

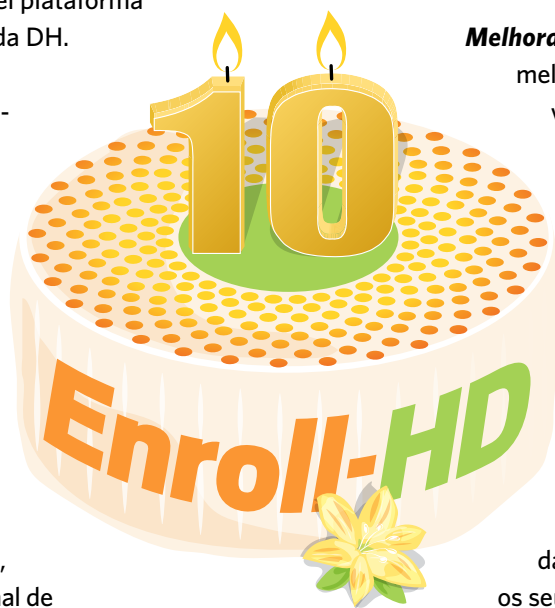
ENROLL-HD: 10 ANOS EM FORÇA

Esta edição especial da newsletter *Enroll!* celebra o 10º aniversário do estudo Enroll-HD, a grande comunidade que agora representa —quase 28.000 participantes em 155 centros de 23 países em 4 continentes—, e as conquistas que tem trazido e que estão a fomentar a investigação na doença de Huntington (DH). Baseando-se nos trabalhos fundacionais REGISTRY (Europa) e COHORT (América do Norte), o estudo Enroll-HD definiu o standard para outros estudos de história natural de doenças raras, e tornou-se uma importante e confiável plataforma de investigação para a comunidade da DH.

O Enroll-HD alterou o panorama da investigação clínica e desenvolvimento farmacológico para a DH, e os últimos 10 anos estão repletos de muitos sucessos e inovações no campo da DH, alguns dos quais são destacados nesta edição. Claro que houve também muitos desafios e desapontamentos —essa é a natureza frustrante do desenvolvimento farmacológico—mas enquanto comunidade continuamos a insistir, aprendendo, adaptando-nos, e crescendo no sentido do objetivo final de criar terapêuticas que melhorem substancialmente as vidas das pessoas afetadas pela DH. Obrigado pela vossa entrega e dedicação, o Enroll-HD deu grandes passos no sentido de atingir os seus três maiores objetivos:

Apoiar os ensaios clínicos Quase metade de todos os participantes em ensaios clínicos atuais ou recentemente terminados também participam no estudo Enroll-HD, e os centros Enroll-HD são quase 90% de todos os centros clínicos envolvidos nestes ensaios.

Melhorar o conhecimento da DH A riqueza dos dados e amostras biológicas para os quais os participantes contribuíram trouxe avanços científicos entusiasmantes, incluindo o desenvolvimento de novos sistemas de classificação de estadios para investigação, avanços na investigação de biomarcadores, o desenvolvimento de métodos para quantificar a proteína huntingtina, e a identificação de vários modificadores de início de doença genéticos que apontam para importantes novos alvos terapêuticos.



Melhorar o cuidado clínico O cuidado clínico foi melhorado, através do encorajamento de visitas médicas regulares, da utilização de avaliações standardizadas, do treino de médicos, e da fomentação de uma cultura de excelência.

Estes e outros sucessos serão destacados durante o próximo ano, e apenas são possíveis devido à dedicação, entrega, e trabalho árduo dos profissionais de saúde, apoiantes, investigadores, patrocinadores, doadores, e, mais importante, das famílias DH que contribuem com os seus dados e amostras biológicas para o Enroll-HD. Cada um de vós fez uma escolha ativa de contribuir com o vosso tempo, energia e conhecimento.

Nesta edição especial da *Enroll!*, falámos com apenas algumas pessoas dos milhares que ajudaram a fazer do Enroll-HD o que ele é hoje. Estas vozes—algumas novas, algumas familiares—descrevem o que o estudo Enroll-HD significa para elas, como afetou as suas vidas ao criar ligação e esperança, e como possibilitou investigação inovadora em DH. Esperamos sinceramente que estejam orgulhosos daquilo que conseguiram. 🌟

Anne Rosser PhD FRCP é professora de neurociências clínicas na Universidade de Cardiff, no Reino Unido, e pertence à direção da Rede Europeia de DH (EHDN). Está envolvida no estudo Enroll-HD desde o seu início e é a neurologista principal do centro Enroll-HD que cobre todo o Sul do País de Gales.



Anne Rosser – Saúde!

Como considera que o Enroll-HD afetou o cuidado clínico dos pacientes com DH?

A nível global, aprendemos muito mais sobre o fenótipo da DH [as características clínicas e a apresentação da doença]. Temos agora um grande e interligado grupo de neurologistas, psiquiatras, psicólogos, e outros profissionais de saúde que mais facilmente partilham as suas ideias em relação ao que consideram estar ou não a funcionar, e penso que isso é muito importante nos cuidados clínicos.

O estudo Enroll-HD garante uma forma sistemática de colher dados. Quando utilizamos a mesma medida para todos os indivíduos que vemos, é muito mais fácil acompanhar alguém e perceber como está a progredir clinicamente.

Que aspetos do Enroll-HD se destacam em relação à investigação, e como é que isso possibilitou investigação adicional?

O estudo Enroll-HD é gigantesco vindo de vários pontos de vista! Há muito poucas doenças em que um tão grande número de participantes tenha sido seguido por tão longo período, e com recolha de amostras biológicas. Conseguimos ver o valor disto quando consideramos o que o consórcio GeM-HD conseguiu atingir, identificando

modificadores genéticos da idade de início dos sintomas motores (ver a entrevista a Jim Gusella). Embora ainda não tenhamos tratamentos eficazes, alvos bastante

interessantes foram identificados, que eu penso que a seu tempo gerarão tratamentos.



21,044 +

Participantes atuais

“Houve alterações massivas... agora estamos a olhar para entusiasmantes potenciais alvos terapêuticos dos quais não sabíamos nada há 10 anos”

Tendo uma base de dados tão grande que permita aos investigadores minarem-na em termos de geração de hipóteses – ser capaz de colocar uma questão e interrogar os dados existentes – providencia uma base sólida para investigação futura e para candidaturas a fundos de suporte. Isso é espetacular! Colegas que trabalham noutras doenças têm frequentemente inveja que nós tenhamos um estudo longitudinal tão grande. E continua a desenvolver-se com estudos como o HDClarity e o imageClarity, por exemplo.

Outro valor do Enroll-HD é que ter muitos centros de ensaios clínicos com experiência em DH a trabalhar tem sido fundamental para conduzir ensaios intervencionais, tais como os desenvolvidos recentemente pela Roche. E ter uma base de dados enorme, a partir da qual indivíduos podem ser convidados a participar em estudos futuros é um verdadeiro benefício – estas são pessoas que conhecemos, porque vemos-as pelo menos uma vez por ano, o que significa que construímos confiança e afeição para estar envolvido numa comunidade. A comunidade DH é muito aberta a ajudar a atingir uma maior compreensão da doença.

Como acha que o panorama da investigação na DH tem evoluído nos últimos 10 anos, aproximadamente?

Há 10 ou 15 anos, não sabíamos muito acerca da DH em termos de patologia ou fenótipo, e não tínhamos ensaios clínicos para alterar o

curso da doença, de todo. O estudo Enroll-HD estava apenas a iniciar e desde aí o panorama mudou completamente. Se pensar nas apresentações que estava a fazer nessa altura, é claro que todo esse trabalho evoluiu muito. Houve alterações massivas, particularmente nos trabalhos relativos a modificadores genéticos, porque simplesmente não tínhamos participantes suficientes para correr este tipo de estudos. Agora estamos a olhar para entusiasmantes potenciais alvos terapêuticos dos quais não sabíamos nada há 10 anos, e isso deve-se muito ao Enroll-HD. O Enroll-HD pegou no que estava a acontecer com o seu predecessor, REGISTRY, e moveu-o para todo um novo nível, e ao fazê-lo tornou-se o catalisador para o notável progresso que fizemos.

Qual foi o incidente mais inspirador que viu durante o Enroll-HD?

Bem, isto não é um único incidente inspirador, mas penso sempre que o número de doentes que vêm e dão o seu tempo, mesmo quando eles próprios estão a passar por tempos difíceis, é realmente extraordinário. Já tive participantes que estavam a recuperar de um tratamento oncológico, e

outros a virem apenas algumas semanas depois de perderem membros da família próximos. Isto coloca tudo em perspetiva. Do ponto de vista de alguém que esteve envolvido desde o início, o entusiasmo da equipa Enroll-HD também é muito inspirador e tem mantido todo o projeto vivo e vibrante. Dez anos depois, o Enroll-HD continua a correr sem sinais de se dissipar – um feito notável para toda a comunidade!

Daniel Claassen MD MS é professor de neurologia no Medical Center da Vanderbilt University e é diretor do Vanderbilt Huntington's Disease Center of Excellence (Centro de Excelência de DH) em Nashville, Tennessee, onde é investigador principal num grande centro clínico do Enroll-HD.

Conte-nos sobre o seu centro clínico e o papel do Enroll-HD.

Nós começámos como centro Enroll-HD há cerca de oito anos, e agora temos mais de 400 participantes. O Enroll-HD deu-nos a oportunidade de construir a clínica, assim como o nosso trabalho de investigação e educação. Os benefícios são multi-facetados – sem o Enroll-HD não seríamos capazes de suportar os nossos enfermeiros para investigação ou os nossos assistentes sociais, por exemplo. E quanto aos participantes, o estudo Enroll-HD oferece-lhes a oportunidade de estarem envolvidos num estudo de DH global – esse envolvimento é apelativo para os nossos doentes e famílias, e eles querem fazer parte disso!

De que forma o Enroll-HD apoiou a investigação?

Primeiramente, há os fundos que suportaram a infraestrutura, mais a disponibilidade de enormes quantidades de dados do Enroll-HD que podem guiar melhor a tomada de decisão quando estamos a tentar avaliar questões difíceis como “quão grande é a amostra de que preciso?”, e “para que endpoint devo olhar, e como é que essa variável se altera ao longo do tempo?”

O estudo Enroll-HD deu-nos a oportunidade de construir a clínica, assim como o nosso trabalho de investigação e educação.



Daniel Claassen (segundo a partir da esquerda) e o resto da equipa Enroll-HD de Vanderbilt

Depois também há o envolvimento dos doentes que resulta de ter o Enroll-HD e saber que vamos ver alguém com regularidade – anualmente. Isto normaliza discussões sobre investigação, e para os participantes providencia um contexto para entender a investigação e os benefícios e dificuldades associados à sua participação.

Como é que fazer parte do Enroll-HD ajudou a melhorar os cuidados clínicos?

Com frequência, quando alguém com DH consulta um neurologista, a maior atenção é prestada aos sintomas motores e pode haver pouca atenção dedicada aos problemas de humor ou cognição. As avaliações Enroll-HD forçam-nos a avaliar, de forma abrangente e sistemática, toda a panóplia de sintomas na nossa clínica, e conseguimos ver os benefícios que isso traz para o cuidado clínico.

Um resultado é que desenvolvemos uma relação muito próxima com a nossa equipa de psiquiatria e referenciamos para internamento psiquiátrico porque vemos muitas pessoas deprimidas e suicidas. Penso que o nosso cuidado clínico melhorou porque tivemos a oportunidade de refletir sobre o que estávamos a avaliar e quais os resultados dessas avaliações. Esta visão holística e centrada no paciente é central para o Enroll-HD porque os centros são obrigados a ter em conta todos os aspetos da saúde de cada participante. Isso fez-nos perceber que tínhamos de alargar o nosso foco clínico.

Que aspetos do Enroll-HD lhe parecem ser a chave para o seu sucesso?



155 +

Centros clínicos

Em primeiro lugar, há a aplicabilidade clínica das medidas que utilizamos nos participantes.

Como resultado, investigadores de DH sabem como as coisas

se alteram ao longo do tempo, que coisas são importantes, como podem ser medidas, e os participantes conseguem ver como isto impacta o seu cuidado clínico. Depois, há também a rotina e a perceção de se manter ligado à clínica - mesmo quando não há muito a acontecer com um participante,

“Esta visão holística e centrada no paciente é central para o Enroll-HD porque os centros são obrigados a ter em conta todos os aspetos da saúde de cada participante”

continuamos a falar todos os anos. Este tipo de comunicação é muito importante.

Como pensa que o panorama de investigação em DH se alterou nos

últimos 10 anos, e que papel teve o Enroll-HD?

Muitas das medidas que agora usamos de forma mais generalista no cuidado clínico e na investigação são baseadas no Enroll-HD. Houve com certeza um aceleração dos ensaios clínicos que não teríamos visto de outro modo e temos a sorte de haver muitas empresas investidas nisto.

Uma razão para isto é que temos uma melhor compreensão da trajetória da doença e onde intervenções [terapêuticas] podem ou não encaixar-se. Se és uma empresa farmacêutica e consegues obter conselhos de uma fundação como a CHDI que seguiu quase 28.000 participantes ao longo do tempo para te permitir entender como as coisas mudam e quão rápido, especialmente numa doença rara, então este é um recurso inestimável. Graças ao Enroll-HD; agora estamos a levantar questões quanto ao que acontece mais precocemente na doença, e, mais importante, se conseguimos intervir mais cedo.

WEBSITE DO ENROLL-HD - ATUALIZADO!

Lançámos uma versão atualizada do website do Enroll-HD no início deste ano com funcionalidades melhoradas, novos conteúdos e ferramentas, e com um aspeto e toque modernos. Um recurso para toda a comunidade DH - incluindo famílias, apoiantes, médicos, investigadores, e qualquer outra pessoa que tenha uma ligação com, ou um interesse em DH - a página inicial permite ao utilizador aceder rapidamente às secções mais relevantes desenhadas para audiências específicas.

Para as famílias DH, pode ajudar-vos a aprender mais sobre o estudo e a plataforma Enroll-HD e como tudo funciona, oportunidades de investigação clínica e como se podem envolver, e melhor compreender a DH e a investigação para desenvolver novas terapêuticas. E a nova, mais abrangente, página de Resources para cada um dos 23 países que são atualmente parte do Enroll-HD, compilados com a ajuda das organizações locais de advocacia para DH, listam agora as redes de suporte locais.

Durante o próximo ano, expandiremos o nosso website para incorporar conteúdo relevante para os promotores de ensaios clínicos, os centros de estudos, e os comités de governança, para além de traduzir as páginas For HD Families para múltiplas línguas.

Como sempre, apreciamos qualquer feedback e ideias relativas a melhorias futuras.

Saül Martinez-Horta PhD é um neurospicólogo e investigador na Unidade de Doenças do Movimento no Hospital de la Santa Creu i Sant Pau em Barcelona. Tendo trabalhado previamente na EHDN como language area coordinator (coordenador de região linguística) enquanto parte do estudo REGISTRY, o Saül está envolvido no Enroll-HD desde o seu início.

O que significa para si estar envolvido no Enroll-HD?

Estar envolvido no Enroll-HD desde o início permitiu-me contribuir para a preparação de um projeto mundial que se estendeu muito para além da ideia original de desenvolver uma clínica multidisciplinar para a DH! Isto é particularmente claro no que diz respeito aos recursos de investigação que o Enroll-HD oferece.

Como é que o Enroll-HD facilitou a investigação?

Estou convencido que, enquanto plataforma e estrutura científica, o Enroll-HD desempenhou um papel central na forma como o estudo científico da DH se desenvolveu globalmente. Isto estende-se muito para além do que estamos a fazer no nosso centro. A perspetiva global e os desenvolvimentos nos ensaios clínicos e investigação que temos agora são extraordinários, e há uma clara associação entre o Enroll-HD e estes avanços. O Enroll-HD é mais que um estudo observacional – cria estrutura e coesão no campo. Estudos multicêntricos como o Enroll-HD permitem-nos adquirir uma quantidade tremenda de dados que nos ajudam a entender a DH, e os participantes estão cientes de que fazem parte de algo muito grande.

Em relação a aspetos práticos, num centro como o nosso identificar potenciais participantes que possam ser convidados para um ensaio clínico pode agora ser feito com alguns cliques num computador. Claro, o recrutamento para ensaios clínicos tem de ser rápido e eficiente, e o Enroll-HD garante que essa necessidade é cumprida!

Acha que o Enroll-HD contribuiu para melhorar os cuidados clínicos?

As avaliações que fazemos, e o seguimento com os indivíduos e as suas famílias, tudo significa que passamos muito mais tempo a trabalhar diretamente com os indivíduos. Lembro-me quando o meu avô visitou um neurologista há cerca

“O Enroll-HD desempenhou um papel central na forma como o estudo científico da DH se desenvolveu globalmente”

“Em termos de acompanhar as pessoas, isto parece ser único”



Saül Martinez-Horta com o seu filho, Saül

de 15 anos e foi do género, “OK, tem doença de Huntington. Vemo-nos depois, daqui a dois anos ou assim.” Isto mudou completamente. Com o Enroll-HD, as pessoas sabem que vêm à clínica para visitas de forma regular, e que lhes será dada a oportunidade de participar noutras coisas. Em termos de acompanhar as pessoas, isto parece ser único.

Qual é a sua coisa favorita sobre trabalhar no Enroll-HD?

Há muitas coisas mas para mim, uma coisa muito importante é trabalhar com as famílias de DH. Isto é espetacular não só numa perspetiva profissional, mas também numa perspetiva

pessoal. Estás frente a frente com pessoas que têm uma condição devastadora e é incrível perceber

e ver como elas lidam com este tipo de experiência. Isto vai muito para além dos aspetos médicos, é mais existencial que isso. O tipo de lições que aprendo todos os dias, a trabalhar na área da DH é incrível. Eu costumava dizer aos meus alunos que para compreender a perspetiva clínica, é apenas preciso ouvir as pessoas e ouvir o que explicam acerca do que estão a viver.



45,990⁺

Frascos para amostras biológicas usados

G. Bernhard Landwehrmeyer MD PhD FRCP é professor de neurologia na Universidade de Ulm na Alemanha, onde também dirige o Huntington Disease Center (Centro para a Doença de Huntington). Com uma longa história de trabalho com DH, é um dos membros fundadores da EHDN e é o investigador principal do Enroll-HD.

Como pensa que o panorama da investigação clínica mudou nos 30 anos em que tem trabalhado com DH?

Na minha perspetiva, a maior mudança nos últimos 30 anos – e isto é pelo menos em parte devido ao Enroll-HD – é um forte espírito de colaboração, um desejo que os centros clínicos de DH têm de trabalhar com o resto do mundo e de colaborar em estudos multicêntricos, construindo uma comunidade global emergente de famílias DH, médicos e investigadores.

O conceito original por detrás do Enroll-HD foi combinar estudos observacionais de história natural já existentes para criar uma plataforma global que incorporasse América do Norte, Europa, Austrália, Nova Zelândia, e também alguns países da América Latina e da Ásia. Estava a tornar-se cada vez mais óbvio que futuras intervenções clínicas e ensaios clínicos randomizados seriam exercícios globais, e que uma comunidade de centros clínicos dedicados à DH proporcionando uma plataforma mais unificada, mais harmonizada, seria apropriada para esta tarefa. Claro, a DH é um problema global e o Enroll-HD ainda não se tornou uma plataforma completamente global, mas isto continua a ser uma aspiração importante.

 **61 M⁺**
Pontos de dados

A minha perceção é que o panorama da investigação e a comunidade de cuidados cresceram juntos ao longo deste tempo, porque estamos todos

cientes de que estamos a trabalhar num programa conjunto, utilizando uma plataforma partilhada por muitos países, e todos contribuimos para um único projeto, o Enroll-HD. Cada contribuição de dados clínicos e amostras biológicas contribui para melhorar o nosso conhecimento e compreensão da DH, e isto está a gerar conhecimento muito, muito importante.



G. Bernhard Landwehrmeyer

Que fatores pensa terem sido importantes para o sucesso do Enroll-HD até à data?

Penso que a confiança que se desenvolveu entre todos os partidos relevantes – famílias, investigadores, médicos, e outros profissionais de saúde – tem sido crítica. Por exemplo, construiu-se confiança entre os centros clínicos e as famílias afetadas pela DH, que podem contar com os centros não só para providenciar excelente cuidado clínico, mas também para lhes oferecer oportunidades de investigação. Quando há confiança na sala, coisas boas acontecem. E é isto que vemos no Enroll-HD.

Os fundos que o Enroll-HD providencia aos centros clínicos trouxeram muitos benefícios, incluindo permitir a contratação e retenção de funcionários experientes e capacitados, além de investimento

no seu treino e desenvolvimentos contínuos. Esta continuidade é importante, significa que podemos garantir processos de avaliação de alta qualidade para garantir a precisão dos dados colhidos, e que a experiência é positiva para os participantes.

Outro fator é a abertura com que partilhamos os dados. Todos os centros clínicos e investigadores estão cientes de que estudos conclusivos em doenças raras exigem um número suficiente de observações, e isto não pode ser conseguido num esforço solitário.

“Quando há confiança na sala, coisas boas acontecem. E é isto que vemos no Enroll-HD”

O estudo Enroll-HD permite que a investigação esteja informada por números de participantes apropriados e esta é compreendida como uma contribuição que é única, em que cada contribuição individual para o grande todo é completamente reconhecida.

Acredito que parceiros na indústria farmacêutica apreciam quão bem organizada está a comunidade de DH e valorizam o papel do estudo Enroll-HD no recrutamento, o conhecimento obtido no centro, e as capacidades globais. É bastante simples na verdade – graças ao Enroll-HD, não há necessidade de estudos de viabilidade por parceiros externos, já que a equipa operacional do Enroll-HD já tem conhecimento suficiente.

Nós fazemos quase exclusivamente estudos conclusivos – por isso, quero dizer estudos que têm poder suficiente para responder às questões que estamos a colocar. Embora a resposta que obtemos possa não ser do nosso agrado, é por isso que fazemos ensaios clínicos. O Enroll-HD fez uma contribuição enorme para o melhor entendimento de biomarcadores e do seu papel no desenvolvimento clínico, além de apoiar a investigação clínica de forma mais geral.

E quanto aos próximos 10 anos? Que vê no horizonte para o Enroll-HD?

Gostava de ver mais investigação sobre biomarcadores, endpoints, e avaliação de resultados que usamos na investigação clínica de DH, e penso que o Enroll-HD é a plataforma perfeita para acelerar o seu desenvolvimento e validação nos próximos 10 anos. Mas mais importante, espero ver o Enroll-HD a produzir resultados na esperança de, com colaboração global e validação expedita de ferramentas de avaliação e endpoints apropriados, conseguirmos identificar corretamente o potencial de novas entidades químicas ou outras novas intervenções. Nunca conseguimos saber

“Uma das coisas verdadeiramente inspiradoras ... é a generosidade e a mentalidade das famílias que participam no Enroll-HD”

com certeza se as intervenções que estamos a explorar nos ensaios clínicos estarão à altura das altas esperanças que temos nelas – resultados positivos não são garantidos. Mas o que podemos garantir é que ao melhorar a eficiência do processo através do qual geramos evidência, podemos obter resultados de ensaios clínicos sólidos, robustos, e com os quais podemos contar.

Finalmente, qual foi a coisa mais inspiradora que encontrou ao trabalhar para o Enroll-HD?

Uma das coisas verdadeiramente inspiradoras que experienciei múltiplas vezes na primeira pessoa é a generosidade e a mentalidade das famílias que participam no Enroll-HD. Essa mentalidade é “Não estou a fazer por mim, estou a fazê-lo para um melhor futuro para os meus filhos e outras pessoas afetadas na comunidade DH”. E esta é uma mentalidade em que a primeira questão não é “o que ganho eu com isso?” mas “o que a comunidade ganha com isso?” Para mim, acho que isto é a coisa mais inspiradora no Enroll-HD e acredito que é a mentalidade correta com a qual contribuir para a investigação, e, em última análise, ultrapassar esta doença devastadora.

Greg Witkowski MD PhD – investigador principal Enroll-HD no Institute of Psychiatry and Neurology em Varsóvia – e Danuta Lis – presidente da Polskie Stowarzyszenie Choroby Huntingtona, a maior organização de advocacia para a DH na Polónia – falam sobre como o estudo Enroll-HD afetou o cuidado clínico, investigação, e as experiências das famílias DH na Polónia.



Greg Witkowski

O que significa para vocês, e para as famílias DH na Polónia, fazer parte do Enroll-HD?

Greg: Estamos entusiasmados por estar no Enroll-HD por muitas razões, incluindo os benefícios que traz para o cuidado clínico. As visitas Enroll-HD são muito mais longas que as consultas de rotina para pessoas com DH, e as avaliações são feitas de uma forma muito mais sistemática e detalhada. Como parte do Enroll-HD avaliamos

sintomas motores, estado psiquiátrico, e também capacidades cognitivas para obter uma compreensão mais plena de cada indivíduo, e estas avaliações são repetidas todos os anos. Isto significa que os indivíduos e as suas famílias sabem onde estão em termos de progressão da doença e o que podem esperar do futuro.



Danuta Lis

Noventa e nove por cento das pessoas que vêm à nossa clínica também são parte do Enroll-HD, e muitas começaram já em 2014, o que significa que temos dados dos últimos 8 anos, o que é realmente valioso. Penso que também gerimos os cuidados clínicos dos participantes mais eficazmente porque foram avaliados de forma multimodal. Não sabemos apenas sobre o estado clínico do indivíduo, mas também

as suas circunstâncias específicas relativas a cuidadores e situação social. Isto permite-nos responder mais eficazmente às necessidades individuais de cada um, determinar se a sua ajuda existente é apropriada e suficiente, e referi-los para suporte adicional se necessário. Na minha opinião, o estudo Enroll-HD tornou o trabalho de dia-a-dia dos médicos muito mais eficiente.

Danuta: Eu represento famílias DH na Polónia desde 2005 e vi mudanças significativas. Uma mudança positiva é a participação

no Enroll-HD, com muitas pessoas envolvidas desde o início - isto é uma oportunidade para participar em algo importante que irá beneficiá-los a eles e aos seus filhos, e saber que são parte de um grande grupo de famílias DH e profissionais que estão à procura de uma cura para a DH dá-lhes esperança. Participo em reuniões com o Ministro da Saúde em comités para doentes com doenças raras, e sei que muitas doenças raras não têm a informação base do Enroll-HD e por isso nada progride.

Que mais pensam que o Enroll-HD oferece às famílias?

Danuta: O estudo Enroll-HD oferece às famílias uma importante oportunidade de estar com profissionais e médicos e falar acerca das suas experiências, fazer perguntas, discutir o futuro, e também falar acerca do estigma que possam sentir. Há um aumento na abertura e aceitação como resultado de participar na investigação, e também um aumento do sentido de comunidade através do Enroll-HD. Quando falo com os indivíduos e as famílias, ouço que se sentem muito mais fortes e mais informados em termos da doença do que se sentiam antes do Enroll-HD.

Greg: Na clínica também vimos um aumento na abertura. É muito importante para as famílias estarem cientes de que estão a fazer parte de algo que não é apenas baseado num centro ou num hospital, mas que fazem parte de um projeto que está a decorrer em todo o mundo. Penso que os participantes se sentem menos sozinhos através da sua participação no Enroll-HD porque é um estudo tão grande e traz um sentido de comunidade. Ouço frequentemente os doentes falarem acerca de se sentirem sem esperança frente ao facto de terem uma doença terrível, mas o Enroll-HD ajuda a reduzir este sentimento. Também vale a pena mencionar o componente de educação do Enroll-HD porque abre conver-

“Graças ao Enroll-HD, as famílias DH na Polónia podem confiar que há muito bons motivos para ter esperança!”

“Penso que os participantes se sentem menos sozinhos através da sua participação no Enroll-HD porque... traz um sentido de comunidade”

sas importantes e as pessoas trocam informação importante tanto dentro da sua família como entre famílias.

Como pensam que o Enroll-HD facilitou a investigação clínica, de forma mais geral?

Greg: A grande maioria dos nossos participantes também estão envolvidos em diferentes projetos e ensaios relacionados com a DH, incluindo o DOMINO-HD, um grande projeto multicêntrico europeu sobre biomarcadores digitais. A cooperação internacional na investigação é muito importante e na Polónia estamos a conduzir investigação que é absolutamente dependente do Enroll-HD. Ter acesso rápido e eficaz à enorme base de dados de sujeitos muito bem caracterizados do Enroll-HD é a ferramenta perfeita para maximizar os esforços de investigação, e isto atrai empresas farmacêuticas interessadas na DH para a Polónia para conduzirem a sua investigação. Muito menos investigação aconteceria na Polónia se não fosse pelo Enroll-HD.

Em geral, penso que as pessoas ficam entusiasmadas por fazerem parte da exploração, do aprofundamento do nosso conhecimento sobre a DH. Há outras doenças, como a doença de Parkinson onde, infelizmente, o tipo de oportunidades oferecidas pelo Enroll-HD simplesmente não estão disponíveis.

Como pensam que o panorama da DH mudou ao longo dos últimos 10 anos?

Greg: Eu comecei a trabalhar em investigação em DH em 2007 e tínhamos maioritariamente estudos muito pequenos conduzidos em diferentes instituições com um baixo número de participantes. Isto mudou completamente porque agora

temos estudos grandes, multinacionais, multicêntricos, incluindo o Enroll-HD e ensaios clínicos. Como construímos a infraestrutura e as capacidades técnicas

no nosso centro, conseguimos recrutar mais participantes e organizar tudo isto de forma mais eficiente. O Enroll-HD fez grandes contribuições para tudo isto.

Danuta: O panorama mudou muito nos últimos 10 anos. Sabemos muito mais sobre a doença, e, graças ao Enroll-HD, as famílias DH na Polónia podem confiar que há muito bons motivos para ter esperança!



Louise Vetter com a sua família

Louise Vetter é presidente e diretora executiva da Huntington's Disease Society of America (HDSA). O Enroll-HD é o único trabalho de investigação que alguma vez foi endossado pela HDSA.

O que tinha o Enroll-HD que o levou a ser endossado pela HDSA?

A ideia de uma plataforma global na investigação de DH realmente forçou o nosso conselho de administração a olhar para o Enroll-HD como uma coisa diferente. O Enroll-HD não era apenas um estudo, não era apenas uma iniciativa de investigação, era uma iniciativa global realmente inovadora para acelerar não só o desenvolvimento terapêutico mas também, potencialmente, a trajetória para um cuidado terapêutico mais significativo. Juntos, estes elementos fizeram com que fosse muito fácil para a HDSA dizer que o Enroll-HD merece o nosso apoio total. O facto de o Enroll-HD não ser só para pessoas num determinado estadió da doença, mas sim para qualquer pessoa numa família afetada pela DH, apresentava um convite para a participação da comunidade que era completamente diferente em comparação com o que estava disponível nessa altura, e isso, penso, era muito poderoso e inspirador.

Como acha que o Enroll-HD alterou o panorama da investigação clínica desde essa altura?

Olhando para trás, o panorama da investigação clínica para a DH era bastante segmentado e fraturado 10 a 12 anos atrás. Embora houvesse vários estudos observacionais e clínicos a decorrer, a ciência clínica e o trabalho a decorrer

com os diferentes parceiros na indústria não eram tão sofisticados como o que vemos hoje.

O que é revolucionário no Enroll-HD, como foi concebido e continua a ser, é que é uma força unificadora. O Enroll-HD ajudou a juntar famílias - globalmente - na sua participação no desenvolvimento de novas terapias para a DH e também para melhorar como pensamos acerca do cuidado clínico para a DH.

De forma mais geral, o Enroll-HD normalizou a forma como pensamos acerca de participar na ciência clínica - e isso é formidável. O

Enroll-HD tornou-se uma porta de entrada para a comunidade de DH, reduzindo a exigência para a participação clínica. Na HDSA, usámos isto para construir um melhor entendimento da participação em ensaios clínicos, e, como resultado, os ensaios clínicos são capazes de recrutar de forma mais eficiente para conseguirmos respostas científicas mais rapidamente.

Consegue dizer-nos como pensa que o Enroll-HD melhorou os cuidados clínicos?

O Enroll-HD é com certeza parte da cultura de cuidado da DH nos EUA. O programa de Centros de Excelência HDSA capacita cuidados multidisciplinares em 62 clínicas norte-americanas com especialidade em DH demonstrada,

e a maioria destas são centros Enroll-HD. Isto reflete a nossa expectativa deliberada e específica de que a investigação clínica deve estar integrada no cuidado clínico, e isto é o cerne do Enroll-HD. Como a maioria dos Centros de Excelência HDSA nos principais centros académicos clínicos também são centros Enroll-HD, as famílias estão sempre a ouvir falar no Enroll-HD. Isto reduziu potenciais barreiras para a participação em investigação ao providenciar uma experiência introdutória positiva que prepara os indivíduos para futura participação em investigação clínica. Na HDSA, acreditamos fortemente que o Enroll-HD ajudou a informar o campo da ciência para avançar a qualidade do cuidado clínico.

“O Enroll-HD normalizou a forma como pensamos acerca de participar na ciência clínica - e isso é formidável”



88,642⁺

Visitas conduzidas

A DH é uma doença complicada e, felizmente, já ultrapassamos o pensamento de que é “apenas” uma patologia do movimento. Há agora uma maior apreciação da complexidade dos impactos cognitivos, psicológicos, e de saúde mental da doença. O estudo Enroll-HD e tudo o que ele implica contribuiu para essa consciência e compreensão.

Que fatores pensa terem sido mais críticos para o sucesso do Enroll-HD?

O facto de o Enroll-HD ser aberto a toda a família é um elemento crítico para o seu sucesso. Foi lançado numa altura em que estávamos a expandir o nosso vocabulário para além do conceito de “indivíduos com DH” para falar muito mais de “famílias DH”. Adicionalmente, o Enroll-HD é entusiasmante

para as famílias porque lhes permite fazer parte da ciência da DH sem o fardo ou risco de tomar um medicamento experimental.

“A investigação clínica deve estar integrada no cuidado clínico, e isto é o cerne do Enroll-HD”

Para as famílias, ser parte de algo grande como o Enroll-HD é muito motivante. Mas na escala da comunidade, talvez seja ainda mais entusiasmante a atração gravitacional que o Enroll-HD tem na indústria. Há

agora muitas mais empresas de variados tamanhos e feitos a prestar atenção ao desenvolvimento de terapêutica para a DH. Em grande parte, isso deve-se ao investimento deliberado na comunidade e aos recursos que podem apoiar o desenvolvimento clínico tornados possíveis pelo Enroll-HD.

A Huntington’s Disease Coalition for Patient Engagement (HD-COPE) é uma iniciativa global organizada por organizações líderes na advocacia para doentes com DH que dá às famílias DH a oportunidade para expressarem a sua experiência na comunidade a reguladores, indústria, e investigadores que trabalham no desenvolvimento de terapêuticas para DH. Perguntámos a alguns membros da HD-COPE o que o Enroll-HD significa para eles.

Jenna Shea

O Enroll-HD permitiu-me, enquanto indivíduo, sentir que estou a fazer a diferença na comunidade DH. Tem sido uma oportunidade para participar num estudo longitudinal, observacional, com tranquilidade, permitindo aos investigadores continuarem a aprender e desenvolver formas eficazes para tratar a DH. Como parte do Enroll-HD, consegui perceber e apreciar que os dados recolhidos melhoraram o nosso entendimento da doença, como os ensaios clínicos são desenhados e conduzidos, como os doentes são tratados no dia-a-dia, e que o meu aparentemente insignificante envolvimento desempenhou um papel na descoberta dessa informação. O meu envolvimento no Enroll-HD levou à participação noutros estudos observacionais e eventualmente ao meu envolvimento na advocacia pelos pacientes através da HD-COPE e outras organizações. Também enfatizou a importância de estar ativamente envolvida em processos de cuidados de saúde e ensinou-me que a minha experiência do dia-a-dia e o papel que a doença desempenhou na vida dos meus entes queridos tem valor e pode fazer a diferença. Com essa aprendizagem veio uma enorme quantidade de esperança e confiança no processo e que, um dia, um

tratamento eficaz estará disponível e acessível em todo o mundo.

Tim Irwin

Estou muito honrado por fazer parte do fenomenal estudo Enroll-HD; não tenho a certeza, mas este poderá ser o meu 15º ano de contribuição para ele e para os seus predecesores. Portanto não consigo agradecer o suficiente a todos na CHDI, à incrível rede de investigadores em DH, aos médicos, e a todos os que tiveram um papel na luta para que o Enroll-HD continue a construir esta rede e a aumentar o número de participantes, e por toda a incrível aprendizagem a partir desta importante base de dados. O Enroll-HD tem melhorado vastamente a minha visão da DH, e também melhorou a forma como vejo a perspectiva de terapêuticas eficazes. Mal posso esperar para ver o que se vai aprender a seguir, a partir do Enroll-HD...

Robert Laycock

Ser parte do Enroll-HD, e do PREDICT-HD antes disso, tem sido uma parte essencial da minha vida há anos. Sentir-me-ia desolado sem essa ligação. É uma forma tão fácil de sentir que se está a contribuir de alguma forma, não apenas adicionando dados, mas em última análise em ser parte do encontrar uma cura. Isto faz-me sentir esperançoso. E como potencial ponto de partida para fazer parte de ensaios clínicos, isto aponta para as terapêuticas eficazes que já estão a ser trabalhadas e para as que ainda estão por vir. É o grupo de possíveis participantes em futuros ensaios clínicos. Todos os que podem devem fazer parte do Enroll-HD.

Michaela Winkelmann tem advogado pela DH há muitos anos e, desde 2017, é presidente da Deutsche Huntington-Hilfe, a maior associação de DH na Alemanha. Ela partilha as suas perspetivas sobre o Enroll-HD e a sua importância para os participantes e as suas famílias.



Michaela Winkelmann

O que é que o Enroll-HD significa para os participantes e para as famílias com quem trabalha?

O Enroll-HD realmente ajuda as pessoas a ligarem-se aos outros e a ser parte da perspetiva global. Famílias inteiras, incluindo pessoas jovens, estão familiarizadas com o Enroll-HD na Alemanha e as visitas são parte da vida normal. Temos cerca de 1.700 membros na nossa associação, e frequentemente quando falo com as pessoas elas mencionam quando é a sua próxima visita Enroll-HD. Vejo regularmente as pessoas a partilharem as suas experiências das visitas não só dentro da comunidade DH mas para além disso, com publicações no Facebook e noutras redes sociais. Isto é algo que aumenta o conhecimento do que o Enroll-HD faz e as pessoas estão cada vez mais a entender a importância de fazer parte da investigação mesmo sem estarem doentes. Penso que isto é uma questão importante para falarmos e sermos abertos na comunidade DH, particularmente em termos de reduzir o estigma e aumentar a aceitação.

Uma coisa que realmente se destaca no Enroll-HD é que não há restrição de idade e as pessoas não têm de ter sintomas. Todos são bem-vindos para participar e contribuir para algo realmente significativo. Para as nossas famílias, é realmente importante conseguir fazer isso, e penso que é por isso que há tantos jovens a envolverem-se. E por causa do Enroll-HD, as pessoas estão muito mais cientes das outras atividades de investigação em que se podem envolver, e geralmente estão entusiasmadas para saber mais.

“A perspetiva familiar que o Enroll-HD abraça significa que toda a família pode vir às visitas e isto pode dar início a conversas importantes, não só na clínica mas também em casa”

Que mais pensa que o Enroll-HD oferece aos participantes?

Para além de terem a oportunidade de participar em algo realmente importante, os participantes podem-se sentar com os médicos e falar cara-a-cara sobre as suas experiências pessoais. Penso que isso ajuda muito. A perspetiva familiar que o Enroll-HD abraça significa que toda a família pode vir às visitas e isto pode dar início a conversas importantes, não só na clínica mas também em casa.

Na Deutsche Huntington-Hilfe, queremos apoiar as pessoas a apoiarem a investigação! Por isso promovemos o

Enroll-HD nas nossas reuniões, nas nossas newsletters, etc. Para muitas pessoas, participar no Enroll-HD é o ponto de partida para participar em outros estudos de investigação e ensaios.

De que forma o panorama da investigação e as atitudes relativas a participar em investigação mudaram nos últimos 10 anos?

Há 10 anos estava a decorrer um número limitado de ensaios, e estes estavam focados em sintomas específicos. Agora, temos ensaios que tentam diminuir a proteína huntingtina e efetivamente atrasar a progressão, ou talvez mesmo atrasar ou prevenir o início da DH. Penso que as pessoas estão mesmo entusiasmadas com isso. As pessoas com filhos, por exemplo, dizem-me que não só querem fazer algo por elas próprias e pelos seus filhos, mas também pela geração seguinte. Para isto acontecer, é crucial ter estudos como o Enroll-HD a decorrer. Há muita esperança na comunidade de DH e todos estão dispostos a contribuir para o objetivo final de encontrar um tratamento para esta doença familiar.



42⁺

Estudos & ensaios apoiados

Matt Ellison é o fundador da Huntington's Disease Youth Organization (HDYO) que oferece apoio e educação a jovens afetados pela DH em todo o mundo. Fala-nos das suas próprias experiências ao participar no Enroll-HD e o que Enroll-HD oferece aos jovens.

Fale-nos da sua própria experiência enquanto participante no Enroll-HD.

Comecei por participar no REGISTRY e tenho ido a visitas do Enroll-HD na minha clínica local há cerca de 10 anos, portanto desde o início! É uma experiência muito positiva e agradável. Enquanto pessoa positiva para a DH, conversar com a equipa Enroll-HD, que conheço bem e com quem estou muito familiarizado, é muito bom. Eles querem genuinamente passar tempo contigo e ao ceder dados, informação, e amostras biológicas para investigação futura, sentes que tu pessoalmente estás a ganhar alguma coisa com a visita desse dia.

O isolamento para jovens com DH pode ser um grande problema e é certamente algo para que eu estava muito alerta crescendo como jovem numa família DH. Para mim, participar no Enroll-HD ajuda bastante no desenvolvimento de um sentido de comunidade e oferece a oportunidade de construir ligações.

Que mais pensa que o Enroll-HD oferece aos jovens?

Através do nosso trabalho na HDYO percebemos que muitos jovens não estão sequer cientes de uma potencial participação em investigação. Então nós explicamos que nem tudo é negro na DH, há oportunidades e esperança genuína. Podem não ser sempre sucessos, mas está muita coisa a acontecer e isso é realmente entusiasmante! Explicamos que o Enroll-HD é um estudo global, é fácil de fazer, e não toma muito tempo.

Falar do valor de participar em investigação é uma mensagem central na HDYO, e também para mim pessoalmente.



14,815 +

Participantes ativos

Tivemos cerca de 7.000 pessoas de mais de 100 países a passar pela HDYO nos últimos 10 anos, e

embora nem todas essas pessoas vão participar no Enroll-HD,



Matt Ellison com a sua família

estes esforços ajudam a fazer mais pessoas participarem e a perceberem porque é importante. Mesmo que não experienciemos benefícios da participação nós próprios, os benefícios são colhidos pela comunidade DH de forma mais abrangente. Não há muita investigação em que os jovens possam participar, mas o Enroll-HD oferece aos jovens a oportunidade de fazer algo imensamente significativo.

Uma das coisas que temos tentado enfrentar na HDYO é o estigma, e embora as coisas tenham progredido, particularmente nos países ocidentais, ainda é um grande problema e ainda há muito por fazer. Desmistificar a investigação é parte de quebrar este estigma, e podemos ver os vários esforços da HDYO, do Enroll-HD, e de outras organizações como o HD-Buzz, todas a juntarem-se para apoiar isso.

“O Enroll-HD oferece aos jovens a oportunidade de fazer algo imensamente significativo”

Como acha que o panorama da investigação em DH mudou ao longo dos últimos 10 anos, e qual o

papel que o Enroll-HD desempenhou?

Penso que o progresso da investigação em DH nos últimos 10 a 15 anos tem sido espetacular! E a CHDI tem sido o catalisador para isso. Obviamente, o Enroll-HD tem sido particularmente importante ao juntar uma enorme quantidade de dados – de quase 28.000 participantes de todo o mundo! Isto

faz o trabalho de investigadores e empresas farmacêuticas muito mais fácil e permitiu o progresso que temos visto até agora. Enquanto a descoberta do gene que provoca a DH foi incrivelmente vital, neste momento a CHDI está realmente a

impelir as coisas para todo um outro nível com o Enroll-HD e a dar esperança às pessoas – pessoas que podiam não ter esperança de outro modo.

L Lauren Boak PhD é líder de desenvolvimento global na gigante farmacêutica Roche para o programa oligonucleótido antisense tominersen (ASO) para a DH. Já trabalhou de forma próxima com o Enroll-HD durante o desenvolvimento do programa tominersen.

Pode começar por nos dar uma vista geral do programa tominersen da Roche?

A Roche uniu-se à Ionis Pharmaceuticals durante a fase inicial no ensaio de fase 1/2a, e o programa cresceu a partir daí com o GENERATION HD1, o ensaio de fase 3 do tominersen. Duas doses do tominersen foram comparadas com placebo permitindo-nos olhar tanto para a segurança como para a eficácia. O Enroll-HD desempenhou um grande papel no planeamento deste ensaio, e ao mesmo tempo, noutros estudos relacionados que estamos a correr.

Depois de uma revisão do comité independente para a monitorização de dados [um grupo de especialistas em HD e estatísticos independentes que revêm regularmente dados do ensaio], a administração no ensaio GENERATION HD1 foi interrompida mais cedo que o esperado [em Março de 2021]. A preocupação foi que o grupo que estava a tomar doses de 120mg de tominersen a cada 8 semanas parecia estar pior do que o grupo placebo que não estava a tomar nenhum fármaco. Isto foi um momento devastador para todos nós na comunidade DH, mas o importante é aprender com isto e seguir em frente. Desde aí, temos estado a olhar com atenção para os dados do GENERATION HD1, GEN-EXTEND, GEN-PEAK e o estudo de história natural para melhor entender porque não vimos o que esperávamos com o tominersen.



Lauren Boak com a sua filha, Aria, e cadela, Nala

Então porque acha que não vimos o que esperávamos, e quais são os próximos passos?

O que podemos dizer agora, de acordo com as nossas análises post hoc que não estavam planeadas no início do estudo, é que indivíduos mais jovens com menores efeitos da doença tendiam a ter melhores resultados que indivíduos mais velhos e com doença mais severa. Adicionalmente, levantamos a hipótese de que os resultados negativos que observámos foram devidos a uma exposição demasiado alta ao tominersen. Por isso, vamos agora conduzir um novo ensaio de fase 2 para avaliar duas doses mais baixas para melhor compreender se há uma janela de

oportunidade em que o tominersen tenha efeitos benéficos neste grupo específico de indivíduos mais novos com doença menos avançada.

De destacar, o tominersen baixa tanto a huntingtina “má” como a huntingtina normal “boa”, por isso uma das coisas que temos de perceber é se os efeitos desapontantes que vimos no GENERATION HD1 foram devidos à redução da huntingtina boa ou de alguma forma relacionados com o fármaco em si. Estas descobertas serão importantes não só para o programa tominersen mas também por todas as abordagens para diminuir a huntingtina que estão a ser estudadas de momento, incluindo terapias génicas.

“O Enroll-HD oferece uma infraestrutura e uma plataforma que ajuda as empresas na sua investigação e nos ensaios clínicos”

Como é que o Enroll-HD ajudou no programa da Roche?

O Enroll-HD tem sido fenomenalmente influente em tudo isto. A DH é, claro, rara, mas o campo foi enormemente influenciado pela base de dados unicamente robusta e rica que surgiu do Enroll-HD. Quando as empresas como a Roche não têm experiência em DH, o Enroll-HD providencia um recurso inestimável e uma ferramenta tremenda. Então quando queremos avaliar algo como o tominersen, queremos saber como melhor desenhar estes ensaios, e como avaliar indi-

víduos com DH. Uma das formas chave em que o Enroll-HD teve um impacto enorme foi na definição de endpoints para os ensaios clínicos – como é que medimos se um fármaco novo funciona ou não? O Enroll-HD, e o campo mais vasto da DH, é único na sua abertura para a partilha de dados e ideias, e estarmos informados acerca de biomarcadores e endpoints tem sido absolutamente vital para o nosso trabalho.

Outro bom exemplo específico é como formámos parceria com o Enroll-HD para mapear os centros de estudo e os participantes. O Enroll-HD oferece uma infraestrutura e uma plataforma que ajuda as empresas na sua investigação e nos

ensaios clínicos, e continua a crescer e a estender-se no seu alcance global. Isto é importante porque queremos ser capazes de conduzir ensaios clínicos em DH não só nos EUA e Europa, mas para além disso.

Também precisamos de conseguir ter acesso a grandes números de potenciais participantes, o que o Enroll-HD consegue oferecer. Claro, temos de dar crédito aos próprios participantes por fazerem um trabalho tão fantástico! É bastante claro que na comunidade DH os participantes e as suas famílias se uniram e que este trabalho não é sobre nenhuma empresa individual nem nenhum ensaio individual, é sobre a rede de apoio e a colaboração de todos, e esta é uma força que continua a crescer!

“Claro, temos de dar crédito aos próprios participantes por fazerem um trabalho tão fantástico!”

Mike Panzara MD MPH é líder do departamento de descoberta de terapêuticas na Wave Life Sciences. Colaborou de forma próxima com o Enroll-HD durante o desenvolvimento do seu programa ASO.

Fale-nos do programa de desenvolvimento de fármacos na Wave.

A DH é causada por uma mutação no gene da huntingtina que leva à produção de uma forma mutante e tóxica da proteína huntingtina. Visto que as pessoas com DH também têm um gene que produz proteína huntingtina saudável, o nosso foco tem sido tentar reduzir especificamente a forma tóxica da huntingtina, permitindo ao mesmo tempo que a proteína saudável continue a fazer o seu trabalho, que é manter a homeostase [equilíbrio] no sistema nervoso central.

Estamos a apontar para uma localização específica no chamado “transcrito mutante” que tem sido reportado poder ser encontrada em pouco mais de um terço da população com DH. A nossa abordagem usa oligonucleótidos [pequenos segmentos de DNA ou RNA] para reduzir seletivamente a proteína mutante à medida que está a ser produzida no corpo.

Os nossos primeiros dois ensaios falharam porque não conseguimos que uma quantidade suficiente do tratamento em investigação chegasse ao cérebro dos participantes, onde a proteína mutante é produzida. Então voltámos ao início e desenvolvemos



Mike Panzara

agora uma nova forma de desenhar os nossos fármacos para potencialmente aumentar a quantidade que chega ao cérebro e, esperamos nós, reduzir a huntingtina mutante. Estamos a meio de um ensaio clínico de fase 1/2 chamado SELECT-HD, onde estamos a testar esta hipótese e está a progredir muito bem, e esperamos ter dados no final deste ano para guiar os nossos próximos passos. É o que chamamos um ensaio adaptativo, o que significa que temos um comité independente para a segurança dos dados para rever os dados de forma regular e nos aconselhar relativamente à dose e ao momento de administração do fármaco. Esperamos que isto reduza

o número de pessoas que temos de recrutar para responder a questões-chave de segurança e eficácia.

Como é que o Enroll-HD desempenhou um papel nisto?

Um elemento essencial destes ensaios clínicos tem sido identificar indivíduos que possam ser alvo de tratamento – pouco mais de um terço das pessoas com DH estão reportadas como tendo o polimorfismo de nucleótido único [SNP] que é o alvo do nosso fármaco no seu gene de huntington, por isso infelizmente nem todos podem participar, pelo menos por agora. Quando encontrarmos algo que funcione numa fração das pessoas esperamos conseguir expandir essa abordagem a outros grupos de pessoas. O Enroll-HD é uma

“O trabalho da Wave com o Enroll-HD tem sido uma colaboração maravilhosa desde o início”

das fontes de informação principais que usámos para identificar pessoas que possam se elegíveis. Os indivíduos são triados e é-lhes dada informação para que possam decidir se gostariam de participar – não contactamos pessoas diretamente nem temos acesso aos seus dados.

Os dados do Enroll-HD têm sido uma ferramenta enormemente útil e o trabalho da Wave com o Enroll-HD tem sido uma colaboração maravilhosa desde o início. O Enroll-HD está a permitir-nos avaliar terapias investigacionais que esperamos que um dia se traduzam em tratamentos efetivos para a DH. Esta abordagem colaborativa à investigação e a urgência na procura

“Penso que estamos num ponto de transição em que vamos ver muitas terapêuticas a emergir num futuro não muito distante. É um tempo extremamente entusiasmante para trabalhar no desenvolvimento de fármacos para a DH”

para tratamentos eficazes que conseguimos ver facilmente no campo da DH é, penso eu, única na medicina clínica.

Que desenvolvimentos no panorama de investigação em DH nos últimos 10 anos se destacam como sendo particularmente importantes para si?

Definitivamente não devemos subestimar quão longe chegámos. A inovação significativa e o progresso que fizemos

no desenvolvimento de biomarcadores para a DH destaca-se para mim. O desenvolvimento de biomarcadores noutros campos neurológicos acelerou grandemente o desenvolvimento de tratamentos. Penso que estamos num ponto de transição em que vamos ver muitas terapêuticas a emergir num futuro não muito distante. É um tempo extremamente entusiasmante para trabalhar no desenvolvimento de fármacos para a DH.

Jim Gusella PhD é professor de neurogenética no Massachusetts General Hospital e na Harvard Medical School. Ele teve um papel de liderança nos grupos colaborativos que mapearam o gene da huntingtina no cromossoma 4 em 1983 e na subsequente definição da mutação responsável por todos os casos de DH, em 1993. É agora uma força impulsora no consórcio Genetic Modifiers of Huntington’s Disease (GeM-HD) que usou muitos milhares de amostras de DNA de participantes do Enroll-HD e os seus dados clínicos para conduzir estudos de associação com todo o genoma e identificar “genes modificadores” que possam afetar a idade em que os movimentos involuntários surgem em pessoas com DH.



Jim Gusella

para aqueles que impactam a altura em que os sintomas se iniciam e a velocidade a que evoluem – chamamos-lhes “modificadores genéticos” – e este trabalho é crítico para o desenvolvimento de novos tratamentos.

Como é que o Enroll-HD tem contribuído para a procura de modificadores genéticos da DH?

Quando trabalhamos com genética humana precisamos de duas coisas. Primeiro, precisamos de entender o que normalmente se passa com os genes na população geral, e há esforços mundiais para definir essa variação genética normal. Depois, se queremos entender estes processos numa doença específica, como a DH, então temos de conse-

guir examiná-los numa população com essa doença. Na DH, precisamos de ter uma quantidade realmente grande de pessoas se queremos conseguir ver os efeitos dos modificadores genéticos. Nenhuma instituição única ou grupo de investigação conseguiria alguma vez ver um número suficiente de indivíduos com DH para ser capaz de fazer isto.

Ao ser capaz de fornecer dados de um grande número de indivíduos, caracterizados e definidos por investigadores



23+

Nações participantes

clínicos especializados que compreendem a doença muito bem, o Enroll-HD juntou o que é necessário para apoiar a investigação. Juntar quantidades de dados tão grandes e preencher os requisitos que o GeM-HD precisa é a razão por que conseguimos identificar vários modificadores genéticos durante a última década. O Enroll-HD teve um enorme impacto. A combinação de ter uma grande quantidade de participantes e a utilização de avaliações estandardizadas permite poderosas análises estatísticas em grandes grupos de indivíduos.

O que é que vai acontecer no futuro ao consórcio GeM-HD e ao Enroll-HD?

Ao trabalhar com o Enroll-HD, o nosso objetivo atual é descobrir e depois caracterizar como diferentes modificadores genéticos podem afetar os diferentes sinais e sintomas da DH. Também queremos expandir o nosso trabalho para além das populações europeias [o que inclui norte-americanos de ascendência Europeia], e mais uma vez, o Enroll-HD fornecerá os dados.

A comunidade DH é realmente especial no que diz respeito à participação em investigação e à contribuição no sentido de uma solução final para a doença. O Enroll-HD é crítico para o futuro desenvolvimento de tratamentos para a DH.

“O Enroll-HD teve um enorme impacto... grande quantidade de participantes e... avaliações estandardizadas permite poderosas análises estatísticas em grandes grupos de indivíduos”

Como acha que o Enroll-HD fez avançar a investigação na área de forma mais geral?

Os sucessos que vimos na DH ao

longo dos anos iniciaram originalmente uma corrente de estudos que acabou por levar ao Human Genome Project, onde a ideia era mapear todos os genes de doenças e as variações genéticas ao de todo o genoma. A investigação em DH ainda está a liderar o caminho no que diz respeito às modificações e interações genéticas que passam para primeiro plano quando há algo significativo para olhar, ou seja, algo que alte-

re o curso da doença. Penso que o futuro das doenças genéticas comuns será definir interações e subgrupos como estamos a fazer atualmente com a DH.

“O Enroll-HD é crítico para o futuro desenvolvimento de tratamentos para a DH”

O sucesso do Enroll-HD ao

fornecer um recurso combinado para a DH e os sucessos da investigação ao longo dos últimos anos realçam a diferentes organizações o valor desta abordagem. Foram precisos sucessos atrás de sucessos para convencer as pessoas – mas penso que foi um investimento que valeu a pena.

Darren Monckton BSc PhD é professor de genética humana na Universidade de Glasgow, no Reino Unido, e um membro do consórcio GeM-HD. A sua investigação foca-se na genética da DH e de outras doenças hereditárias raras e tem feito um uso extenso dos dados clínicos e da coleção de amostras biológicas do Enroll-HD.

Fale-nos da sua investigação.

Estamos a tentar entender as bases genéticas do motivo porque a idade de início dos sintomas varia tanto nos indivíduos com DH. Sabemos que a principal causa da doença é a expansão da repetição CAG no gene da huntingtina – e que, em geral, quantas mais repetições CAG a pessoa herda, mais precoces e severos serão os sintomas. Mas ainda há muita variação entre indivíduos, e dois indivíduos que herdem o mesmo número de repetições não vão necessariamente ter a doença ao mesmo tempo. A ideia geral é que compreender estas diferenças genéticas em indivíduos pode ajudar a revelar novos caminhos para intervenção terapêutica.



Darren Monckton e a sua pesca do dia!

Quais foram as suas principais descobertas nos últimos 10 anos?

Já sabemos há muito tempo que o número de repetições

CAG muda de uma geração para outra e que herdar mais repetições geralmente resulta numa idade de início de sintomas mais precoce. As repetições também se podem alterar ao longo da vida do indivíduo, frequentemente aumentando, e era geralmente pensado que este processo poderia contribuir para o agravamento da doença ao longo do tempo.

Ao longo dos últimos 10 anos, passámos de assumir que estas alterações nas repetições CAG estão provavelmente a agravar o curso da DH a conseguir confirmar isto com dados diretos.

Isto foi um passo tremendo para compreender o processo da doença, e os estudos em humanos que foram facilitados pelo Enroll-HD permitiram-nos chegar a este ponto.

Consegue explicar um pouco melhor qual foi o papel do Enroll-HD?

Os modelos animais têm sido críticos para a nossa compreensão da biologia da DH e para o que pode ser importante em humanos. Mas para responder ao que é realmente importante em humanos, temos de analisar humanos. Graças ao Enroll-HD, temos um grande número de indivíduos com DH que foram muito bem caracterizados clinicamente e que forneceram amostras biológicas, incluindo DNA. Apoiado por desenvolvimentos tecnológicos, ter a base de dados enorme do Enroll-HD permite-nos conduzir estudos que não seriam possíveis de outro modo.

Sabemos que a expansão da repetição CAG causa DH, e os modificadores genéticos

depois afetam o quão severa a doença se torna (ver a entrevista ao Jim Gusella).

Portanto, se alguém herda, digamos, 45 repetições CAG, no cérebro isso vai aumentando lentamente a uma velocidade que é modificada pela varia-

ção genética nos chamados genes reparadores do DNA [que já foi demonstrado serem genes modificadores].

Não é fácil estudar isto diretamente no cérebro porque isso só pode ser feito post mortem, então usando dados de indivíduos do Enroll-HD conseguimos medir a velocidade a que a repetição CAG se expande nas células sanguíneas ao longo

da vida. O efeito nas células sanguíneas é relativamente subtil comparado com a forma como se altera no cérebro. De qualquer modo, conseguimos demonstrar que o grau de expansão CAG era essencialmente proporcional à idade do indivíduo e a quantas repetições ele tinha ao início. Acreditamos que o que estamos a ver no sangue reflete o que se passa no cérebro, e outros dados do Enroll-HD mostram-nos

que as mesmas variantes genéticas nos genes de reparação de DNA estão associadas a sintomas mais severos e também a uma maior expansão da repetição CAG.

A reparação de DNA está agora firmemente na mira da indústria que está a desenvolver fármacos, como um alvo para intervenção terapêutica

- este é um avanço dramático em comparação com onde estávamos há 10 anos.

Que mais pensa que o futuro pode reservar para a investigação em DH?

Acho que será crítico ter um melhor entendimento da história natural da DH. Da uma

perspetiva de investigação, precisamos de conduzir ensaios clínicos com pessoas que não têm necessariamente

os sintomas claros que vemos em estadios mais tardios da doença. O Enroll-HD será muito importante para fazer isto avançar, já que a oportunidade para participar está aberta a todos que tenham, ou tenham risco de, DH.

O que se destaca para si como mais importante no Enroll-HD?

Como geneticista humano, poder aceder aos dados genéticos de milhares de indivíduos que o Enroll-HD fornece é fantástico. Isso permite-nos colocar questões que simplesmente não poderíamos colocar de outro modo. Pode soar um pouco geek, mas

simplesmente ter este número de participantes, e gráficos com milhares de pontos, não tem paralelo de um ponto de vista analítico, e que não tem rival nas outras doenças raras.

A nossa capacidade de gerar dados genéticos cresceu rapidamente em anos recentes, e os dados clínicos do Enroll-HD permitem-nos juntar tudo isto de uma forma muito pode-

“Para responder ao que é realmente importante em humanos, temos de analisar humanos”

“Este é, sem dúvida, um esforço de equipa que inclui as famílias DH, cientistas básicos, e médicos, além de quem trabalha na indústria farmacêutica e de biotecnologia”



106+

Artigos científicos publicados

rosa. Como cientista, é muito entusiasmante poder utilizar estes dados. Esperemos que este trabalho melhore as vidas de pessoas com DH através do desenvolvimento de novas terapêuticas. É uma honra ter acesso a dados que podem fazer desta uma possibilidade muito real.

Penso que a ideia de que milhares de famílias DH estão dispostas a contribuir para o Enroll-HD é realmente inspiradora para nós enquanto cientistas. Este é, sem dúvida, um esforço de equipa que inclui as famílias DH, cientistas básicos, e médicos, além de quem trabalha na indústria farmacêutica e de biotecnologia. O que temos no Enroll-HD é um recurso incrivelmente único para avançar investigação vital neste campo.

Enquanto plataforma de investigação clínica, o Enroll-HD apoia outros programas de investigação. Isto inclui estudos enquadrados como o PACE-HD, o DOMINO-HD e o HD-Clarity, que estão entrelaçados nas visitas anuais do Enroll-HD; isto reduz o fardo nos participantes, mantendo a alta qualidade da colheita de dados e as vantagens logísticas do Enroll-HD.

Monica Busse PhD é uma professora baseada no Centre for Trials Research na Universidade de Cardiff, no Reino Unido, e fisioterapeuta. Liderou vários estudos multicêntricos observacionais e intervencionais relacionados com atividade física, treino cognitivo, e mobilidade em DH, muitos dos quais ajudaram a desenvolver guidelines internacionais para a fisioterapia clínica, de forma baseada na evidência.

Como tem estado envolvida com o Enroll-HD?

Os nossos estudos PACE-HD e DOMINO-HD estão os dois enquadrados no Enroll-HD. O PACE-HD está agora completo, e foi a nossa primeira tentativa para enquadrar um estudo, ligando dados das nossas intervenções com exercício e avaliações funcionais com os dados do Enroll-HD. O DOMINO-HD ainda está a decorrer e é um estudo puramente observacional que olha para uma panóplia de dados de estilo de vida incluindo fisioterapia, sono e nutrição.



Monica Busse com os seus filhos, Kate e Max

trolados, e durante os últimos 10 anos, aprendemos a apreciar a importância de tentar encontrar melhores maneiras para avaliar o impacto de fatores de estilo de vida da DH. No PACE-HD, oferecemos a um subgrupo de participantes uma intervenção de treino de atividade física personalizado enquanto outros continuaram com as suas atividades habituais. Queríamos saber qual a melhor forma de usar uma plataforma como o Enroll-HD para avaliar este tipo de intervenção. Isto correu muito bem e com resultados muito interessantes.

Como é que o Enroll-HD beneficiou a sua investigação?

Graças ao Enroll-HD fomos capazes de recrutar mais rápida e eficazmente, já

que tínhamos informações de potenciais participantes antes do tempo e acesso a dados que sabíamos que tinham sido colhidos de acordo com guidelines internacionais. Além disso, o sentido de comunidade que é parte do Enroll-HD significou que pudemos anunciar o estudo de forma mais abrangente e a equipa Enroll-HD ajudou-nos a verificar os dados de uma forma que não conseguiríamos ter feito sozinhos. É fantástico trabalhar com a equipa Enroll-HD, e a infraestrutura já está testada.

A robustez à volta dos processos de investigação é crucial para mim. Olhando, por exemplo, para os standards necessários para as avaliações conduzidas – isso é mesmo importante, particularmente com uma avaliação que olha para movimentos involuntários ou que está aberta a interpretação. O Enroll-HD fornece standards definidos e certificações sobre



27,899⁺

Participantes desde o início

Há muito boas razões para querer integrar estudos sobre o estilo de vida na plataforma Enroll-HD.

As pessoas sabem que manterem-se ativas, terem uma dieta equilibrada, e dormirem o suficiente é provavelmente bom para elas. Isto faz com que seja mais difícil para os investigadores correrem estudos con-

como as avaliações são conduzidas para garantir que os dados são tão válidos quando possível.

Dada a confiança que as famílias DH depositaram em nós em termos do seu tempo e comentários, temos a obrigação de lhes dar alguma coisa em retorno. Uma parte muito importante do que o Enroll-HD nos permitiu fazer é partilhar os nossos dados com a comunidade científica.

Como acha que o Enroll-HD mudou o panorama da investigação em DH nos últimos 10 anos?

Penso que o Enroll-HD transformou completamente a forma como se investiga a DH. Os investigadores como eu podem juntar-se e a equipa Enroll-HD ouve e sugere maneiras em que possa ajudar. Eles trabalham arduamente para tornar a investigação possível com o apoio da infraestrutura Enroll-HD. O Enroll-HD tem sido a cola que nos une a todos através desta rede, e também através de comunicação e trabalho de proximidade.

“O Enroll-HD tem sido a cola que nos une a todos através desta rede, e também através de comunicação e trabalho de proximidade”

Penso que não podemos subestimar o valor do Enroll-HD, e particularmente a disponibilidade de dados de história natural, para permitir à indústria farmacêutica estudar trajetórias de doença ao longo do tempo. O Enroll-HD é útil para indivíduos com DH ao apoiar a forma como eles participam em ensaios clínicos, e também para as empresas farmacêuticas ao recrutar indivíduos apropriados para os seus estudos específicos.

O que a inspirou mais no trabalho com o Enroll-HD?

Para mim, os momentos mais inspiradores são quando as reuniões plenárias acontecem e vemos famílias, cientistas, e toda a gente junta. Penso que para pessoas que trabalham noutras doenças, o Enroll-HD estabelece um standard. O

Enroll-HD criou uma comunidade de famílias, investigadores, médicos, e outros profissionais de saúde, que trabalham todos juntos. Todos são bem-vindos, valorizados, e têm um papel a desempenhar. Sinto-me

incrivelmente afortunada por fazer parte do mundo da DH nos últimos 15 anos!

“O Enroll-HD criou uma comunidade de famílias, investigadores, médicos, e outros profissionais de saúde, que trabalham todos juntos”

Ed Wild MA MB BChir FRCP PhD é professor de Neurologia na University College London, neurologista consultor no National Hospital for Neurology and Neurosurgery na Queen Square de Londres, diretor associado do UCL Huntington’s Disease Centre e investigador principal do HDClarity.



Ed Wild

O que é o HDClarity e porque é importante?

O HDClarity é a primeira recolha de líquido cefalorraquidiano (CSF) multinacional e multicêntrica em DH. O CSF é o líquido transparente que rodeia e apoia o cérebro e a medula espinal, e, consequentemente, é uma importante fonte de informação sobre a DH que não conseguimos obter de pessoas vivas por outros meios.

As amostras de CSF permitiram-nos demonstrar que o fármaco tominersen faz o que queremos que faça - ou seja, reduz a huntingtina - e deu informações para o desenvolvimento dos primeiros ensaios em que o tominersen foi administrado a pessoas com DH. Portanto o CSF é muito importante para o

estudo de biomarcadores, que são coisas que podemos medir que nos dizem algo sobre o corpo humano ou uma doença, ou como um fármaco está a afetar o corpo. Os biomarcadores de DH podem realmente ajudar-nos a avançar mais rapidamente na direção de tratamentos eficazes.

Então como é que o Enroll-HD e o HDClarity se ligam?

O HDClarity é um dos maiores estudos enquadrados no Enroll-HD desde a sua fundação. Atualmente tem 28 centros ativos e já colhemos mais de 700 amostras de CSF. As avaliações core do HDClarity vêm do Enroll-HD, e usamos o mesmo portal online para registar os dados do HDClarity, portanto tudo é consistente e seguro.

Apesar de a DH ser uma doença rara, demorámos apenas cinco anos a passar de zero para cerca de 700 amostras, e muito deste sucesso é devido ao tamanho e alcance da pla-

taforma Enroll-HD. Por exemplo, uma consideração importante é a tradução da informação e do material do HDClarity para novas línguas, e a plataforma Enroll-HD vem automaticamente com muita tradução já incorporada. O Enroll-HD também oferece muitas outras coisas que não são tão visíveis, tais como equipas técnicas e de monitorização, e coordenadores de áreas linguísticas que nos ajudam em coisas como discussões com comissões de ética e problemas culturais em centros específicos.

No campo da investigação, a DH é frequentemente vista como pioneira no que diz respeito a este tipo de redes e colaborações globais. Com certeza, o Enroll-HD e tudo o que ele oferece é a inveja dos investigadores de doenças raras por todo o mundo devido ao seu tamanho, consistência, e amplitude de participação.

Como pensa que o cuidado clínico foi afetado pelo Enroll-HD?

A investigação e o cuidado clínico estão altamente integrados no Enroll-HD – as pessoas podem não ser avaliadas rotineiramente numa clínica de DH no que diz respeito à saúde mental ou problemas cognitivos, mas são avaliadas como parte do Enroll-HD. Se alguma coisa nas medidas do Enroll-HD for identificada como preocupante, isto pode ser uma base útil para discussão entre o participante e a equipa clínica. Para participantes sem sintomas motores, problemas que de outra forma poderiam não ser notados ou discutidos podem ser levados à atenção da equipa clínica, e essa é uma oportunidade que temos para providenciar cuidados, conselhos, ou informação a pessoas que normalmente teriam muitos anos entre visitas ou não teriam procurado ser referenciados para uma clínica de DH de todo.

Como pensa que o panorama da investigação em DH mudou durante os últimos 10 anos aproximadamente?

Uma das maiores mudanças, penso, é que nos tornámos muito mais organizados, não só na forma como conduzimos investigação globalmente mas também na nossa priorização. Clara-

mente, o maior exemplo disto é o surgimento de terapêuticas que reduzem a huntingtina.

“O Enroll-HD e tudo o que ele oferece é a inveja dos investigadores de doenças raras por todo o mundo devido ao seu tamanho, consistência, e amplitude de participação”

Tive a honra de administrar a primeira dose de tominersen a um participante na investigação em 2015, e esse foi o resultado de pelo menos uma década de desenvolvimento desse fármaco, desde o laboratório às ex-

periências em animais, até ao primeiro ensaio em humanos. Embora o ensaio de fase 3 do tominersen, o GENERATION HD1, não tenha terminado da forma que desejávamos (ver o artigo da Lauren Boak), este foi o maior ensaio que alguma vez existiu em DH e a mais dramática e impressionante conquista foi a rapidez com que conseguimos recrutar 800 participantes. Conseguir isso foi em grande parte devido à organização e infraestrutura do Enroll-HD.

O desenvolvimento de fármacos em doenças raras será sempre desafiante, mas a gigantesca base de dados do Enroll-HD que consegue mostrar quantas pessoas estão potencialmente disponíveis para serem convidadas para ensaios em cada centro, além dos seus dados clínicos associados, realmente atrai empresas farmacêuticas para a DH. Cada esforço que está a ser feito contribui com um bocadinho de munição na nossa luta contra a DH – e sabemos que está a funcionar, produzindo gigantescos dividendos científicos, deixando-nos um pouco mais próximos do dia em que poderemos celebrar a DH ter-se tornado uma doença tratável.

“O desenvolvimento de fármacos em doenças raras será sempre desafiante, mas a gigantesca base de dados do Enroll-HD... realmente atrai empresas farmacêuticas para a DH”

A **Enroll!** é uma publicação da CHDI Foundation, Inc., uma organização de investigação biomédica sem fins lucrativos exclusivamente dedicada a, de forma colaborativa, desenvolver terapêuticas que beneficiem substancialmente as pessoas afetadas pela doença de Huntington. Como parte dessa missão, a CHDI Foundation patrocina e gere o Enroll-HD. Mais informação pode ser encontrada em: www.chdifoundation.org

Editor: Simon Noble, PhD
Redatora de Ciência Sénior: Catherine Deeprise
Tradutora: Madalena Curva Esteves
Layout: Gabriele Stautner, artifax.com

A **Enroll!** está registada através de uma Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 Unported License. Isto significa que qualquer pessoa pode pegar em conteúdo da **Enroll!** e reutilizá-lo noutro local, desde que mencione a **Enroll!** e forneça o link www.enroll-hd.org

