustl.edu/?lang=es-xm> para comunicarse con el DIAN EXR (si aún no está registrado).
- 2) Considerar la opción de recibir múltiples sesiones de asesoramiento de apoyo con un terapeuta profesional local para que lo ayude a decidir si conocer su estado genético es adecuado para usted en este momento.
- 3) Analizar el ensayo Tau NexGen con el investigador principal de su centro.
- 4) Revisar el formulario de consentimiento para el ensayo Tau NexGen para conocer los riesgos/beneficios de la participación.
- 5) Programar una sesión inicial de asesoramiento genético para obtener información relevante sobre los riesgos y el conocimiento del estado genético (Nota: Se recomienda obtener un seguro de vida y atención a largo plazo antes de comunicarse con un asesor genético).

Comuníquese con su coordinador del estudio o con el DIAN EXR en dianexr@wustl.edu para obtener más información.

Ensayo Clínico DIAN-TU-002: Prevención Primaria

Como lo [anunciáramos anteriormente](#), DIAN-TU está lanzando un ensayo clínico llamado “Prevención Primaria” para familiares de entre 11 a 25 años menores que la edad en que su padre/madre notó por primera vez síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Este nuevo ensayo investigará si el gantenerumab — un anticuerpo en investigación para la enfermedad de Alzheimer desarrollado por Roche y Genentech, un miembro del Grupo Roche — puede despejar una proteína clave del Alzheimer llamada beta amiloide, y retrasar o detener la enfermedad. Muchos científicos sospechan que la enfermedad se origina del acumulación de placas de amiloide en el cerebro que empiezan a desarrollarse hasta dos décadas antes que comiencen los síntomas de demencia.

“Evidencia abrumadora sugiere que la forma más efectiva de retrasar o detener la beta amiloidea es prevenir que se acumule en primer lugar, pero la mayoría de las drogas dirigidas a esta proteína fueron probadas en personas que ya tienen por lo menos algunas señales de la enfermedad, tales como pérdida de memoria —cuando la enfermedad ya está tan avanzada que reduciendo el amiloide solamente es probable que no la detenga” dijo Eric McDade, DO, un profesor adjunto de neurología y el investigador principal del ensayo. “Estaremos reclutando participantes tan jóvenes como de 18 años. En muchos aspectos, este ensayo será una evaluación necesaria para comprobar la hipótesis del amiloide, la que ha tenido gran influencia en la investigación sobre Alzheimer y desarrollo de fármacos en los últimos 30 años”.

Actualmente, los familiares elegibles pueden inscribirse en el período del Cognitive-Run-In (CRI) del ensayo de Prevención Primaria, en el que se recopilan datos vitales antes de agregarlos al componente farmacológico. Se anticipa que el gantenerumab (o el placebo) comenzará en las sedes de los Estados Unidos comenzando en septiembre del 2022, y en las sedes del resto del mundo en 2023. Es importante mencionar que los participantes que se registren en el ensayo de Prevención Primaria NO deberá conocer su estado genético para participar. Para más información sobre como registrarse en el ensayo de Prevención Primaria, por favor envíe un email a DIAN Expanded Registry a dianexr@wustl.edu.

¡Conferencia de las Familias DIAD 2022 (re)UNIDAS!

¡Quítele el polvo a esas maletas y prepares para el sol! El Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit (DIAN-TU) y el Alzheimer’s Association se complacen en anunciar que la conferencia 2022 DIAD Family Conference para familiares impactados por la enfermedad de Alzheimer predominantemente heredada (DIAD). Muchas gracias al Alzheimer’s Association y al National Institute on Aging (NIA) por su apoyo para el DIAD Family Conference.

La conferencia se llevará a cabo el sábado 30 de julio en San Diego, CA, USA. La conferencia de este año ofrecerá a los asistentes información, apoyo y oportunidades de compartir percepciones mutuamente y con investigadores en el área, compañías farmacéuticas, agencias gubernamentales de financiamiento y reguladores. Si usted no puede asistir a la reunión en persona, por favor sepa que estaremos transmitiendo opciones de las sesiones matutinas. Se le enviará información sobre cómo accede a las opciones virtuales por email a quienes estén registrados en DIAN EXR y quienes estén registrados en la conferencia.

La conferencia DIAD Family Conference es para familiares que tienen la mutación DIAD, aquellos que tienen el riesgo de tener la mutación y familiares y amigos que apoyan a individuos que tienen el riesgo. La inscripción ya está abierta, e información sobre cómo inscribirse se ha compartido con quienes están registrados en EXR y participantes de los ensayos DIAN/DIAN-TU. La inscripción se cerrará cuando se haya completado el cupo, pero se mantendrá una lista de espera y los familiares serán notificados cuando haya cupos disponibles. Para cualquier pregunta acerca de la conferencia Family Conference, por favor contacte a Jennifer Petranek o Ellen Ziegemeier en DIAD-FC@email.wustl.edu.

Para ver presentaciones de conferencias pasadas, por favor visite: <https://dian.wustl.edu/for-families/family-conferences/>

¡Estamos entusiasmados de verlos en San Diego!



Alzheimer en las Noticias

¿Los fármacos, pueden prevenir el Alzheimer?

Estos ensayos tienen como objetivo averiguarlo

<https://www.nature.com/articles/d41586-022-00651-0>

Análisis de sangre para el Alzheimer altamente preciso, ensayo internacional

<https://source.wustl.edu/2022/02/blood-test-for-alzheimers-highly-accurate-in-large-international-study/>

Primer Sujeto Inscrito en Fase II/III del Estudio de Eisai Anti-MTBR Tau Anticuerpo E2814 F para la Enfermedad de Alzheimer de Herencia Dominante, Dominantly Inherited Alzheimer's Disease (DIAD), llevado a cabo por DIAN-TU

<https://www.eisai.com/news/2022/news202205.html>

Nuevo ensayo de prevención del Alzheimer para gente joven

<https://medicine.wustl.edu/news/new-alzheimers-prevention-trial-in-young-people/>

Una estrategia nueva reduce el daño del Alzheimer y desordenes relacionados en el cerebro, en ratones

<https://medicine.wustl.edu/news/new-strategy-reduces-brain-damage-in-alzheimers-and-related-disorders-in-mice/>

Daño temprano en la enfermedad temprana de Alzheimer identificado a través de un acercamiento de resonancia magnética (MRI) novedoso

<https://medicine.wustl.edu/news/damage-early-in-alzheimers-disease-idd-via-novel-mri-approach/>

¿Mejorar el sueño, reduce los signos de enfermedad de Alzheimer's temprana?

<https://medicine.wustl.edu/news/does-improving-sleep-reduce-signs-of-early-alzheimers-disease/>

Un paisaje de una enfermedad neurodegenerativa de mutaciones raras en Colombia debido a efectos de fundador

<https://genomemedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13073-022-01035-9.pdf>

Publicaciones Recientes DIAN

Publicaciones TREM2 Soluble en CSF y sus asociaciones con otros biomarcadores y cognición en la enfermedad de Alzheimer de dominancia autosomal: un estudio observacional longitudinal

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442222000278?via%3Dihub>

Identificación de la ración péptida de A β 37/42 en CSF como un biomarcador mejorado para A β para la enfermedad de Alzheimer

<https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12646>

Circular RNA detection identifies circPSEN1 alterations in brain specific to autosomal dominant Alzheimer's disease

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8895634/>

Asociación de BDNF Val66Met Con Tau Hyperphosphorylation y la Cognición en la Enfermedad de Alzheimer de Herencia Dominante

<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2788271>

Heterogeneidad de variante dependiente en carga de amiloide β en enfermedad de Alzheimer autosomal dominante: análisis transversal y longitudinal de un estudio observacional

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442221003756?via%3Dihub>

Amyloid PET: Relaciones con Medidas 18F-Flortaucipir Tau PET

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8805772/>



¿Contienen los datos DIA piezas preciosas? Un estudio de caso relacionado con la enfermedad del Alzheimer

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8741752/>

Tensor de Difusión MRI Conectividad Estructural; y Carga Amiloide PET en Enfermedad Autosomal Dominante Preclínica de Alzheimer: El Grupo DIAN

https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2021210383?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=crpub%20%20pubmed

Distintos ritmos de deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer autosomal dominante y de comienzo tardío

<https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12505>

El sueño y el desempeño cognitivo longitudinal en la enfermedad de Alzheimer preclínica y de sintomatología temprana

<https://academic.oup.com/brain/article/144/9/2852/6401973?login=true>

Comparando la carga de la placa de amiloide- β con antemortem PiB PET en la enfermedad de Alzheimer autosomal dominante y de comienzo tardío

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00401-021-02342-y>

Envejecimiento de funcionalidad del cerebro acelerado en enfermedad filial pre-clínica

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8429427/>

Modelado cinético espacialmente constreñido con tejidos de doble referencias mejoran 18 F-flortaucipir PET en estudios de enfermedad de Alzheimer

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8371062/>

Relaciones entre β -amyloid y tau en una población anciana: Un modelo acelerado de fracaso de tiempo.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8499700/>

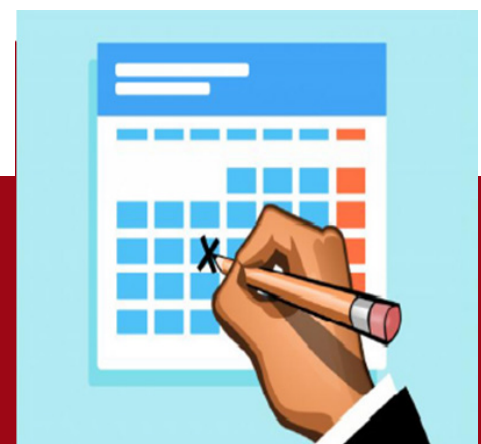
DIAN-TU ARGENTINA Una gran historia humana de un pequeño grupo de personas

<https://revistascientificas.cuc.edu.co/JACN/article/view/3805/3774>

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.

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/> 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/for-families/family-voices/>. 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/?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.



¡Reserve el día!

Seminario online del DIAD Family (en inglés, versión en español próximamente)

SABADO, MAYO 14, 2022

4:00 - 6:00 PM CDT (22:00 – 00:00 BST)

Temas destacados: Actualización Ensayo DIAN-TU