

Newsletter DIAN EXR

Volume 6, Número 1, 2024

Boletim informativo distribuído pelo Registro Expandido da Rede de Alzheimer Predominantemente Hereditário (DIAN EXR), do Departamento de Neurologia da Escola de Medicina da Universidade de Washington



Washington
University in St. Louis

SCHOOL OF MEDICINE

2024: Um novo ano, novos anúncios de estudos

Quase chegando à metade de 2024, retomamos o fôlego para compartilhar alguns acontecimentos empolgantes: os mais animadores são as últimas novidades em dois estudos clínicos. Conforme detalhado nas páginas a seguir, o Estudo de Remoção

de Amiloide (ART) da DIAN-TU da Família Knight seguirá monitorando os participantes do Estudo Aberto de Extensão DIAN-TU-001 com o gantenerumab, resultando em dados de longo prazo dessa coorte exclusiva. Além disso, o estudo de Prevenção Primária DIAN-TU-002 retomará o exame dos participantes que são de 11 a 25 anos mais jovens do que a idade prevista para o início dos sintomas.

A tríade de esforços de pesquisa - englobando a Unidade de Testes da DIAN, o Estudo Observacional da DIAN e o Registro Expandido da DIAN - é algo sem igual em seu compromisso com o diálogo contínuo com os participantes da pesquisa. Em 4 de maio de 2024, seminários on-line com possíveis participantes do ART e da Prevenção Primária permitiram que essas pessoas tivessem acesso direto aos pesquisadores da DIAN-TU para fazer perguntas e compartilhar suas preocupações. Essas conversas dão forma às comunicações e embasam o planejamento de futuros estudos.

Pode parecer um clichê descrever a pesquisa como uma parceria - no entanto, a parceria é o objetivo da pesquisa da DIAN e DIAN-TU. À medida que nós, no

hemisfério norte, entramos nos meses de verão, aguardamos ansiosamente pelas oportunidades de nos reunirmos com as famílias com DIAD e os parceiros científicos, bem como os próximos anúncios de protocolos de estudos e cronogramas de inscrição. Estamos ansiosos para dar continuidade a esses novos projetos - juntos!

Estudo de remoção de amiloide The Knight Family DIAN-TU-003

Estudo de remoção de amiloide The Knight Family
DIAN-TU-003

Conforme anunciado anteriormente pela DIAN-TU em 18 de dezembro de 2023 e pela Associação de Alzheimer em 09 de abril de 2024, a Unidade de Estudos clínico de Doença de Alzheimer Dominantemente Herdada da Família Knight (DIAN-TU) está lançando o Estudo de Remoção de Amiloide (ART) DIAN-TU-003 para permitir o tratamento contínuo para os participantes do DIAN – TU-001 Gantenerumab Open Label Extension (OLE) e abordar

questões sobre os efeitos da remoção de placas amilóides para níveis normais em sintomas cognitivos, progressão clínica e processos de doença. O DIAN-TU-003 ART é um estudo importante para o campo da doença de Alzheimer (DA) com potencial para responder questões científicas importantes sobre dose e duração do medicamento, mecanismo de ação, segurança e momento ideal, exposição e efeitos do tratamento que proporcionam o maior benefício clínico. Os participantes do DIAN-TU-001 OLE foram tratados com a terapia antiamilóide gantenerumabe por 2 a 10 anos, representando o grupo de pacientes tratados por mais tempo com anticorpos de remoção de amiloide. Os resultados mostram que, para este grupo de participantes, em geral, houve remoção parcial, mas não total, da amiloide. O ART DIAN-TU-003 permitirá a avaliação contínua dos efeitos a longo prazo da remoção de amilóide na progressão da doença nestes participantes e pode fornecer informações importantes sobre se a remoção de placas amilóides pode atrasar, retardar ou prevenir o início dos sintomas e a progressão clínica na doença de Alzheimer Dominantemente Herdada (DIAD).

Projeto de teste

O DIAN-TU-003 ART é um estudo aberto para tratar participantes do DIAN-TU-001 OLE com Lecanemab por um período mínimo de 5 anos, utilizando um design comum fechado. Lecanemab é uma imunoterapia passiva com anticorpo monoclonal anti-amilóide que demonstrou capacidades robustas de remoção de amiloide e eficácia clínica na DA sintomática em estágio inicial. Os dados de estudos clínicos atualmente disponíveis sugerem que, com monitorização e gestão, o tratamento com lecanemab tem segurança aceitável e é geralmente bem tolerado. Os participantes serão co-inscritos no estudo observacional da Rede de Alzheimer Dominantemente Herdada (DIAN Obs) (NCT00869817) por meio do qual serão realizadas avaliações clínicas, cognitivas, de imagem e de biomarcadores de fluidos. Os principais objetivos do ART DIAN-TU-003 de 5 anos são:

- Para determinar os efeitos da remoção de amiloide na idade de início e na progressão clínica
- Para determinar se a placa amilóide pode ser totalmente removida no DIAD

- Para determinar os efeitos da remoção de amiloide em biomarcadores de progressão da doença

... O DIAN-TU-003 ART está previsto para ser lançado até o final do segundo trimestre - início do terceiro trimestre de 2024 nos Estados Unidos e até o final de 2024 no Reino Unido, Europa e Austrália.

Os participantes elegíveis serão contatados pelos coordenadores do estudo DIAN-TU-001 OLE para avaliar o interesse; no entanto, você também pode entrar em contato com o investigador principal do seu local de estudo, coordenador do estudo ou com o Registro Expandido DIAN (DIAN EXR) em dianexr@wustl.edu para obter mais informações. Se você ainda não está registrado no DIAN EXR, considere se inscrever visitando dian.wustl.edu. Os participantes do DIAN EXR recebem as informações mais atualizadas por meio de emails, boletins informativos e webinars com diretores do DIAN-TU.

Para obter detalhes completos, visite <https://dian.wustl.edu/the-knight-family-dian-tu-003-amyloid-removal-trial/>.

Anúncio do Estudo de Prevenção Primária da DIAN-TU da Família Knight

A comunicação abaixo é uma atualização do anúncio feito em 20 de dezembro de 2022 pela Unidade de Testes da Rede de Alzheimer Predominantemente Hereditário da Família Knight (DIAN-TU) sobre o Estudo de Prevenção Primária DIAN-TU-002.

No final de 2022, a DIAN-TU da Família Knight suspendeu o lançamento do Estudo de Prevenção Primária DIAN-TU-002 de gantenerumab devido à descontinuação do programa de desenvolvimento de medicamentos. Agora temos o prazer de anunciar planos para relançar o Estudo de Prevenção Primária DIAN-TU-002 com remternetug em colaboração com a Eli Lilly and Company (Lilly).

O remternetug é um anticorpo monoclonal experimental desenvolvido pela Lilly que tem como alvo e remove a placa amiloide no cérebro. Outras terapias de direcionamento de amiloide com

atividade semelhante retardaram a progressão do declínio cognitivo e funcional em indivíduos com doença de Alzheimer não autossômica dominante na fase sintomática. O remternetug pode ser administrado por via subcutânea, oferecendo potencialmente uma opção de tratamento conveniente para pacientes em todo o espectro da DA.

"Estamos extremamente satisfeitos em retomar o estudo de Prevenção Primária DIAN-TU-002 em parceria com a Lilly", disse o doutor Eric McDade, professor de neurologia da Universidade de Washington e pesquisador principal do estudo.

"Desde a pausa do Estudo de Prevenção Primária, houve uma sólida demonstração do benefício clínico das terapias de redução da amiloide no estágio sintomático da doença de Alzheimer. Isso só reforça nossa necessidade de retomar o primeiro estudo genuíno de prevenção da doença de Alzheimer predominantemente hereditária que tem como alvo a patologia amiloide no estágio mais precoce possível."

Diferentemente dos estudos históricos sobre a doença de Alzheimer, o Estudo de Prevenção

Primária DIAN-TU-002 tratará indivíduos antes do início do acúmulo significativo de placas amiloides no cérebro - até 25 anos antes do início esperado da demência. Os resultados de estudos recentes e de medicamentos aprovados pela FDA para a doença de Alzheimer demonstraram o benefício da remoção das placas amiloides do cérebro. Esse estudo demonstrará se o remternetug pode prevenir o acúmulo de placas amiloides em participantes com doença de Alzheimer predominantemente hereditária (DIAD) e se a prevenção do acúmulo de amiloides na DIAD pode prevenir ou retardar substancialmente essa forma da doença.

O Estudo de Prevenção Primária DIAN-TU-002 utilizará a rede atual de clínicas da DIAN-TU da Família Knight em todo o mundo - quase 40 institutos de pesquisa na América do Norte, Austrália, Europa e América do Sul - para recrutar indivíduos de famílias com DIAD. Os participantes do estudo terão entre 11 e 25 anos a menos do que a idade prevista para o início da demência e terão poucos ou nenhum depósito de amiloide no cérebro.

Prevenir ou interromper os estágios iniciais da doença pode ser algo revolucionário no mundo da prevenção do Alzheimer. Os resultados ampliarão nossa compreensão de todas as formas da doença de Alzheimer, o que poderá beneficiar os milhões de pessoas que vivem com a forma mais comum da doença, de início tardio. O estudo é apoiado com fundos do National Institute on Aging (NIA), da Alzheimer's Association, da GHR Foundation, da Universidade de Washington, bem como da moradora de Saint Louis, Joanne Knight, uma benfeitora de longa data da Universidade de Washington, e de sua família. O estudo vem sendo conduzido em estreita parceria com a Lilly, que também contribui com um financiamento significativo.

Esse esforço internacional para encontrar maneiras de prevenir a doença de Alzheimer não seria possível sem o apoio de muitos parceiros, bem como o envolvimento ativo das famílias com DIAD. Agradecemos aos nossos parceiros e aos participantes do estudo e suas famílias por seu empenho incessante.



Na imagem: O Dr. Randall Bateman, diretor da DIAN e da Unidade de Testes da DIAN, proporciona uma visita ao seu laboratório no recém-inaugurado Edifício de Pesquisa em Neurociência Jeffrey T. Fort. (Foto de Matt Miller)

Conferência Internacional da Alzheimer's Association (AAIC) de 2024

De 28 de julho a 1º de agosto de 2024, pesquisadores, clínicos e profissionais da ciência da demência se

reunirão na maior conferência internacional sobre pesquisa de demência na Filadélfia, Pensilvânia, EUA, e on-line. Além das apresentações e painéis científicos formais, a Alzheimer's Association lançará o *AAIC for All*, que permite que qualquer membro do público participe gratuitamente de uma seleção especial de destaques da AAIC, de forma virtual ou presencial. Informações adicionais sobre o acesso à *AAIC for All* está disponível em <https://alz.org/aaic-for-all/overview.asp>.

Jamie Bartzel, editor da Newsletter do Registro Expandido, também participará da AAIC na Filadélfia e compartilhará notícias e perspectivas na próxima edição da newsletter. Se houver tópicos ou sessões específicos que você queira ver abordados nesta publicação, envie um e-mail diretamente para Jamie em bartzel@wustl.edu.

Conferência Regional das Famílias com DIAD de 2024

Pouco antes do início da AAIC, realizaremos a Conferência Regional de Famílias de 2024, no sábado, 27 de julho, também na Filadélfia. Essa conferência é aberta a famílias cujos membros são portadores de mutações genéticas da DIAD e que vivem nos Estados Unidos e no Canadá, bem como a pesquisadores da doença de Alzheimer. O tema da conferência deste ano é *Seguindo em frente com esperança*.

A conferência estará disponível via transmissão ao vivo para todas as famílias com DIAD, com interpretação disponível em espanhol e francês. Se você é membro de uma família com DIAD ou profissional da área de pesquisa sobre Alzheimer e gostaria de saber mais sobre como participar da conferência pessoalmente ou acessar a transmissão ao vivo em nosso site protegido por senha, envie um e-mail para dianexr@wustl.edu para obter mais informações. Estamos muito animados em oferecer mais uma vez essa oportunidade para que as famílias com DIAD se reúnam e compartilhem umas com as outras suas experiências, seu apoio e sua esperança.

Membros de famílias com DIAD: compartilhem sua história!

Em uma pesquisa de feedback de 2023, os leitores da Newsletter do Registro Expandido foram convidados a compartilhar seus conteúdos favoritos (e os menos favoritos). Um pedido foi unânime: tanto os familiares quanto os profissionais de pesquisa querem ouvir mais histórias pessoais!

Queremos apresentar mais pessoas compartilhando como é viver com DIAD: seja como uma pessoa que conhece seu status, que corre o risco de herdar uma mutação genética, ou como um cuidador ou ente querido. O que tem sido mais desafiador para você? Onde você encontrou apoio? Como a DIAD afetou a dinâmica familiar de vocês? O que você gostaria que os profissionais de saúde e pesquisadores soubessem? O que você gostaria que as pessoas parassem de perguntar ou presumir sobre você?

Se tiver interesse em compartilhar sua história, entre em contato comigo pelo e-mail bartzel@wustl.edu. Todas as mensagens serão mantidas em sigilo! Sua

história pode ser pública ou anônima, como preferir; você pode compartilhar detalhes de identificação ou apenas declarar sua relação com a doença.

Ouvimos das famílias -- por meio do Registro Expandido e nas Conferências de Família -- o quanto é importante para as pessoas afetadas ouvir de pessoas que enfrentam desafios semelhantes. "Sinto-me menos sozinho" é um sentimento que se revela bastante comum. Outros afirmaram que se sentiram fortalecidos depois de compartilhar sua história. Se você quiser compartilhar sua experiência, entre em contato comigo - vamos conversar.

Jamie Bartzel

Recurso para cuidadores

Jennifer Phillips, mestre em administração pública e coordenadora do Knight ADRC da Universidade de Washington, oferece uma apresentação de uma hora sobre como lidar com o luto relacionado a diferentes tipos de demência, com foco especial em familiares e

cuidadores de pessoas afetadas. Para acessar o vídeo dessa palestra, bem como os recursos de apoio, visite <https://knightadrc.wustl.edu/center-events/3rd-thursdays/> e role a tela até “April 18, 2024: Grief and Loss in Dementia Caregiving” [18 de abril de 2024: luto e perda no cuidado da demência]. Você deverá preencher um breve formulário para acessar o vídeo.

Um livreto da Alzheimer Society do Canadá, *Ambiguous Loss and Grief in Dementia: A resource for individuals and families* [Perda e luto ambíguos na demência: um recurso para indivíduos e famílias], oferece orientação para o "tipo de perda que você sente quando uma pessoa com demência está fisicamente presente, mas pode não estar mental ou emocionalmente presente da mesma forma que antes". Você pode acessar essa publicação on-line em <https://alzheimer.ca/sites/default/files/documents/ambiguous-loss-and-grief-for-individuals-and-families.pdf>.

A revista *Narrative Inquiry in Bioethics* compartilha um e-book gratuito, *Living with Alzheimer Disease and Other Types of Dementia: Stories from Caregivers* [Vivendo com a doença de Alzheimer e outros tipos

de demência: histórias de cuidadores]. Essa publicação aborda uma ampla gama de experiências de cuidados em diferentes tipos de demência e pode ser acessada on-line em

<https://d1a4a5.a2cdn1.secureserver.net/wp-content/uploads/2023/10/Alzheimer-FINAL-VOICES-publication.pdf>.

Publicações recentes da DIAN

“Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit (DIAN-TU): Trial Satisfaction and Attitudes towards Future Clinical Trials” [Unidade de Testes da Rede de Alzheimer Predominantemente Hereditário (DIAN-TU): Satisfação com o estudo e atitudes em relação a futuros estudos clínicos]

<https://doi.org/10.14283/jpad.2024.61>

“Downstream Biomarker Effects of Gantenerumab or Solanezumab in Dominantly Inherited Alzheimer Disease: The DIAN-TU-001 Randomized Clinical Trial” [Efeitos de biomarcadores subsequentes de gantenerumab ou solanezumab na Doença de

Alzheimer Predominantemente Hereditária: O Estudo Clínico Randomizado DIAN-TU-001]

<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.0991>

“Investigation of sex differences in mutation carriers of the Dominantly Inherited Alzheimer Network”

[Investigação das diferenças de sexo em portadores de mutações da Rede de Alzheimer

Predominantemente Hereditário]

<https://doi.org/10.1002/alz.13460>

“Lessons learned from the failure of solanezumab as a prospective treatment strategy for Alzheimer’s

disease” [Lições aprendidas com o fracasso do solanezumab como estratégia de tratamento

potencial para a doença de Alzheimer]

<https://doi.org/10.1080/17460441.2024.2348142>

“Comparison of tau spread in people with Down syndrome versus autosomal-dominant Alzheimer's

disease: a cross-sectional study” [Comparação da disseminação da tau em pessoas com síndrome de

Down em relação à doença de Alzheimer autossômica dominante: um estudo transversal]

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00084-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00084-X)

“Examining amyloid reduction as a surrogate endpoint through latent class analysis using clinical trial data for dominantly inherited Alzheimer's disease” [Examinando a redução de amiloide como um parâmetro substituto por meio da análise de classe latente usando dados de estudos clínicos para a doença de Alzheimer predominantemente hereditária]

<https://doi.org/10.1002/alz.13735>

Os dados da DIAN são cada vez mais publicados em relatórios científicos para permitir que pesquisadores de todo o mundo tomem conhecimento de nosso progresso e para avançar na compreensão científica da doença de Alzheimer. Por isso, há um risco pequeno, mas possível, de que um participante da DIAN que leia ou ouça esses relatórios científicos possa inferir, correta ou incorretamente, informações sobre si mesmo. Isso inclui presumir o status da mutação de um membro da família ou o seu próprio. Nós da DIAN tomamos todas as medidas para minimizar esse risco, incluindo a garantia de que todos os dados da DIAN em artigos de periódicos, reuniões científicas, cobertura da imprensa etc. não contenham informações de identificação de nenhum participante, mas é possível que mesmo esses dados não identificados

revelem um padrão de sintomas ou uma relação com outros distúrbios médicos que possam sugerir que uma determinada pessoa seja mutante positiva. Você pode evitar ler esses artigos acadêmicos ou ouvir apresentações relacionadas ao estudo da DIAN para diminuir esse risco.

A doença de Alzheimer na imprensa

“How exercise increases brain volume – and may slow memory decline” [Como o exercício aumenta o volume do cérebro - e pode retardar o declínio da memória]

<https://www.washingtonpost.com/wellness/2024/01/24/exercise-brain-volume-memory/>

“Alzheimer’s blood test performs as well as FDA-approved spinal fluid tests” [O exame de sangue para Alzheimer tem um desempenho tão bom quanto os testes de fluido espinhal aprovados pela FDA]

<https://source.wustl.edu/2024/02/alzheimers-blood-test-performs-as-well-as-fda-approved-spinal-fluid-tests/>

“Neurons help flush waste out of brain during sleep”
[Os neurônios ajudam a eliminar os resíduos do cérebro durante o sono]

<https://source.wustl.edu/2024/02/neurons-help-flush-waste-out-of-brain-during-sleep/>

“Immunotherapy for Alzheimer’s disease shows promise in mouse study” [Imunoterapia para a doença de Alzheimer mostra-se promissora em estudo com camundongos]

<https://source.wustl.edu/2024/04/immunotherapy-for-alzheimers-disease-shows-promise-in-mouse-study/>

“Scientists Discover Possible New Treatment for Alzheimer's” [Cientistas descobrem um possível novo tratamento para o Alzheimer]

<https://www.newsweek.com/scientists-discover-new-treatment-alzheimers-1886548>

“Alzheimer’s disease progresses faster in people with Down syndrome” [A doença de Alzheimer progride mais rapidamente em pessoas com síndrome de Down]

<https://source.wustl.edu/2024/04/alzheimers-disease-progresses-faster-in-people-with-down-syndrome/>

“Alzheimer's drug adoption in US slowed by doctors' skepticism” [A adoção de medicamentos para Alzheimer nos EUA foi retardada pelo ceticismo dos médicos]

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/alzheimers-drug-adoption-us-slowed-by-doctors-skepticism-2024-04-23/>

“Imaging technique shows new details of peptide structures” [Técnica de imagem mostra novos detalhes das estruturas de peptídeos]

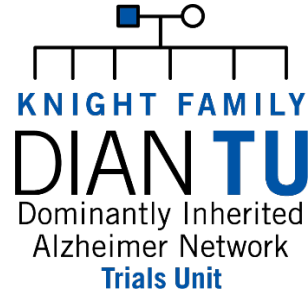
<https://source.wustl.edu/2024/04/imaging-technique-shows-new-details-of-peptide-structures/>

Publicação especial da *Scientific American*: "A Nova Era do Alzheimer”

https://sciam.bynder.com/m/28aa89a5b3ab388a/original/0524_Davos_SciAm_Final_Lo.pdf

“Moment of promise” [Momento promissor]

<https://source.wustl.edu/2024/04/moment-of-promise/>



Saiba mais sobre nossa pesquisa em <https://dian.wustl.edu>. Se tiver interesse em oportunidades de pesquisa, entre em contato com Registro Expandido da DIAN em dianexr@wustl.edu. Se você não fizer parte do registro e quiser entrar, visite <https://dian.wustl.edu/our-research/registry/> para se inscrever.

Fale com o editor

Se tiver uma ideia para uma história ou perguntas sobre as informações contidas na newsletter, entre em contato com Jamie Bartzel: bartzel@wustl.edu

O Registro Expandido da DIAN é apoiado pela Alzheimer's Association, pela GHR Foundation, por uma organização anônima, por doadores privados, pelo Consórcio Farmacêutico da DIAN-TU, por parceiros empresariais da DIAN-TU e pelo National Institute on Aging dos National Institutes of Health sob os números de concessão U01AG042791, R01AG046179, R01/R56 AG053267, U01AG059798 e R01AG068319. O conteúdo é de responsabilidade exclusiva dos autores e não representa necessariamente as opiniões oficiais dos National Institutes of Health.