

Um boletim distribuído pelo Registro Expandido da Rede Alzheimer Herdada Dominantemente (DIAN EXR), Faculdade de Medicina da Universidade de Washington, Departamento de Neurologia



# Boletim de notícias DIAN EXR

Volume 5, Edição 4, 2023

## Contate o Editor

Se você tiver uma ideia para um artigo ou tiver dúvidas sobre as informações deste boletim, entre em contato com o editor.

Jamie Bartzel  
[bartzel@wustl.edu](mailto:bartzel@wustl.edu)

 **Washington**  
University in St. Louis  

---

SCHOOL OF MEDICINE

## 2023: Um ano marcante

Chegar à última página do calendário provoca inevitavelmente uma série de reflexões. Em meio à correria dos encerramentos, das comemorações e dos prazos de fim de ano, é importante fazer uma pausa e lembrar o que foi realizado em 2023.

O ensaio DIAN-TU-001 de Prevenção Secundária continua recebendo inscrições de participantes, em seus centros localizados em dez países. A previsão é que mais países comecem a se envolver nesse ensaio em 2024. Como os dados fornecidos pelos participantes do ensaio fornecerão informações vitais sobre a progressão da doença e os efeitos do tratamento, é muito animador ver que o número de indivíduos inscritos continua a aumentar.

O Estudo Aberto de Extensão (OLE) DIAN-TU-001 para o Gantenerumabe foi encerrado, pois os dados foram analisados de acordo com o Plano de Análise Estatística do OLE DIAN-TU-001. Os participantes desse ensaio terão a oportunidade de se inscrever no Ensaio de Remoção de Amiloide (ART) da DIAN-TU, que dará continuidade ao tratamento e estudará melhor os efeitos da remoção de placas amiloides com participantes do OLE. (Consulte a página 3 para obter detalhes completos sobre o ART).

*(continua na página 2)*

## 2023: Um ano marcante (continuação)

Os resultados do ensaio OLE indicam que a remoção de placas amiloides por um período médio de 8 anos antes do início dos sintomas pode proporcionar uma redução de 50% no risco de conversão para demência sintomática e na taxa de progressão da demência. Os ensaios em andamento dessa coorte única continuarão a fornecer evidências sobre a capacidade de prevenir a demência com tratamentos de remoção de amiloide.

O ensaio DIAN-TU-002 de Prevenção Primária, interrompido em dezembro de 2022, deve ser relançado em 2024. Enquanto os detalhes são finalizados antes da reabertura das inscrições, ansiamos por iniciar a pesquisa sobre a intervenção precoce contra o acúmulo de amiloide. A equipe da DIAN-TU trabalhou incansavelmente durante todo o ano de 2023 com o objetivo de fazer com que o ensaio de Prevenção Primária chegasse a este ponto e fosse possível identificar os participantes elegíveis para que possam se inscrever adequadamente assim que o protocolo for finalizado.

O ritmo das aprovações de medicamentos está se acelerando. A notícia da aprovação do Leqembi pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos foi seguida, em julho de 2023, pelo anúncio de que o medicamento similar donanemabe também pode ter um efeito na desaceleração do avanço da doença de Alzheimer e aguarda a aprovação da FDA. Embora não sejam curas, esses tratamentos podem proporcionar aos pacientes um ganho de tempo inestimável à medida que as pesquisas avançam e os medicamentos atualmente em desenvolvimento são aperfeiçoados.

Ações de sensibilização e integração entre as famílias em risco de desenvolver DIAD continuam sendo uma prioridade, com o Registro Expandido (EXR) abarcando outros 66 indivíduos em risco de 33 famílias diferentes que foram recentemente confirmados em 2023. O EXR continua a identificar indivíduos aptos para o programa de Aconselhamento e Testes Genéticos Exploratórios e para o encaminhamento para ensaios, além de divulgar anúncios e oportunidades importantes referentes à pesquisa. A DIAN-TU e o Ensaio Observacional da DIAN também organizaram duas Conferências Familiares regionais em 2023, reunindo familiares e pesquisadores para o imprescindível suporte e diálogo.

O Ensaio Observacional da DIAN encaminhou sua quarta renovação de financiamento em setembro de 2023. Os valiosos dados coletados pelo Ensaio Observacional informam não apenas os pesquisadores da DIAN-TU e seus projetos, mas também os pesquisadores externos que estudam outras populações afetadas e outras abordagens da doença de Alzheimer, promovendo a compreensão global da doença. (Pesquisadores podem solicitar acesso aos dados em <https://dian.wustl.edu/nossa-pesquisa/para-pesquisadores/dian-observational-study-investigator-resources/?lang=pt-br>.)

Este breve resumo de realizações e metas complexas deve ser visto de forma contextualizada: a pesquisa da DIAN-TU permitiu que as famílias com DIAD tivessem a primeira oportunidade de participar de ensaios clínicos sobre a doença de Alzheimer. As descobertas que beneficiam as famílias com DIAD provavelmente beneficiarão milhões de pessoas com Alzheimer esporádico (de início tardio). Embora os ensaios da DIAN avaliem um grupo de pessoas com uma doença rara, eles atendem a uma prioridade crucial para a saúde pública global.

Nada disso é possível sem o trabalho árduo de inúmeras pessoas. Por trás de cada anúncio de uma nova descoberta ou medicamento, há uma multidão de pesquisadores, técnicos, coordenadores, administradores e pessoal de apoio, cujos nomes muitas vezes não são mencionados, mas cujas contribuições são essenciais. Ainda mais importantes são os participantes que compartilham seu tempo e energia ao visitarem os locais de ensaio e receberem medicamentos experimentais. Os nomes dessas pessoas não aparecem em comunicados à imprensa, nem seus rostos estampam capas de revistas. No entanto, sem eles, *não haveria pesquisa*. À medida que avançamos em direção a 2024, levamos conosco a gratidão por esses participantes junto com uma inabalável determinação. Para as pessoas com a doença de Alzheimer, para seus entes queridos, para as gerações futuras - nós seguimos em frente.

## Ensaio sobre Remoção de Amiloide (ART) da DIAN-TU da Família Knight

O comunicado abaixo é uma atualização do anúncio feito em 18 de agosto de 2023 pela Unidade de Ensaio da Rede de Alzheimer Predominantemente Hereditário da Família Knight (DIAN-TU) em relação ao Estudo Aberto de Extensão (OLE) DIAN-TU-001 [[Clinicaltrials.gov #NCT01760005](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01760005)].

Em 18 de agosto de 2023, a DIAN-TU da Família Knight anunciou a descontinuação do DIAN-TU-001 OLE com base nos resultados de uma avaliação preliminar de eficácia e no estágio do programa farmacológico. Com base nos resultados da avaliação preliminar de que a remoção das placas amiloides pode ser benéfica e reconhecendo o compromisso de nossos participantes e de suas famílias, a DIAN-TU da Família Knight tem o prazer de anunciar nossos planos de lançar o Ensaio de Remoção de Amiloide da DIAN-TU para possibilitar a continuação do tratamento dos participantes do OLE DIAN-TU-001 e abordar questões relativas aos efeitos que a remoção das placas amiloides até níveis normais tem sobre a evolução da doença.

"A DIAN-TU da Família Knight tem o privilégio de manter o tratamento desses participantes que estão em testes há uma década para determinar os efeitos de longo prazo da remoção da placa amiloide na prevenção da doença de Alzheimer", disse o Dr. Randall J. Bateman, diretor da DIAN-TU. "As descobertas indicam grandes efeitos benéficos sobre a biologia, e o objetivo agora é confirmar se a remoção das placas amiloides pode retardar ou evitar o início da perda de memória e da demência nesses indivíduos específicos que, de outra forma, estariam destinados à demência."

A DIAN-TU recebeu financiamento da Alzheimer's Association e da GHR Foundation para lançar o Ensaio da DIAN-TU sobre Remoção de Amiloide. A DIAN-TU planeja implementar o tratamento com uma terapia de remoção de amiloide. Esperamos lançar o ensaio em 2024.

Agradecemos aos participantes da DIAN-TU e a suas famílias por seu compromisso e paciência enquanto finalizamos os detalhes deste estudo. Agradecemos também à Alzheimer's Association e à GHR Foundation por financiarem o Ensaio da DIAN-TU sobre Remoção de Amiloide.

Randall J. Bateman, MD  
Diretor da DIAN-TU

Alireza Atri, MD, PhD  
Líder do Setor da DIAN-TU dedicado ao Projeto OLE DIAN-TU-001

# Resiliência Cognitiva na Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é a principal responsável pela demência, o que a torna uma prioridade global. Em meio à busca contínua por terapias que modifiquem a doença, um foco igualmente vital na pesquisa sobre a DA é detectar fatores ambientais e genéticos que possam oferecer proteção contra a doença, retardar a idade de seu início ou retardar sua evolução. A combinação de vários fatores que contribuem para a capacidade do cérebro de manter a cognição normal e resistir de forma mais eficaz aos efeitos da patologia da DA é designada de forma conjunta como reserva cognitiva.

Mais importante ainda, a reserva cognitiva não é estática, mas um conceito dinâmico e fluido que se desenvolve ao longo da vida por meio de experiências, educação e envolvimento em atividades mentalmente estimulantes, como aprender coisas novas, manter-se socialmente ativo e desafiar o cérebro com quebra-cabeças ou jogos. Esses fatores podem contribuir para uma rede neural mais rica e adaptável, possivelmente retardando o início do declínio cognitivo perceptível na presença da patologia de Alzheimer. Em outras palavras, a hipótese é que indivíduos com alta reserva cognitiva podem ser mais resistentes aos problemas cognitivos decorrentes da DA.

Vários estudos exploraram o efeito dos fatores de reserva cognitiva na DA esporádica (doença de Alzheimer com início em idade mais avançada e sem uma causa genética definida). No entanto, isso ainda não foi estudado nas famílias com DIAD. Na DIAD, semelhante à DA esporádica de início tardio, há diferenças na idade de início dos sintomas e na manifestação dos sintomas clínicos, mesmo dentro da mesma mutação e dos mesmos membros da família. Por exemplo, famílias portadoras de uma mutação idêntica podem apresentar uma diferença de 5 a 10 anos na idade de início dos sintomas. Estudos anteriores na DIAN demonstraram que a mutação familiar por si só não explica uma parcela significativa das diferenças observadas nos sintomas clínicos e pode ser decorrente de outros fatores (por exemplo, o expossoma, fatores metabólicos ou epigenéticos).

Novas iniciativas no Estudo Observacional da DIAN explorarão a relação entre reserva cognitiva, desempenho cognitivo e doença de Alzheimer, combinando genômica, epigenética e informações sobre fatores de estilo de vida para explorar com mais precisão os fatores que contribuem para as diferenças na idade de início dos sintomas. Os participantes da DIAN são convidados a preencher questionários sobre estilo de vida. Os tópicos dessas pesquisas incluem sono, atividade física, dieta e educação, entre outras escolhas e circunstâncias de estilo de vida. (Esses questionários estão disponíveis no aplicativo para smartphone/tablet MyDIAN, e os indivíduos de famílias com mutações da DIAD podem entrar em contato via [dianexr@wustl.edu](mailto:dianexr@wustl.edu) para obter acesso ou ajuda para localizar os questionários).

Embora seja improvável que os fatores de reserva cognitiva por si só previnam totalmente a doença de Alzheimer em portadores de mutação, essa nova iniciativa pode revelar como fatores como educação, status socioeconômico, atividade física, sono, etc. aumentam a reserva cognitiva em portadores de mutação da DIAD, determinando se esses fatores modificam a resistência à neuropatologia, retardam a idade de início dos sintomas e previnem o declínio cognitivo longitudinal.

# Renovação do Estudo Observacional da DIAN

O Estudo Observacional da DIAN (DIAN Obs) apresentou recentemente uma candidatura competitiva para a renovação por mais cinco anos de financiamento (de 2024 a 2029). A direção da DIAN, os pesquisadores e toda a equipe do Centro de Coordenação estão entusiasmados com a próxima fase do estudo, levando muitos a perguntar o que está por vir para o DIAN Obs. Em uma época em que novos testes de medicamentos para a Doença de Alzheimer (DA) estão sendo registrados e novas terapias receberam recentemente a aprovação da FDA, quais novas contribuições o DIAN Obs pode oferecer ao campo científico e onde podemos fazer com que tenha maior impacto a força do trabalho conjunto com nossas famílias com DIAD? Essa pergunta é importante, pois procuramos ampliar o escopo do DIAN Obs, expandindo os dados disponíveis para as comunidades científicas e médicas para, em última análise, apoiar oportunidades de novas descobertas sobre a DA.

Os participantes e as famílias da DIAN são fundamentais para muitos avanços recentes que estão ocorrendo na pesquisa sobre a DA, incluindo o desenvolvimento de testes de biomarcadores no sangue e no LCR que já receberam ou poderão receber em breve a aprovação da FDA para uso clínico e são uma medida importante para o planejamento de ensaios clínicos. Além disso, como os cientistas e médicos ainda não compreendem todos os processos biológicos que se estendem ao longo dos anos nas pessoas suscetíveis a desenvolver a DA, inclusive o impacto do sistema imunológico e de fatores ambientais sobre a doença, o DIAN Obs continuará a fornecer dados valiosos sobre os participantes para estudar esses fatores.

Os novos ensaios clínicos são projetados para testar a segurança e a eficácia de novas terapias e geralmente são limitados na inclusão de pesquisas sobre o desenvolvimento de teorias ou na coleta adicional de dados ou tecidos não relacionados aos resultados primários e secundários. Alguns participantes e suas famílias não podem participar do ensaio devido aos requisitos ou às sobrecargas implicadas, tais como não querer saber a própria condição pessoal em relação às mutações, não poder dedicar tempo às infusões ou injeções e ao acompanhamento, ou preocupações com possíveis riscos em termos de segurança. Por todos esses motivos, o DIAN Obs continua sendo uma importante contribuição para a pesquisa sobre a DA.

*Alisha Daniels, MD, Diretora Executiva do DIAN Obs  
Laura Courtney, Gerente de Pesquisa Clínica*



*Na foto: Pesquisadores participam de uma sessão de perguntas e respostas durante o Latin American Investigator Meeting na Cidade do México, em março de 2023.*



# Questionário sobre o Registro Expandido

Você acha que o boletim informativo do EXR é um recurso valioso? Quais comunicados você gostaria de ver mais (ou menos!)? Compartilhe suas ideias conosco em um questionário rápido (de 5 a 10 minutos).

Responda ao nosso questionário em [https://redcap.link/exr\\_survey\\_2023\\_pt](https://redcap.link/exr_survey_2023_pt).

## Evento para Jovens sobre Saúde do Cérebro

**Quinta-feira, 8 de fevereiro de 2024, das 17h às 18h BRT (GMT-3)**

Indivíduos com risco de DIAD e membros da família estão convidados a se juntar ao grupo de Jovens para um workshop sobre uma pergunta comumente feita: "O que posso fazer para prevenir ou retardar o aparecimento da doença?" Confirme sua presença em <https://www.eventbrite.com/e/lifestyle-interventions-for-brain-health-qa-with-dr-rudy-tanzi-tickets-770412563717?>

## Recursos de Vídeo para as Famílias

A Dra. Bonnie Hennig-Trestman compartilha orientações práticas para **conversar com as crianças** sobre a DIAD de forma compatível com sua idade. Assista à apresentação dela em [https://www.youtube.com/watch?v=bQi5\\_mac2UE](https://www.youtube.com/watch?v=bQi5_mac2UE).

O Dr. Brian Carpenter compartilha ponderações sobre o **planejamento do fim da vida**, oferecendo dicas para compartilhar seus desejos com os entes queridos e lidar com conversas difíceis. Para acessar a apresentação dele, visite <https://knightadrc.wustl.edu/center-events/3rd-thursdays/>, selecione "October 16, 2023: Putting Yourself First While Planning your Last Chapter" e forneça suas informações de contato.

# Publicações DIAN Recentes

## **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>

Os resultados de DIAN são cada vez mais publicados em relatórios científicos para permitir que investigadores em todo o mundo conheçam nosso progresso e avancem na compreensão científica da doença de Alzheimer. Por causa disso, existe um pequeno risco, mas possível, de que um participante de DIAN, ao ler ou ouvir esses relatórios científicos, adivinhe, correta ou incorretamente, informações sobre si mesmo. Isso inclui adivinhar o próprio status de mutação ou de um membro da família. Nós, de DIAN, tomamos todas as medidas para minimizar esse risco, inclusive garantindo que todos os dados da DIAN em artigos de jornais científicos, reuniões científicas, coberturas da imprensa etc. faltam informações de identificação para qualquer participante, mas é possível que mesmo esses dados não identificados possam revelar um padrão de sintomas ou uma relação com outros distúrbios médicos que podem sugerir que uma pessoa em particular é positiva para mutação. Você pode evitar ler esses artigos acadêmicos ou ouvir apresentações relacionadas ao estudo DIAN para diminuir esse risco.

# Alzheimer na Notícia

## **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>

# Retrospectiva 2023: Cobertura da AD Conference

## **Conferência Internacional sobre as Doenças de Alzheimer e Parkinson 2023**

Gothenberg, Suécia: de 28 de março a 1º de abril de 2023

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

## **Conferência Internacional da Alzheimer's Association (AAIC)**

Amsterdã, Países Baixos e on-line: de 16 a 20 de julho de 2023

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

## **Simpósio sobre Lipídios em Doenças Cerebrais**

Leiden, Países Baixos: de 13 a 15 de setembro de 2023

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

## **Ensaio Clínico sobre a Doença de Alzheimer (CTAD)**

Boston, Massachusetts, EUA: de 24 a 27 de outubro de 2023

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



# Conferência Regional da Família DIAD: Marque a data!

A conferência regional da família DIAD será realizada para famílias DIAD que vivem nos Estados Unidos e Canadá, em 27 de julho de 2024, em conjunto com a Conferência Internacional da Associação de Alzheimer (AAIC) na Filadélfia, Pensilvânia, EUA. Sim Se você for membro de uma família em risco de DIAD, fique de olho na sua caixa de entrada de e-mail para anúncios futuros!

## Boas festas!



*Na foto: a equipe do Registro Expandido DIAN e do Estudo Observacional DIAN reunidas para um almoço festivo em St. Louis, Missouri, em dezembro de 2023*

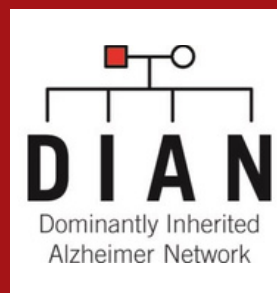
# Apoie Nosso Trabalho

Nossa pesquisa é viabilizada por vários colaboradores, incluindo generosos doadores privados individuais. As doações de qualquer valor nos ajudam a continuar estudando, tratando e prevenindo a doença de Alzheimer. Se quiser se juntar a nós nesse trabalho por meio de uma doação financeira, visite <https://dian.wustl.edu/doar/?lang=pt-br>.

Você também pode divulgar nossa pesquisa compartilhando este link com outras pessoas e convidando-as a contribuir. Convidamos você a enviar este boletim informativo por e-mail a um amigo ou a compartilhar nosso link de doação em suas páginas pessoais nas redes sociais. Seja por meio de doações diretas ou da divulgação do nosso trabalho, somos gratos por todas as formas de contribuição dos nossos apoiadores.

Desejamos a você um feliz e saudável 2024! De todos nós da equipe do Registro Expandido, obrigado por manter contato. Não vemos a hora de começar o próximo ano.

O site de DIAN é um ótimo lugar para aprender mais sobre nossa pesquisa e encontrar informações adicionais. Por favor, visite nossa [página de notícias](#) para artigos relacionados a DIAN e doença de Alzheimer. Os membros da família compartilham suas histórias na página [Vozes da Família](#). Se você estiver interessado em oportunidades de pesquisa, entre em contato com o DIAN Registro Expandido em [dianexr@wustl.edu](mailto:dianexr@wustl.edu). Se você não faz parte do registro e gostaria de fazer, visite [dian.wustl.edu](http://dian.wustl.edu) para se registrar.



*O DIAN Expanded Registry é apoiado pela Alzheimer's Association, GHR Foundation, uma organização anônima, doadores privados, o DIAN-TU Pharma Consortium, DIAN-TU parceiros da indústria e o National Institute on Aging dos National Institutes of Health sob o número de prêmio U01AG042791, R01AG046179, R01/R56 AG053267, U01AG059798 e R01AG068319. O conteúdo é de responsabilidade exclusiva dos autores e não representa necessariamente a opinião oficial do National Institutes of Health.*