

## ENROLL-HD: 10 ANNI DI FORZA

**Q**uesta edizione speciale di Enroll! celebra l'anniversario dei 10 anni di Enroll-HD, la grande comunità globale che ora rappresenta - quasi 28.000 partecipanti in 155 centri in 23 Paesi di 4 continenti - e i risultati che consente di ottenere e che alimentano la ricerca sulla malattia di Huntington (MH). Basandosi sul lavoro fondamentale dei precedenti studi REGISTRY (Europa) e COHORT (Nord America), Enroll-HD ha stabilito lo standard per gli studi di storia naturale nelle malattie rare ed è diventato una piattaforma di ricerca clinica preziosa e affidabile per la comunità della MH.

Enroll-HD ha trasformato il panorama della ricerca clinica e dello sviluppo di farmaci per la MH e gli ultimi 10 anni sono stati costellati da molti successi e novità nel campo della malattia, alcuni dei quali sono evidenziati in questo numero. Naturalmente ci sono state anche sfide e delusioni, questo fa parte della natura frustrante dello sviluppo dei farmaci, ma come comunità continuiamo ad andare avanti, imparando, adattandoci e spingendoci verso l'obiettivo finale di fornire terapie che miglioreranno in modo sostanziale la vita delle persone affette da MH. Grazie al vostro impegno e alla vostra dedizione, Enroll-HD ha fatto grandi passi avanti verso il raggiungimento dei suoi tre obiettivi principali:

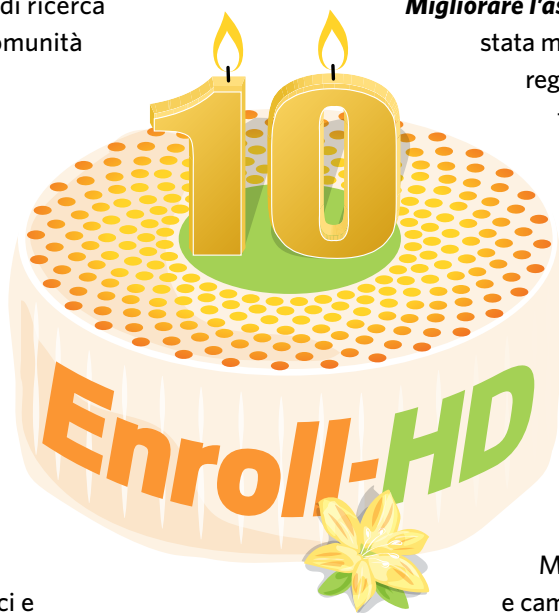
**Sostenere le sperimentazioni cliniche** Quasi la metà dei partecipanti alle sperimentazioni cliniche sulla MH in corso o recentemente concluse partecipa anche ad Enroll-HD, e i centri Enroll-HD hanno costituito quasi il 90% dei centri clinici coinvolti in queste sperimentazioni.

**Migliorare la comprensione della MH** La ricchezza dei dati e dei campioni biologici forniti dai partecipanti ha portato ad interessanti scoperte scientifiche, tra cui lo sviluppo di nuovi sistemi di classificazione per la stadiazione della malattia, i progressi nell'identificazione di biomarcatori, lo sviluppo di test per misurare la proteina Huntingtina e l'identificazione di diversi modificatori genetici dell'insorgenza della malattia che indicano nuovi importanti bersagli terapeutici.

**Migliorare l'assistenza clinica** L'assistenza clinica è stata migliorata incoraggiando visite cliniche regolari, utilizzando procedure di valutazione standardizzate, formando i medici e promuovendo una cultura di eccellenza.

Questi e tutti gli altri risultati che festeggeremo nel corso del prossimo anno sono possibili solo grazie alla dedizione, all'impegno e al duro lavoro degli operatori sanitari, dei sostenitori, dei ricercatori, degli sponsor, dei donatori e, soprattutto, delle famiglie affette da MH che contribuiscono con i loro dati e campioni biologici ad Enroll-HD. Ognuno di voi ha scelto attivamente di contribuire con il proprio tempo, la propria energia e le proprie conoscenze.

In questa edizione speciale dell'anniversario di Enroll! abbiamo parlato con alcune delle migliaia di persone che hanno contribuito a rendere Enroll-HD ciò che è oggi. Queste voci - alcune nuove, altre già conosciute - descrivono il significato che Enroll-HD ha per loro, il modo in cui ha influenzato le loro vite creando connessioni e speranza, e il modo in cui ha reso possibile la ricerca innovativa sulla MH. Ci auguriamo sinceramente che siate orgogliosi di ciò che avete realizzato.



**A**nne Rosser PhD FRCP è professore di neuroscienze cliniche all'Università di Cardiff, Regno Unito, e presidente del European Huntington's Disease Network (EHDN). È stata coinvolta in Enroll-HD sin dall'inizio ed è il neurologo a capo del centro clinico Enroll-HD che copre l'intero Galles meridionale.

### Come pensa che Enroll-HD abbia influenzato l'assistenza clinica alle persone affette da MH?

A livello globale, abbiamo imparato molto di più sul fenotipo della MH [le caratteristiche cliniche e la presentazione della malattia]. Adesso abbiamo un grande gruppo di neurologi, psichiatri, psicologi e altri operatori sanitari che tendono a condividere più facilmente le loro idee in termini di ciò che ritengono possa funzionare o meno e credo che questo sia stato davvero prezioso per l'assistenza clinica.

Enroll-HD garantisce un metodo sistematico di raccolta dei dati. Quando si usa lo stesso metodo per ogni paziente visitato è molto più facile seguire una persona e capire come sta progredendo clinicamente.

### Quali aspetti di Enroll-HD spiccano per quanto riguarda la ricerca e in che modo ciò ha permesso di proseguire la ricerca?

Enroll-HD è uno studio enorme da molti punti di vista! Sono poche le malattie in cui un numero così elevato di partecipanti è stato seguito per un periodo di tempo così lungo, parallelamente al prelievo di campioni biologici. Si può capire il valore di tutto ciò se si considera ciò che il consorzio GeM-HD è riuscito ad identificare i modificatori genetici dell'età di insorgenza dei sintomi motori (si veda l'intervista a Jim Gusella). Anche se non disponiamo ancora di terapie, sono stati identificati bersagli molto interessanti che, a mio avviso, col tempo porteranno allo sviluppo di trattamenti efficaci.



Anne Rosser - evviva!

Avere un set di dati così vasto che i ricercatori possono sfruttare in termini di generazione di ipotesi - essere in grado di porre una domanda e interrogare/analizzare i dati esistenti - fornisce una solida base per la ricerca futura e per la richiesta di sovvenzioni. È davvero incredibile! I colleghi che lavorano su malattie diverse sono spesso invidiosi del fatto che abbiamo questo enorme studio longitudinale e che questo continui a svilupparsi con studi come ad esempio HDClarity e imageClarity.

Un altro valore di Enroll-HD è che avere molti centri clinici esperti di MH attivi e funzionanti è stato fondamentale per poter condurre studi interventistici, come quelli condotti di recente da Roche. Avere un enorme database da cui i pazienti possono essere identificati per partecipare ad ulteriori studi è un vero vantaggio: si tratta di persone che conosciamo perché le vediamo almeno una volta all'anno, il che significa che si crea fiducia e un desiderio di coinvolgimento come comunità. La comunità della MH è molto aperta a contribuire alla comprensione della malattia.

### Come pensa sia cambiato il panorama della ricerca sulla MH negli ultimi 10 anni?

Dieci o quindici anni fa non sapevamo molto sulla malattia di Huntington in termini di patologia o fenotipo e non esistevano studi clinici interventistici sui modificatori genetici per la malattia. Enroll-HD era

appena iniziato e da allora il panorama è cambiato a vista d'occhio. Se ripenso alle presentazioni che facevo all'epoca è chiaro che tutto quel lavoro è andato molto avanti. Ci sono stati cambiamenti enormi, in particolare nell'ambito dei modificatori genetici, perché semplicemente non avevamo abbastanza partecipanti per condurre quel tipo di studi. Ora stiamo esaminando potenziali bersagli terapeutici entusiasmanti di cui non sapevamo nulla 10 anni fa, e questo è dovuto in gran parte ad Enroll-HD. Enroll-HD ha continuato il lavoro incominciato con REGISTRY e lo ha portato ad un livello completamente nuovo, diventando così il catalizzatore dei notevoli progressi che abbiamo fatto.

*“Ci sono stati enormi cambiamenti... ora stiamo esaminando potenziali bersagli terapeutici entusiasmanti di cui non sapevamo nulla 10 anni fa”*



**21,044** +

Partecipanti attuali

### Qual è l'episodio più stimolante che ha incontrato grazie ad Enroll-HD?

Beh, non si tratta di un singolo episodio che mi ha ispirato, ma trovo sempre sorprendente il numero di pazienti che vengono a dedicare il loro tempo, anche quando stanno attraversando un momento molto difficile. Ho avuto partecipanti che si stavano riprendendo dal trattamento del cancro e altri

che sono arrivati solo poche settimane dopo la perdita di un familiare. Questo pone tutto in un'ottica prospettica. Come persona coinvolta fin dall'inizio, anche l'entusiasmo del team di Enroll-HD è davvero stimolante e ha mantenuto l'intero progetto davvero vivo e vibrante. Dopo dieci anni, Enroll-HD è ancora in corso e non dà segni di cedimento: un risultato notevole per l'intera comunità!

**D**aniel Claassen MD MS è professore di neurologia presso il Vanderbilt University Medical Center e direttore del Vanderbilt Huntington's Disease Center of Excellence di Nashville, Tennessee, dove è sperimentatore principale in un grande centro clinico Enroll-HD.

### Ci parli del suo centro clinico e del ruolo di Enroll-HD.

Abbiamo iniziato come centro Enroll-HD circa otto anni fa e ora abbiamo più di 400 partecipanti. Enroll-HD ci ha dato l'opportunità di costruire la clinica, il nostro lavoro di ricerca e la nostra formazione. I vantaggi sono molteplici: senza Enroll-HD non saremmo in grado di sostenere le nostre infermiere e i nostri assistenti sociali, per esempio. Per i partecipanti invece Enroll-HD offre l'opportunità di impegnarsi nello studio più ampio sulla MH a livello globale. Questo coinvolgimento risuona con i nostri pazienti e le nostre famiglie e tutti ne vogliono fare parte!

### In che modo Enroll-HD ha sostenuto la ricerca?

Innanzitutto c'è il finanziamento che ha sostenuto l'infrastruttura, oltre alla disponibilità di enormi quantità di dati provenienti da Enroll-HD che possono guidare meglio il processo decisionale quando cerchiamo di affrontare questioni molto difficili come "quanto è grande il campione di cui ho bisogno?" e "qual è l'endpoint che dovrei esaminare e come cambia questa variabile nel tempo?".

C'è anche il coinvolgimento dei pazienti che deriva dalla partecipazione ad Enroll-HD e dall'essere consapevoli che



Daniel Claassen (secondo da sinistra) e il resto del team Enroll-HD di Vanderbilt

*"Enroll-HD ci ha dato l'opportunità di costruire la clinica, il nostro lavoro di ricerca e la nostra formazione"*

li visiteremo regolarmente, su base annuale. Ciò normalizza le discussioni sulla ricerca e fornisce ai partecipanti un contesto in cui comprendere la ricerca ed i rischi e benefici relativi alla partecipazione.

### In che modo la partecipazione ad Enroll-HD ha contribuito a migliorare l'assistenza clinica?

Spesso quando una persona affetta da MH si rivolge ad un neurologo l'interesse principale è rivolto ai sintomi motori e potrebbe esserci una mancanza di attenzione per l'umore o per i problemi cognitivi. Le valutazioni di Enroll-HD ci costringono a valutare in modo completo e sistematico l'intera gamma di sintomi e ne vediamo i benefici.

Uno dei risultati è che abbiamo sviluppato un rapporto molto stretto con il nostro team di psichiatri e con i consu-

lenti della psichiatria ospedaliera perché abbiamo seguito molte persone depresse e con tendenze suicide. Penso che la nostra assistenza clinica sia migliorata perché abbiamo avuto l'opportunità di riflettere su ciò che stavamo valutando e sui risultati di queste valutazioni.

Questa visione olistica e centrata sul paziente è fondamentale per Enroll-HD, perché i centri devono tenere conto di ogni aspetto della salute dei partecipanti. Ci ha fatto capire che dovevamo ampliare il nostro ambito clinico.



**155** +

Centri clinici

#### Quali aspetti di Enroll-HD le sembrano fondamentali per il suo successo?

Innanzitutto l'applicabilità clinica delle misurazioni che forniamo ai partecipanti. Grazie

a ciò, i ricercatori sulla MH sanno come i sintomi cambiano nel tempo, quali sono gli elementi importanti, come possono essere misurati e i partecipanti possono vedere come ciò influisce sulla loro assistenza clinica. In secondo luogo, c'è la routine e la sensazione di rimanere connessi con la clinica:

il fatto di partecipare ad Enroll-HD consente di rimanere in contatto ogni anno e questo tipo di comunicazione è davvero importante.

*“Questa visione olistica e centrata sul paziente è centrale in Enroll-HD, perché i centri devono tenere conto di ogni aspetto della salute dei partecipanti”*

#### Come pensa sia cambiato il panorama della ricerca sulla MH negli ultimi 10 anni e quale ruolo ha svolto Enroll-HD?

Molte valutazioni utilizzate oggi nell'assistenza clinica e nella ricerca si basano su Enroll-HD. C'è stata sicuramente un'accelerazione

degli studi clinici che altrimenti non avremmo visto e siamo fortunati che così tante aziende abbiano investito in questo settore.

Uno dei motivi è che abbiamo una migliore comprensione del decorso della malattia e di dove gli interventi [terapeutici] possano o meno inserirsi. Per un'azienda farmaceutica essere in grado di ottenere la consulenza di una fondazione come CHDI, che ha seguito nel tempo quasi 28.000 pazienti per capire come e quanto rapidamente cambiano i sintomi, soprattutto in una malattia rara, è una risorsa inestimabile. Grazie ad Enroll-HD, ora ci poniamo domande su cosa accade nelle fasi iniziali della malattia e, cosa fondamentale, se possiamo intervenire prima.

## SITO WEB DI ENROLL-HD - AGGIORNATO!

Abbiamo lanciato una versione aggiornata del sito web Enroll-HD all'inizio di quest'anno con funzionalità migliorate, nuovi contenuti e caratteristiche e con un aspetto moderno. Una risorsa per l'intera comunità MH - comprese famiglie, sostenitori, medici, ricercatori e chiunque altro abbia una connessione o un interesse per la MH - la home page porta rapidamente l'utente alle sezioni più rilevanti su misura per utenti specifici.

**“For HD Families”** può aiutarti a saperne di più sullo studio, sulla piattaforma Enroll-HD e sul suo funzionamento, sulle opportunità di ricerca clinica e su come essere coinvolto, e a comprendere meglio la MH e la ricerca sullo sviluppo di nuove terapie. La nuova pagina **“Resources”** completa per ciascuno dei 23 Paesi che attualmente fanno parte di Enroll-HD, compilata grazie al contributo delle organizzazioni locali sulla MH, adesso elenca le reti di supporto locali.

Nel corso del prossimo anno, esanderemo il sito Web per incorporare contenuti rilevanti per sponsor di studi clinici, centri dello studio e comitati governativi, oltre a tradurre le pagine di **“For HD Families”** in più lingue.

Come sempre, apprezziamo qualsiasi feedback e idea su come migliorare ulteriormente.



**S**aül Martinez-Horta PhD è neuropsicologo e ricercatore presso la Movement Disorders Unit dell'Ospedale de la Santa Creu i Sant Pau di Barcellona. Avendo lavorato in precedenza come Lanco per EHDN nell'ambito di REGISTRY, Saul è stato coinvolto in Enroll-HD fin dal principio.

#### **Cosa significa per lei essere coinvolto in Enroll-HD?**

Essere coinvolto in Enroll-HD fin dall'inizio mi ha permesso di contribuire alla preparazione di un progetto mondiale che è andato ben oltre l'idea iniziale di sviluppare una clinica multidisciplinare per la MH! Questo è particolarmente evidente in termini di risorse di ricerca che Enroll-HD offre.

#### **In che modo Enroll-HD ha facilitato la ricerca?**

Sono convinto che, come piattaforma e struttura scientifica, Enroll-HD abbia svolto un ruolo centrale nell'evoluzione dello studio scientifico della MH a livello globale. Questo va ben oltre le attività svolte nella nostra sede. La prospettiva mondiale e gli sviluppi negli studi clinici e nella ricerca che abbiamo ora sono sorprendenti e c'è una chiara associazione tra Enroll-HD e questi sviluppi. Enroll-HD non è solo uno studio osservazionale ma fornisce struttura e coesione al settore. Studi multicentrici come Enroll-HD ci permettono di raccogliere un'enorme quantità di dati che ci aiutano nella comprensione della MH ed i partecipanti sono consapevoli di far parte di qualcosa di veramente grande.

Per quanto riguarda gli aspetti pratici, in un centro come il nostro, l'identificazione dei potenziali pazienti che possono essere invitati a partecipare a studi clinici può ora essere determinata con pochi clic al computer. Naturalmente l'arruolamento negli studi clinici deve essere rapido ed efficace ed Enroll-HD garantisce che questa esigenza sia soddisfatta!

#### **Pensa che Enroll-HD abbia contribuito a migliorare l'assistenza clinica?**

Le valutazioni che conduciamo e i follow-up con i pazienti e con le loro famiglie ci permettono di passare molto più tempo a lavorare direttamente con le persone. Ricordo quando mio nonno andò dal neurologo, circa 15 anni fa, e gli fu detto: "Ok, hai la Corea di Huntington. Ci vediamo più o meno tra

*"Enroll-HD ha svolto un ruolo centrale nell'evoluzione dello studio scientifico dell'HD a livello globale"*

*"In termini di cura delle persone questa è una sensazione unica"*



Saül Martinez-Horta con suo figlio Saül

due anni". La situazione è completamente cambiata. Con Enroll-HD le persone sanno che verranno regolarmente in clinica per le visite e che sarà offerta loro l'opportunità di partecipare ad altre attività. In termini di cura delle persone questa è una sensazione unica.

#### **Qual è la cosa che preferisce del lavorare in Enroll-HD?**

Ci sono molte cose, ma per me una cosa davvero importante è lavorare con le famiglie affette da malattia di Huntington. È straordinario non solo dal punto di vista professionale, ma anche da quello umano. Ci si trova

di fronte a persone che vivono con una patologia devastante ed è davvero straordinario capire e vedere come

affrontano questo tipo di esperienza. Questo va ben oltre gli aspetti medici, è più esistenziale. Il tipo di lezioni che imparo ogni singolo giorno, lavorando nel campo della MH, è incredibile. Dicevo sempre ai miei studenti che per capire la prospettiva clinica bisogna ascoltare le persone e quello che spiegano su come vivono.



**45,990** +


Provette di campioni biologici utilizzati

**G. Bernhard Landwehrmeyer** MD PhD FRCP è professore di neurologia all'Università di Ulm in Germania, dove dirige anche l'Huntington Disease Center. Con una lunga storia di lavoro nella MH, Bernhard è uno dei membri fondatori dell'EHDN ed è lo sperimentatore principale di Enroll-HD.

### Come pensa sia cambiato il panorama della ricerca clinica nei 30 anni in cui ha lavorato nella MH?

A mio avviso il più grande cambiamento negli ultimi 30 anni - e questo è almeno in parte dovuto ad Enroll-HD - è un forte spirito di collaborazione, il desiderio dei centri clinici MH di lavorare insieme in tutto il mondo e di cooperare in studi multicentrici basandosi su una comunità globale emergente di famiglie affette da MH, medici e ricercatori.

Il concetto originale alla base di Enroll-HD era quello di combinare gli studi osservazionali di storia naturale esistenti per creare una piattaforma globale che incorporasse Nord America, Europa, Australia, Nuova Zelanda e anche alcuni paesi dell'America Latina e dell'Asia. Stava diventando sempre più evidente che i futuri interventi clinici e gli studi controllati randomizzati avrebbero rappresentato uno sforzo globale e che una comunità di centri multipli di studio dedicati alla MH che fornissero una piattaforma più unificata e più armonizzata sarebbe stata appropriata per svolgere questo compito. Naturalmente la malattia di Huntington è un problema a carattere mondiale ed Enroll-HD non è ancora diventata una piattaforma completamente globale. Questa rimane un'aspirazione importante.

 **61 M<sup>+</sup>**  
Data point

La mia percezione è che la ricerca e la comunità della MH in questo periodo siano cresciute insieme, perché siamo tutti consa-

pevoli che stiamo lavorando ad un programma congiunto, utilizzando una piattaforma condivisa in molti Paesi e contribuendo tutti ad un unico progetto: Enroll-HD. Ogni contributo di dati clinici e campioni biologici aiuta a migliorare la nostra conoscenza e comprensione della MH e questo sta producendo intuizioni molto, molto importanti.



G. Bernhard Landwehrmeyer

### Quali fattori ritiene siano stati importanti per il successo di Enroll-HD fino ad oggi?

Penso che la fiducia sviluppata tra tutte le parti interessate - famiglie, ricercatori, medici e altri operatori sanitari - sia stata fondamentale. Ad esempio, si è instaurato un rapporto di fiducia tra i centri clinici e le famiglie affette da MH che possono fare affidamento sui centri sia per ottenere un'assistenza eccellente che per opportunità di ricerca. Quando c'è fiducia accadono cose buone e questo è ciò che vediamo con Enroll-HD.

Il finanziamento che Enroll-HD fornisce ai centri clinici ha portato molti vantaggi, tra cui l'assunzione e il mantenimento di personale esperto e qualificato, nonché investimenti nella loro continua formazione e crescita. Questa continuità è impor-

te, significa che possiamo garantire sia processi di valutazione di alta qualità che assicurino l'accuratezza dei dati raccolti sia che l'esperienza possa essere positiva per i partecipanti.

Un altro fattore è l'apertura con cui condividiamo i dati. Tutti i centri clinici e i ricercatori sono consapevoli che gli studi sulle malattie rare richiedono un numero sufficiente di

osservazioni e questo non può essere raggiunto come sforzo autonomo.

Enroll-HD consente alla ricerca di avere numero appropriato di partecipanti ed è inteso come una

collaborazione in cui il contributo di ciascuno come singolo individuo ad un progetto unico più grande è pienamente riconosciuto.

*“Quando c'è fiducia accadono cose belle. E questo è ciò che vediamo con Enroll-HD”*

Credo che i partner dell'industria farmaceutica apprezzino molto quanto sia ben organizzata la comunità della MH e apprezzino il valore di Enroll-HD nel reclutamento, la conoscenza ottenuta in loco e le capacità a livello mondiale. È davvero semplice: grazie ad Enroll-HD non sono necessari studi da parte di partner esterni poiché il team operativo di Enroll-HD ha già sufficientemente le conoscenze necessarie.

Facciamo quasi esclusivamente studi conclusivi, cioè studi che sono già adeguatamente robusti per poter rispondere alla domanda che ci stiamo ponendo, anche se la risposta che otteniamo potrebbe non essere sempre di nostro gradimento. Enroll-HD ha dato un importante contributo alla migliore identificazione dei biomarcatori e del loro ruolo nello sviluppo clinico, oltre a sostenere in generale tutta la ricerca clinica.

### E i prossimi 10 anni? Cosa vede all'orizzonte per Enroll-HD?

Mi piacerebbe vedere più ricerche sui biomarcatori, sugli endpoint e sulle valutazioni dei risultati che utilizziamo nella ricerca clinica sulla MH e penso che Enroll-HD sia la piattaforma perfetta per accelerare il loro sviluppo e la loro validazione nei prossimi 10 anni. Ma soprattutto spero di vedere Enroll-HD dare la speranza che, con una collaborazione globale ed una rapida validazione di strumenti di valutazione ed endpoint appropriati, riusciremo ad identificare correttamente il potenziale di nuovi composti chimici o altri tipi di nuovi interventi. Non possiamo mai sapere con certezza se gli interventi che stiamo esploro-

rando negli studi clinici manterranno le grandi speranze che riponiamo in essi: non sono garantiti risultati positivi. Ciò che possiamo garantire è che migliorando l'efficienza dei processi in cui generiamo evidenze, possiamo arrivare a risultati che siano solidi e robusti e su cui poter fare affidamento.

### Infine, qual è la cosa più stimolante che ha riscontrato lavorando con Enroll-HD?

Una delle cose veramente stimolanti che ho sperimentato più volte in prima persona è la generosità e la mentalità delle famiglie che partecipano ad Enroll-HD. Quella mentalità è "non lo sto facendo per me stesso, lo sto facendo per un futuro migliore per i miei figli e per le altre persone

colpite all'interno della comunità della MH". Questa è una mentalità in cui la prima domanda non è "cosa ci guadagno?" ma "cosa ci guadagna la comunità?" Per me questa è la cosa più stimolante di Enroll-HD e credo che sia la giusta mentalità con cui contribuire alla ricerca e, in definitiva, superare questa malattia devastante.

*"Una delle cose veramente stimolanti... è la generosità e la mentalità delle famiglie che partecipano ad Enroll-HD"*

**G**reg Witkowski MD PhD—sperimentatore principale presso il centro Enroll-HD "Institute of Psychiatry and Neurology" di Varsavia—e Danuta Lis—presidente di "Polskie Stowarzyszenie Choroby Huntingtona", la principale organizzazione di sostegno della MH in Polonia—parlano di come Enroll-HD abbia contribuito a migliorare l'assistenza clinica, la ricerca e le esperienze delle famiglie affette da MH in Polonia.



Greg Witkowski

### Cosa significa far parte di Enroll-HD per lei e per le famiglie affette da MH in Polonia?

**Greg:** Siamo entusiasti di far parte di Enroll-HD per molte ragioni tra cui i vantaggi che ciò apporta all'assistenza clinica dei malati. Le visite di Enroll-HD sono molto più lunghe delle visite ambulatoriali di routine per le persone affette da MH e le valutazioni sono condotte in modo molto

più sistematico e dettagliato. Nell'ambito di Enroll-HD valutiamo i sintomi motori, lo stato psichiatrico e anche le capacità cognitive per ottenere una comprensione più completa di ogni individuo e queste valutazioni vengono ripetute ogni anno. Ciò significa che i pazienti e le loro famiglie sanno dove si trovano in termini di progressione della malattia e cosa possono aspettarsi in futuro.



Danuta Lis

Ben il 99% delle persone che entrano nella nostra clinica fa anche parte di Enroll-HD e molti hanno iniziato nel lontano 2014: questo significa che abbiamo dati raccolti negli ultimi otto anni, il che è davvero prezioso. Penso che gestiamo anche l'assistenza clinica dei partecipanti

in modo più efficace perché i pazienti sono valutati con diverse modalità. Non conosciamo solo lo stato clinico di un individuo ma anche le sue condizioni sociali ed il ruolo dei caregiver. Questo ci consente di rispondere in modo più efficace alle esigenze di ogni individuo, determinare se l'aiuto che ricevono attualmente sia appropriato e sufficiente ed indirizzarli se necessario ad avere un ulteriore supporto. A mio parere, Enroll-HD ha reso il lavoro quotidiano dei medici molto più efficace.

**Danuta:** Rappresento le famiglie affette da MH in Polonia dal 2005 e ho assistito a cambiamenti significativi. Un cambiamento positivo è la partecipazione ad Enroll-HD da parte di tante persone che sono state coinvolte fin dall'inizio: è un'opportunità di partecipare a qualcosa di importante che andrà a beneficio sia loro che dei figli. Sapere di far parte di un vasto gruppo di famiglie affette da MH e professionisti che cercano una cura per la malattia, dà loro speranza. Partecipo alle riunioni con il Ministero della Salute nei comitati per i pazienti con malattie rare e so che molte malattie rare non hanno la base informativa di Enroll-HD e quindi non ci sono progressi.

#### Cos'altro pensa che Enroll-HD offra alle famiglie?

**Danuta:** Enroll-HD offre alle famiglie un'importante opportunità per incontrare professionisti e medici e parlare delle loro esperienze, porre domande, discutere del futuro e anche parlare dello stigma che potrebbero provare. Tramite Enroll-HD c'è un aumento all'apertura e all'accettazione che da come risultato la partecipazione alla ricerca ed un maggiore senso di comunità. Quando parlo con persone e famiglie, percepisco che si sentono molto più forti ed informati sulla malattia rispetto a prima dell'esistenza di Enroll-HD.

**Greg:** Anche in clinica abbiamo osservato un'augmentata apertura. È davvero importante che le famiglie siano consapevoli che stanno prendendo parte a qualcosa che non si trova solo in un centro o in un ospedale, ma che fanno parte di un progetto che si sta svolgendo in tutto il mondo. Penso che i partecipanti si sentano meno soli prendendo parte ad Enroll-HD perché è uno studio vasto che fornisce un senso di comunità. Sento spesso i partecipanti affermare di non avere speranza di fronte ad una malattia così terribile ma En-

roll-HD aiuta a ridurre questo senso di frustrazione. Si deve ricordare anche la componente educativa di Enroll-HD perché permette alle persone di avere dialogo e scambiare informazioni sia all'interno della propria famiglia che con altre famiglie.

*“Grazie a Enroll-HD, le famiglie affette da MH in Polonia sono consapevoli che esiste un'ottima ragione per sperare!”*

#### Come pensa che Enroll-HD abbia facilitato la ricerca clinica?

**Greg:** La stragrande maggioranza dei nostri pazienti è anche coinvolta in diversi progetti e sperimentazioni relativi alla MH, tra cui DOMINO-HD, un grande progetto multicentrico europeo sui biomarcatori digitali. La coope-

razione internazionale nella ricerca è molto importante e in Polonia stiamo conducendo ricerche che sono assolutamente dipendenti da Enroll-HD. Avere un accesso rapido ed efficace all'enorme database di Enroll-HD è lo strumento perfetto per massimizzare gli sforzi della ricerca e questo a sua volta attira le aziende farmaceutiche interessate alla MH in Polonia per condurre le loro ricerche. In Polonia ci sarebbero molte meno ricerche se non fosse per Enroll-HD.

In generale, penso che le persone siano molto entusiaste di far parte di un progetto che consenta il miglioramento della nostra comprensione della MH. Ci sono altre malattie, come il morbo di Parkinson, per cui purtroppo il tipo di opportunità che offre Enroll-HD non sono disponibili.

#### Come pensa che sia cambiato il panorama della MH negli ultimi 10 anni?

**Greg:** Ho iniziato a lavorare nella ricerca sulla MH nel 2007 e per lo più avevamo studi molto piccoli condotti in diverse istituzioni con un numero limitato di partecipanti. Questo è cambiato completamente perché ora abbiamo studi

multinazionali e che coinvolgono più centri, tra cui Enroll-HD e altre sperimentazioni. Poiché abbiamo costruito infrastrutture ed implementato capacità tecniche

presso la nostra sede, possiamo arruolare più partecipanti e organizzare tutto in modo molto più efficace. Enroll-HD ha dato un enorme contributo a tutto questo.

**Danuta:** La situazione è cambiata molto negli ultimi 10 anni. Sappiamo molto di più sulla malattia e, grazie ad Enroll-HD, le famiglie affette da MH in Polonia sono consapevoli che esiste un'ottima ragione per sperare!

*“Penso che i partecipanti si sentano meno soli prendendo parte ad Enroll-HD perché... fornisce un senso di comunità”*





Louise Vetter con la sua famiglia

**Louise Vetter è presidente e amministratore delegato della Huntington's Disease Society of America (HDSA). Enroll-HD è l'unica piattaforma di ricerca che sia mai stata formalmente approvata dall'HDSA.**

#### **Cosa c'era in Enroll-HD che ha portato alla sua approvazione da parte dell'HDSA?**

L'idea di una piattaforma globale nella ricerca sulla MH ha davvero spinto il consiglio di amministrazione dell'HDSA a considerare Enroll-HD come un qualcosa di diverso. Enroll-HD non era solo uno studio, né solo un'iniziativa di ricerca, era un'iniziativa globale davvero nuova per accelerare non solo lo sviluppo terapeutico ma anche, potenzialmente, aprire la strada verso cure più significative. Tutti questi elementi hanno reso molto facile per HDSA affermare che Enroll-HD meritasse il nostro pieno supporto. Il fatto che Enroll-HD non fosse solo rivolto alle persone ad un certo stadio della malattia ma che fosse diretto a chiunque in una famiglia affetta da MH ha presentato un invito di partecipazione della comunità completamente diverso rispetto a ciò che era disponibile in quel momento, e proprio questo, penso che sia stato ed è molto potente e stimolante.

#### **Come pensa che Enroll-HD abbia cambiato il panorama della ricerca clinica da allora?**

Pensando al passato, il panorama della ricerca clinica per la malattia di Huntington era in realtà piuttosto segmentato e frammentato sino a 10/12 anni fa. Sebbene fossero in corso diversi studi osservazionali e clinici, la ricerca clinica e il lavoro in corso con diversi partner del settore non erano così sofisticati come possiamo apprezzare al giorno d'oggi.

*“Enroll-HD ha normalizzato il modo in cui pensiamo alla partecipazione alla ricerca clinica e questo è un grande passo”*

Ciò che è rivoluzionario di Enroll-HD, così come è stato concepito e continua ad essere, è che ha ampio impatto. Enroll-HD ha contribuito a riunire le famiglie a livello globale per partecipare allo sviluppo di nuove terapie per la malattia di Huntington e anche per migliorare il modo in cui pensiamo alla cura.

Più in generale, Enroll-HD ha normalizzato il modo in cui pensiamo alla partecipazione alla ricerca clinica e questo è un grande passo. Enroll-HD è diventata la porta di ingresso alla ricerca per la comunità della MH, abbassando la soglia per la partecipazione alla ricerca. In HDSA abbiamo sfruttato questo per costruire una

migliore comprensione della partecipazione agli studi clinici e, di conseguenza, reclutare i pazienti in modo più efficiente in modo da poter ottenere risposte scientifiche più rapidamente.

#### **Può dirci come pensa che Enroll-HD abbia migliorato l'assistenza clinica?**

Enroll-HD è saldamente parte della cultura della cura della malattia di Huntington negli Stati Uniti. Il programma HDSA Centers of Excellence consente l'assistenza multidisciplinare presso 62 cliniche statunitensi con esperienza dimostrabile nella malattia e la maggior parte di queste sono centri Enroll-HD. Ciò riflette la nostra deliberata e specifica aspettativa che la ricerca clinica dovrebbe essere integrata nell'assistenza clinica e questo è ciò di cui si occupa Enroll-HD.

Poiché la maggior parte dei centri di eccellenza HDSA presso i principali centri medici accademici sono anche centri Enroll-HD, le famiglie sentono parlare di Enroll-HD tutto il tempo. Ciò ha ridotto le potenziali barriere alla partecipazione alla ricerca fornendo un'esperienza introduttiva positiva che pone le basi per la futura partecipazione alla ricerca clinica. In HDSA crediamo fermamente che Enroll-HD abbia contribuito a informare il campo della scienza per far progredire la qualità dell'assistenza.

La malattia di Huntington è una malattia complicata e, fortunatamente, ora abbiamo superato il pensiero di tale patologia come se fosse “solo” un disturbo del movimento. Oggi c'è un maggiore apprezzamento per la complessità degli impatti



**88,642<sup>+</sup>**

Visite effettuate

cognitivi, psicologici e sulla salute mentale che questa malattia comporta. Enroll-HD ha aiutato a contribuire a quella consapevolezza e comprensione.

### Quali fattori ritiene siano stati più critici per il successo di Enroll-HD?

Il fatto che Enroll-HD sia accessibile a tutta la famiglia è un elemento fondamentale per il suo successo. È stato lanciato in un momento in cui stavamo ampliando il nostro vocabolario oltre il concetto di "individui con malattia di Huntington" per parlare molto di più di "famiglie affette da malattia di Hun-

tington". Inoltre, Enroll-HD è entusiasmante per le famiglie perché consente alle persone di far parte della ricerca sulla malattia senza l'onere o il rischio di assumere un farmaco sperimentale.

Per le famiglie far parte di qualcosa di grande come Enroll-HD è molto motivante. Ma su scala internazionale forse ancora più coinvolgente è l'attrazione gravitazionale che Enroll-HD esercita sull'industria. Ci sono così tante altre aziende di varie forme e dimensioni che ora prestano attenzione allo sviluppo delle terapie per la malattia di Huntington. Su ampia scala ciò è dovuto all'investimento nel senso di comunità e nelle risorse che possono supportare lo sviluppo clinico reso possibile da Enroll-HD.

## *"La ricerca clinica dovrebbe essere integrata nell'assistenza clinica e questo è ciò di cui si occupa Enroll-HD"*

**L**a Huntington's Disease Coalition for Patient Engagement (HD-COPE) è un'iniziativa globale supportata dalle principali organizzazioni di difesa dei pazienti con malattia di Huntington che offre alle famiglie affette da MH l'opportunità di esprimere la propria esperienza nella comunità della MH alle autorità regolatorie, all'industria e ai ricercatori che lavorano nello sviluppo di terapie per la MH. Abbiamo chiesto ad alcuni membri di HD-COPE cosa rappresentasse per loro Enroll-HD.

### **Jenna Shea**

Enroll-HD mi ha permesso di percepire che come individuo sto facendo la differenza nella comunità della malattia di Huntington. Per me è stata un'opportunità per poter partecipare in maniera semplice ad uno studio osservazionale longitudinale, permettendo ai ricercatori di continuare ad imparare e sviluppare metodi efficaci per il trattamento della malattia di Huntington. Come parte di Enroll-HD ho capito e apprezzato che i dati raccolti hanno migliorato la nostra comprensione della malattia, ho capito come vengono progettati e condotti gli studi clinici, come i pazienti vengono curati quotidianamente e che il mio coinvolgimento apparentemente insignificante ha svolto un ruolo importante nella scoperta di tali informazioni. Il mio coinvolgimento in Enroll-HD si è esteso con la partecipazione ad altri studi osservazionali e al coinvolgimento in associazioni a supporto dei pazienti attraverso HD-COPE e altre organizzazioni. Ha sottolineato l'importanza di essere attivamente coinvolta nei processi sanitari e mi ha insegnato che la mia esperienza di vita quotidiana e il modo in cui la malattia si è presentata nella vita dei miei cari è preziosa e può fare la differenza. Con ciò è arrivato un immenso senso di speranza e fiducia

che un giorno una terapia efficace potrà essere disponibile e accessibile in tutto il mondo.

### **Tim Irwin**

Mi sento così onorato di prendere parte a questo fenomenale studio Enroll-HD; non ne sono completamente sicuro, ma questo potrebbe essere il mio quindicesimo anno di contributo ad Enroll-HD e agli studi che lo hanno preceduto. Non potrò mai ringraziare abbastanza tutti i membri di CHDI, l'incredibile rete di ricercatori sulla malattia di Huntington, i medici e tutti coloro che hanno contribuito a lottare così duramente per Enroll-HD per continuare a costruire una rete e far crescere il numero di partecipanti e per tutta l'incredibile conoscenza ottenuta tramite questa importante raccolta di dati. Enroll-HD ha notevolmente migliorato sia la mia visione sulla malattia di Huntington, che la mia aspettativa sulla prospettiva di sviluppo di terapie efficaci. Non vedo l'ora di scoprire cosa ci sarà da imparare ancora da Enroll-HD...

### **Robert Laycock**

Essere parte di Enroll-HD, e prima ancora di PREDICT-HD, è stata una parte essenziale della mia vita per anni. Mi sentirei vuoto senza quella connessione. È un modo così semplice per sentire che stai contribuendo, non solo aggiungendo dati ma facendo parte della ricerca di una cura. Mi fa sentire pieno di speranza. Come possibile punto di partenza per prendere parte a studi clinici mi proietta verso quelle terapie efficaci che sono già in corso di approvazione e che dovranno ancora arrivare. Rappresenta l'insieme di possibili partecipanti per futuri studi clinici. Chiunque può farne parte, dovrebbe far parte di Enroll-HD.

**M**ichaela Winkelmann si adopera per la Malattia di Huntington da molti anni e, dal 2017, è presidente della Deutsche Huntington-Hilfe, la principale associazione Huntington in Germania. Condivide le sue prospettive in merito ad Enroll-HD e l'importanza dei pazienti che vi partecipano e delle loro famiglie.

### Cosa significa Enroll-HD per i pazienti che vi partecipano e per le famiglie con cui lavora?

Enroll-HD aiuta davvero i partecipanti ad entrare in contatto con gli altri pazienti e ad essere parte di una collettività. In Germania intere famiglie, compresi i giovani, conoscono Enroll-HD e le visite fanno parte della loro vita normale. Abbiamo circa 1.700 membri nella nostra associazione e spesso quando parlo con i pazienti mi raccontano quando sarà la loro prossima visita di Enroll-HD. Vedo regolarmente persone che condividono le loro esperienze in merito alle visite non solo all'interno della comunità Huntington ma anche al di fuori, attraverso post su Facebook e altri social media. Tutto questo aiuta ad aumentare la consapevolezza di ciò che Enroll-HD sta facendo e le persone stanno arrivando sempre più a capire l'importanza di prendere parte alla ricerca anche se non sono malate. Penso che questa sia una questione davvero importante per noi, dobbiamo parlarne sempre più ed essere aperti alla comunità Huntington, in particolare in termini di riduzione dello stigma e aumento dell'accettazione.

Una cosa che spicca davvero in relazione ad Enroll-HD è che non ci sono limiti di età e che le persone non devono necessariamente avere sintomi per essere arruolate. Tutti sono invitati a partecipare e a contribuire a qualcosa di veramente significativo. Per le nostre famiglie è davvero importante poterlo fare e penso che questo sia il motivo per cui così tanti giovani vengono coinvolti. Inoltre, grazie ad Enroll-HD, le persone sono molto più consapevoli delle altre attività di ricerca a cui possono prendere parte, aspetto di cui spesso desiderano sapere di più.



Michaela Winkelmann

*“Enroll-HD ha una prospettiva familiare quindi l'intera famiglia può partecipare alle visite e ciò può far nascere conversazioni importanti, non solo in ospedale ma anche a casa”*

newsletters e così via. Per molte persone prendere parte ad Enroll-HD è il primo passo per la partecipazione ad altri trial clinici.

### Cos'altro pensa che Enroll-HD offra ai partecipanti?

Oltre ad avere l'opportunità di fare qualcosa di veramente significativo, i partecipanti possono confrontarsi con i medici e parlare con loro faccia a faccia condividendo le proprie esperienze personali. Penso che sia molto utile. Enroll-HD ha una prospettiva familiare quindi l'intera famiglia può partecipare alle visite e ciò può far nascere dialoghi importanti, non solo in ospedale ma anche a casa.

Alla Deutsche Huntington-Hilfe desideriamo supportare le persone nel sostenere attivamente la ricerca! Quindi promuoviamo Enroll-HD nelle nostre riunioni, nelle nostre

### Come pensa che il panorama della ricerca e gli atteggiamenti verso la partecipazione alla ricerca siano cambiati negli ultimi dieci anni?

Dieci anni fa erano disponibili solo un numero limitato di sperimentazioni e queste si concentravano su sintomi specifici. Ora invece abbiamo trial clinici

che mirano ad abbassare i livelli di proteina Huntingtina e rallentare efficacemente la progressione della malattia di Huntington, o forse addirittura a ritardarne o prevenirla l'insorgenza. Penso che le persone ne siano davvero entusiaste. Le persone con bambini, ad esempio, mi dicono che vogliono fare qualcosa non solo per sé stesse e per i propri figli, ma anche per le generazioni future. Perché ciò accada, è fondamentale che studi come Enroll-HD siano attivi e in corso. C'è molta speranza all'interno della comunità Huntington e tutti sono disposti a contribuire all'obiettivo generale di trovare un trattamento per questa malattia ereditaria.



**42<sup>+</sup>**

Studi e sperimentazioni supportati



**M**att Ellison è il fondatore della Huntington's Disease Youth Organization (HDYO) che offre supporto ai giovani affetti da Huntington in tutto il mondo. Parla della sua esperienza come partecipante di Enroll-HD e di ciò che Enroll-HD offre ai giovani.

### Ci racconti la sua esperienza come partecipante di Enroll-HD.

Ho iniziato partecipando a REGISTRY e ora partecipo alle visite di Enroll-HD da circa 10 anni, quindi dall'inizio! È un'esperienza davvero positiva e piacevole. Essendo una persona affetta da Huntington, parlare con il team di Enroll-HD che conosco bene e con cui ho molta familiarità è adorabile. Vogliono davvero trascorrere del tempo con te e mostrarti dati, informazioni e campioni biologici per ricerche future, ti senti come se, personalmente, stessi ottenendo qualcosa dalla visita di quel giorno.

L'isolamento per i giovani affetti da Huntington può essere un grosso problema ed è certamente qualcosa di cui ero molto consapevole crescendo in una famiglia affetta da MH. Secondo me, prendere parte ad Enroll-HD aiuta davvero a sviluppare un senso di comunità e offre l'opportunità di creare legami e connessioni.

### Cos'altro pensa che Enroll-HD possa offrire ai giovani?

Attraverso il nostro lavoro in HDYO ci siamo resi conto che molti giovani non sono nemmeno consapevoli delle potenzialità che si hanno prendendo parte alla ricerca. Quindi spieghiamo che la malattia di Huntington non porta solamente a cose negative, ci sono opportunità e speranze. Potrebbero non esserci sempre solo successi ma stanno accadendo molte cose ed è davvero eccitante! Spieghiamo che Enroll-HD è uno studio globale, è facile partecipare e non richiede molto tempo.

Parlare dell'importanza della partecipazione alla ricerca è un messaggio chiave per HDYO, così come per me personalmente. Negli ultimi 10 anni abbiamo avuto circa 7.000 persone provenienti da oltre 100 paesi e, sebbene non tutte queste persone facciano parte di Enroll-HD, tutti questi sforzi aiutano



**14,815** +

Partecipanti attivi

*“Secondo me, prendere parte ad Enroll-HD aiuta davvero a sviluppare un senso di comunità e offre l'opportunità di creare legami e connessioni”*

*“Enroll-HD offre ai giovani l'opportunità di fare qualcosa di estremamente significativo”*

**Come pensa sia cambiato il panorama della ricerca sull'Huntington negli ultimi 10**



Matt Ellison con la sua famiglia

a far partecipare più persone e a farne capire l'importanza. Anche se non sperimentiamo direttamente un giovamento dalla partecipazione al trial, i benefici vengono raccolti dalla comunità Huntington in modo più ampio. Non ci sono molti trial clinici a cui i giovani possono partecipare ma Enroll-HD offre ai giovani l'opportunità di fare qualcosa di estremamente significativo.

Una delle cose che abbiamo cercato di affrontare a testa alta in HDYO è lo stigma e, mentre le cose sono migliorate, in particolare nei paesi occidentali, esso rappresenta ancora un grosso problema e c'è ancora molto lavoro da fare. Demistificare la ricerca fa parte dell'abbattimento dello stigma e possiamo vedere come i vari sforzi di HDYO, Enroll-HD e di altre organizzazioni come HD-Buzz, si uniscano per supportare ciò.

**anni e in che modo Enroll-HD ha avuto un ruolo in questo?**

Penso che i progressi della ricerca sulla malattia di Huntington negli ultimi 10-15 anni siano stati piuttosto sorprendenti! E CHDI ne è stato il catalizzatore. Ovviamente Enroll-HD è stato particolarmente importante nella raccolta di una quantità così enorme di dati, da quasi 28.000 partecipanti in tutto il mondo! Questo rende il lavoro dei ricercatori e delle aziende farmaceutiche molto più semplice e ha permesso i



progressi che abbiamo visto finora. Per quanto identificare il gene che, se mutato, causa la malattia sia stato di vitale importanza, in questo momento CHDI sta davvero spingendo

le cose a un livello completamente nuovo con Enroll-HD e sta dando speranza alle persone, persone che altrimenti non avrebbero potuto sperare.

**L**auren Boak PhD è, il leader dello sviluppo globale per il programma tominersen (oligonucleotide antisense, ASO) per la malattia di Huntington presso il colosso farmaceutico Roche. Ha lavorato a stretto contatto con Enroll-HD durante lo sviluppo del programma tominersen.

### Potrebbe iniziare fornendoci una panoramica del programma tominersen di Roche?

Roche ha collaborato con Ionis Pharmaceuticals durante la sperimentazione iniziale di fase 1/2a e da lì il programma è cresciuto da GENERATION HD1 alla sperimentazione di fase 3 chiamata tominersen. Due diversi regimi posologici di tominersen sono stati confrontati con il placebo, consentendoci di esaminarne sia la sicurezza che l'efficacia. Enroll-HD ha svolto un ruolo davvero importante nella pianificazione di questo studio e, allo stesso tempo, di una serie di altri studi correlati che stavamo conducendo.

A seguito di una revisione da parte del comitato indipendente di monitoraggio dei dati [un gruppo di esperti di Huntington e di statistici indipendenti che rivedono regolarmente i dati dello studio], lo studio GENERATION HD1 è stato interrotto prima del previsto [a marzo 2021]. Il problema riguardava il fatto che il gruppo di pazienti che riceveva la dose di tominersen da 120 mg ogni 8 settimane sembrava reagire peggio rispetto al gruppo placebo che non riceveva alcun farmaco. È stato un momento devastante per tutti noi della comunità Huntington, ma la cosa importante è imparare da questo e andare avanti. E così da allora abbiamo esaminato attentamente i dati di GENERATION HD1, GEN-EXTEND e GEN-PEAK per capire meglio perché con tominersen non abbiamo osservato ciò che speravamo.

*“Enroll-HD offre un'infrastruttura e una piattaforma che facilita le aziende nelle loro ricerche e nelle sperimentazioni cliniche”*



Lauren Boak con la figlia, Aria, e il cucciolo, Nala

### Allora perché pensa che non abbiamo osservato ciò che speravamo e quali sono i prossimi passi?

Quello che possiamo dire ora, seguendo le nostre analisi post hoc che non erano state pianificate all'inizio dello studio, è che gli individui più giovani con sintomi più lievi tendevano a cavarsela meglio rispetto agli individui più anziani con una forma di malattia più grave. Inoltre, ipotizziamo che gli esiti negativi che abbiamo osservato siano stati determinati da un'esposizione troppo elevata al tominersen. Quindi ora condurremo un nuovo studio di fase 2 valutando due dosi più basse per permetterci di capire meglio se c'è la possibilità che tominersen abbia effetti benefici in questo

gruppo specifico di pazienti più giovani con uno stadio della malattia meno avanzato.

È importante sottolineare che tominersen sta abbassando sia i livelli di Huntingtina mutata «cattiva» che i livelli di Huntingtina sana «buona», quindi una delle cose che dobbiamo capire è se gli effetti deludenti che abbiamo visto in GENERATION HD1 fossero dovuti all'abbassamento dei livelli di Huntingtina sana o se in qualche modo fossero relativi al farmaco stesso. Questi risultati saranno importanti non solo per il programma tominersen ma per tutti gli approcci di riduzione di livelli di Huntingtina attualmente studiati, comprese le terapie geniche.

### In che modo Enroll-HD ha aiutato lo studio di Roche?

Enroll-HD è stato straordinariamente influente in tutto questo. La malattia di Huntington è, ovviamente, una malattia rara, ma il settore ha beneficiato enormemente del set di dati straordinariamente robusto e ricco che è stato raccolto grazie ad Enroll-HD. Quando aziende come Roche si affacciano ad una malattia che non conoscono, come nel caso dell'Huntington, Enroll-HD risulta essere una risorsa inestimabile e uno strumento straordinario. Quindi, quando vogliamo valutare l'effetto di un farmaco come tominersen, vogliamo capire come progettare al meglio questi studi e come misurarne i benefici nelle persone affette da Huntington. Uno dei motivi principali per cui Enroll-HD ha avuto un impatto enorme è stato quello di selezione

nare gli endpoint corretti per la sperimentazione clinica: come si misura se un nuovo farmaco funziona o meno? Enroll-HD, e più in generale il campo della malattia di Huntington, è unico per come è aperto alla condivisione di dati e di idee, ed essere informati sui biomarcatori e sugli endpoint è stato assolutamente vitale per il nostro lavoro.

Un altro esempio specifico è il modo in cui abbiamo collaborato con Enroll-HD per identificare i centri e i pazienti che potessero partecipare allo studio. Enroll-HD offre un'infrastruttura e una piattaforma che facilita le aziende nelle loro ricerche e nelle sperimentazioni cliniche e continua a crescere ed estendere la

***“Naturalmente, ai partecipanti stessi deve essere riconosciuto il merito di aver svolto un lavoro fantastico!”***

sua portata globale. Questo è importante perché vogliamo essere in grado di condurre studi clinici sulla malattia di Huntington non solo negli Stati Uniti e in Europa, ma anche in altre zone del mondo.

Inoltre, dobbiamo essere in grado di selezionare un numero elevato di partecipanti potenziali, cosa che Enroll-HD può offrire. Naturalmente, ai partecipanti stessi deve essere riconosciuto il merito di aver svolto un lavoro fantastico! È chiaro che nella comunità Huntington i pazienti e le loro famiglie hanno fatto squadra e che il successo di questo lavoro non riguarda soltanto un'azienda, ma riguarda la rete di supporto e l'adesione di tutti i partecipanti, e questa è una forza che continua a crescere!

**M**ike Panzara MD MPH è a capo dell'area “therapeutics discovery and development” presso la Wave Life Sciences. Ha collaborato a stretto contatto con Enroll-HD durante lo sviluppo del loro programma ASO.

### **Ci parli del programma di Wave per lo sviluppo di farmaci per la MH.**

La malattia di Huntington è causata da una mutazione nel gene che codifica per l'Huntingtina. Questa mutazione porta alla produzione di una forma mutante della proteina Huntingtina che risulta essere tossica. Poiché le persone affette da Huntington hanno ancora un allele del gene che produce una forma di Huntingtina sana, il nostro obiettivo è stato quello di tentare di ridurre in modo specifico la forma tossica di Huntingtina, pur consentendo alla proteina utile di rimanere per svolgere il suo lavoro, che è quello di mantenere l'omeostasi [l'equilibrio] nel sistema nervoso centrale.

Stiamo prendendo di mira un punto specifico del cosiddetto “trascritto mutato” che si dice essere presente in poco più di un terzo delle persone affette da Huntington. Il nostro approccio utilizza oligonucleotidi [breve filamenti di DNA o RNA] per ridurre in modo selettivo la proteina mutata mentre viene prodotta.

I nostri primi due studi fallirono perché non riuscimmo a somministrare una dose sufficiente del trattamento sperimentale nel cervello dei partecipanti, dove viene prodotta la proteina



Mike Panzara

mutata. Quindi abbiamo ripianificato lo studio e ora abbiamo sviluppato un nuovo modo di progettare i nostri composti per aumentarne potenzialmente la quantità che possiamo immettere nel cervello e, si spera, ridurre i livelli di Huntingtina mutata. Siamo nel bel mezzo di uno studio clinico di fase 1/2 chiamato SELECT-HD che valuta questa ipotesi e che sta procedendo molto bene. Speriamo di avere alcuni dati entro la fine dell'anno che ci possano aiutare a definire i nostri prossimi passi. È quello che chiamiamo uno studio adattivo, il che significa che abbiamo un comitato indipendente di monitoraggio della sicurezza dei dati

per rivedere i dati su base regolare e consigliarci in merito al dosaggio e alle tempistiche a cui somministrare il trattamento ai partecipanti. Ci auguriamo che ciò riduca il numero di persone che dobbiamo reclutare per rispondere a domande chiave in merito a sicurezza ed efficacia.

### **In che modo Enroll-HD ha avuto un ruolo in questo?**

***“Il lavoro di Wave con Enroll-HD è stata una meravigliosa collaborazione sin dall'inizio”***

Un elemento essenziale di questi studi è stato identificare i pazienti che possiamo sottoporre al trattamento: poco più di un terzo delle persone affette da malattia di

Huntington ha all'interno del gene mutato il polimorfismo a singolo nucleotide [SNP] che il nostro composto ha come bersaglio terapeutico, quindi sfortunatamente non tutti possono partecipare, almeno per ora. Quando troveremo un approccio che funziona in un piccolo gruppo di pazienti, allora potremo sperare

di espanderlo ad altri gruppi di persone. Enroll-HD è una delle principali fonti di informazioni che abbiamo utilizzato per identificare le persone che potrebbero essere idonee al trattamento. Gli individui vengono sottoposti a screening e ricevono informazioni in modo che possano decidere se desiderano partecipare: non contattiamo direttamente le persone né abbiamo accesso ai loro dati.

I dati di Enroll-HD sono stati uno strumento estremamente utile e il lavoro di Wave con Enroll-HD è stata una meravigliosa collaborazione sin dall'inizio. Enroll-HD ci consente di valutare terapie sperimentali che speriamo un giorno si traducano in trattamenti efficaci per la malattia di Huntington. Credo che questo approccio collaborativo alla ricerca e l'urgenza di identificare

trattamenti efficaci, come abbiamo potuto facilmente constatare nel campo della malattia di Huntington, siano unici nella medicina clinica.

*“Penso che siamo a un punto di transizione in cui vedremo emergere molte terapie in un futuro non troppo lontano. È un momento estremamente entusiasmante per lavorare allo sviluppo di farmaci per la malattia di Huntington”*

**Negli ultimi 10 anni, quali sviluppi nel panorama della ricerca sull'Huntington si sono rivelati particolarmente importanti secondo lei?**

Sicuramente non dobbiamo sottovalutare fino a che punto siamo arrivati. La significativa innovazione e i progressi che abbiamo fatto nello sviluppo di biomarcatori per la malattia di Huntington sono notevoli secondo me. In altri campi neurologici infatti, l'identificazione

di biomarcatori ha notevolmente accelerato lo sviluppo del trattamento. Penso che siamo ad un punto di transizione in cui vedremo emergere molte terapie in un futuro non troppo lontano. È un momento estremamente entusiasmante per lavorare allo sviluppo di farmaci per la malattia di Huntington.

**Jim Gusella PhD** è professore di Neurogenetica al Massachusetts General Hospital e alla Harvard Medical School. È stato una figura di spicco tra i vari gruppi che hanno mappato il gene dell'Huntingtina sul cromosoma 4 nel 1983 e per la successiva identificazione della mutazione come responsabile della malattia di Huntington nel 1993. Ora è una forza trainante nel consorzio chiamato Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) che ha utilizzato molte migliaia di campioni di DNA dei partecipanti di Enroll-HD e i relativi dati clinici per condurre studi a livello dell'intero genoma e identificare i “modificatori genetici” che possono influenzare l'età in cui compaiono i movimenti involontari nelle persone affette da malattia di Huntington.



Jim Gusella

e tutte le variazioni nei geni che influenzano il decorso della malattia. Stiamo esaminando i geni che influiscono sulle tempistiche della comparsa dei primi sintomi e sulla velocità di peggioramento dei sintomi, li chiamiamo “modificatori genetici”, e questo lavoro è fondamentale per lo sviluppo di nuovi trattamenti.

**In che modo Enroll-HD ha contribuito alla ricerca dei modificatori genetici nella malattia di Huntington?**

Quando si lavora nel campo della genetica umana si ha bisogno di due cose. In primo luogo, è necessario capire cosa succede con i geni nella popolazione, e ci sono sforzi in tutto il mondo per definire quale sia la normale variabilità genetica. In secondo luogo, se si vuole comprendere questi processi in una malattia specifica, come l'Huntington, si deve essere in grado di esaminarli in una popolazione con quella malattia. Nella malattia di Huntington, abbiamo bisogno di un gran numero di persone se vogliamo vedere gli effetti dei modificatori genetici. Nessuna singola istituzione o gruppo di ricerca avrebbe mai a disposizione un numero sufficiente di individui affetti da malattia di Huntington per poterlo fare.



23<sup>+</sup>

Nazioni partecipanti



Potendo raccogliere dati da un numero molto elevato di individui, caratterizzati e definiti da medici esperti che conoscono molto bene la malattia, Enroll-HD ha fornito ciò che è necessario per supportare questa ricerca. Grazie alla raccolta di enormi quantità di dati siamo stati in grado di identificare diversi modificatori genetici negli ultimi dieci anni. Enroll-HD ha avuto un impatto enorme. La combinazione di avere un elevato numero di partecipanti e l'utilizzo di valutazioni standardizzate consente potenti analisi statistiche su grandi gruppi di individui.

*“Enroll-HD ha avuto un impatto enorme... l'elevato numero di partecipanti e...l'utilizzo di valutazioni standardizzate consente potenti analisi statistiche su grandi gruppi di individui”*

#### **Cosa riserva il futuro al consorzio GeM-HD e Enroll-HD?**

Lavorando con Enroll-HD, il nostro obiettivo è ora quello di scoprire e caratterizzare come diversi modificatori genetici possono influenzare i diversi aspetti e sintomi della malattia di Huntington. Vogliamo anche estendere il nostro lavoro oltre la popolazione europea [che include i nordamericani di origine europea] e, ancora una volta, Enroll-HD fornirà i dati necessari.

La comunità della malattia di Huntington è davvero speciale per quanto riguarda la partecipazione alla ricerca e per il contributo che da per identificare una soluzione definitiva per questa ma-

lattia. Enroll-HD è fondamentale per lo sviluppo di trattamenti per la malattia di Huntington.

#### **In che modo pensa che Enroll-HD abbia portato avanti la ricerca nel campo?**

I successi che abbiamo visto nella malattia di Huntington nel corso degli anni hanno dato il via a tantissimi studi che hanno portato al Progetto Genoma Umano, in cui l'idea era di mappare tutti i geni della malattia e la variabilità genetica all'interno del genoma. La ricerca sulla malattia di Huntington è all'avanguardia per quanto riguarda la modificazione genetica e l'interazione genetica che vengono davvero alla ribalta quando c'è qualcosa di significativo da cercare, cioè qualcosa che altera il decorso della malattia. Penso che il futuro della genetica delle malattie comuni sarà quello di definire interazioni e sottogruppi come stiamo facendo attualmente con la malattia di Huntington.

*“Enroll-HD è fondamentale per lo sviluppo di trattamenti per la malattia di Huntington”*

Il successo di Enroll-HD nel fornire diverse risorse per la malattia di

Huntington e i successi della ricerca degli ultimi anni evidenziano alle organizzazioni di diverse malattie il valore di questo approccio. Ci sono voluti successi su successi per convincere le persone, ma penso che ne sia valsa la pena.

**D**arren Monckton BSc PhD è professore di genetica umana all'Università di Glasgow, nel Regno Unito, e membro del consorzio GeM-HD. La sua ricerca si concentra sugli aspetti genetici della MH e di altre malattie ereditarie rare e ha utilizzato ampiamente la raccolta di dati clinici e i campioni biologici di Enroll-HD.

#### **Ci parli della sua ricerca.**

Stiamo cercando di capire le basi genetiche che causano una variazione dell'insorgenza e dei sintomi tra individui affetti da MH. Sappiamo che la causa primaria della malattia è l'espansione della ripetizione CAG nel gene dell'Huntingtina e che, in generale, tanto più alto è il numero di ripetizioni CAG ereditate da un individuo, tanto più precoce sarà l'età di insorgenza e tanto più gravi saranno i suoi sintomi. Tuttavia, c'è ancora molta variazione tra i diversi individui e due individui che ereditano lo stesso numero di ripetizioni non contrarranno necessariamente la malattia nello stesso momento. L'idea generale è che la comprensione di queste differenze genetiche negli individui



*Darren Monckton e il suo pescato del giorno!*

possa aiutare a mettere in evidenza nuove strade di intervento terapeutico.



### Quali sono state le sue principali scoperte negli ultimi 10 anni?

Sappiamo da molto tempo che il numero di ripetizioni CAG cambia da una generazione all'altra e che il fatto di ereditare un numero di ripetizioni maggiori si traduce solitamente in un'età di insorgenza più precoce. Questo può anche cambiare nel corso della vita di un individuo, spesso aumentando, e si pensava comunemente che questo processo potesse contribuire a peggiorare la malattia nel tempo.

*“Per rispondere alla domanda “cos'è veramente importante nell'uomo?” dobbiamo analizzare gli esseri umani.”*

Negli ultimi 10 anni, siamo passati dal presupporre che probabilmente questi cambiamenti nella ripetizione CAG peggiorino il decorso della MH al poterlo confermare con dati diretti. Questo ha rappresentato un enorme passo avanti nella comprensione del processo patogenetico e gli studi sull'uomo che sono stati facilitati da Enroll-HD ci hanno permesso di arrivare a questo punto.

### Potrebbe spiegare meglio come Enroll-HD ha avuto un ruolo?

I modelli animali sono stati fondamentali per la nostra comprensione della biologia della MH e di quello che potrebbe essere importante nell'uomo. Ma per rispondere alla domanda “cos'è veramente importante nell'uomo?” dobbiamo analizzare gli esseri umani. Grazie a Enroll-HD, un numero molto elevato di individui affetti da MH sono stati ben caratterizzati clinicamente e hanno fornito campioni biologici, compreso il DNA. Avere a disposizione l'enorme set di dati di Enroll-HD, supportato dagli sviluppi tecnologici, ci consente di condurre studi che altrimenti non sarebbero possibili.

Sappiamo che l'espansione della ripetizione CAG causa la MH e che i modificatori genetici influenzano la gravità della malattia (si veda l'intervista a Jim Gusella). Quindi, se una persona eredita, ad esempio, 45 ripetizioni CAG nel cervello, queste andranno ad

aumentare lentamente ad una velocità che è modificata dalla variazione genetica nei cosiddetti geni di riparazione del DNA [che hanno dimostrato di essere geni modificatori].

Non possiamo studiare facilmente tutto questo direttamente nel cervello, perché ciò può essere fatto solo post mortem. Utilizzando i dati dei pazienti in Enroll-HD siamo stati in grado

di misurare la velocità con cui la ripetizione CAG si espande nelle cellule del sangue nel corso della vita. L'effetto sulle cellule del sangue è relativamente lieve rispetto al modo in cui cambia nel cervello. Tuttavia, siamo stati in grado di dimostrare che il grado di espansione della tripletta CAG era essenzialmente proporzionale all'età di un individuo e al numero di ripetizioni che aveva inizialmente. Crediamo che ciò che osserviamo nel sangue rispecchi ciò che accade nel cervello e ulteriori dati di Enroll-HD ci mostrano che le stesse varianti genetiche nei geni di riparazione del DNA associate a sintomi clinici più gravi sono anche associate ad una maggiore espansione della ripetizione della tripletta CAG.

La riparazione del DNA è ora saldamente nel mirino delle società di sviluppo di farmaci come obiettivo di intervento terapeutico: questo è un notevole progresso rispetto a dove eravamo 10 anni fa.

### Cos'altro pensa che il futuro possa riservare alla ricerca sulla MH?

Penso che sarà fondamentale un'ulteriore comprensione della storia naturale della MH. Dal punto di vista della ricerca, dobbiamo condurre studi clinici con persone che non necessariamente presentano i sintomi evidenti osservati nelle fasi successive della malattia. Enroll-HD sarà davvero importante per portare avanti tutto ciò, dato che l'opportunità di partecipare è aperta a tutti coloro che sono affetti da MH o a rischio.



**106<sup>+</sup>**

Articoli scientifici pubblicati

*“Questo è, senza dubbio, uno sforzo di squadra che include famiglie affette da MH, ricercatori di base e medici, oltre a professionisti del settore farmaceutico e biotecnologico.”*

### Cos'è secondo lei la cosa più importante di Enroll-HD?

Come genetista umano, essere in grado di accedere ai ricchi dati genetici di migliaia di individui forniti da Enroll-HD è incredibile. Ci permette di porre domande che altrimenti non potremmo semplicemente porre. Potrebbe

sembrare un po' da “nerd”, ma il solo fatto di avere questo gran numero di partecipanti e di grafici con migliaia di punti è impareggiabile da un punto di vista analitico e anche questo non ha eguali in altre malattie rare.

La nostra capacità di generare dati genetici è aumentata rapidamente negli ultimi anni e i dati clinici di Enroll-HD ci

consentono di mettere insieme tutto questo in un modo davvero potente. Come scienziato è davvero entusiasmante poter utilizzare questi dati. Si spera che questo lavoro possa migliorare la vita delle persone affette da MH attraverso lo sviluppo di nuove terapie. È un onore avere accesso a dati che possono rendere tutto questo una possibilità molto reale.

Ritengo che l'idea che migliaia di famiglie affette da MH siano disposte a contribuire a Enroll-HD sia davvero fonte di ispirazione per noi scienziati. Questo è, senza dubbio, uno sforzo di squadra che include famiglie affette da MH, ricercatori di base e medici, oltre a professionisti del settore farmaceutico e biotecnologico. Quello che abbiamo con Enroll-HD è una risorsa incredibilmente unica capace di portare avanti la ricerca vitale in questo campo.

Come piattaforma di ricerca clinica, Enroll-HD supporta programmi di ricerca aggiuntivi. Questi includono studi incorporati in Enroll-HD ("nested") come PACE-HD, DOMINO-HD e HDClarity che sono "intrecciati" nelle visite annuali di Enroll-HD; questo riduce l'onere per i partecipanti pur mantenendo una raccolta di dati di alta qualità e i vantaggi logistici nell'ambito di Enroll-HD.

**M**onica Busse PhD è professore del Centre for Trials Research dell'Università di Cardiff, nel Regno Unito, e fisioterapista abilitata. Ha condotto numerosi studi osservazionali e interventistici multicentrici correlati all'attività fisica, all'allenamento cognitivo e alla mobilità nella MH. Molti di questi studi hanno contribuito alle linee guida cliniche internazionali evidence-based di fisioterapia.

#### In che modo è stata coinvolta in Enroll-HD?

I nostri studi PACE-HD e DOMINO-HD sono stati entrambi incorporati all'interno di Enroll-HD. PACE-HD, ad oggi completato, è stato il nostro primo tentativo di incorporare uno studio collegando i dati dei nostri interventi di esercizio e valutazioni funzionali con i dati di Enroll-HD. DOMINO-HD è ancora in corso ed è uno studio puramente osservazionale che va ad esaminare una serie di fattori dello stile di vita tra cui l'attività fisica, il sonno e l'alimentazione.



Monica Busse con i suoi figli, Kate e Max

valutare l'impatto dei fattori dello stile di vita sulla MH. In PACE-HD, abbiamo offerto a un sottogruppo di partecipanti un intervento di coaching personalizzato sull'attività fisica, mentre altri hanno continuato con le loro attività abituali. Volevamo capire come utilizzare al meglio una piattaforma come Enroll-HD per valutare questo tipo di intervento. Questo ha funzionato molto bene con risultati davvero interessanti.

#### In che modo Enroll-HD ha portato benefici alla sua ricerca?

Grazie a Enroll-HD siamo stati in grado di arruolare in modo più rapido ed efficace disponendo delle informazioni sui potenziali partecipanti in anticipo e accedendo a dati che sapevamo essere

stati raccolti secondo le linee guida internazionali. Inoltre, il senso di comunità che fa parte di Enroll-HD ci ha permesso di pubblicizzare lo studio in modo più ampio e il team di Enroll-HD ci ha aiutato ad effettuare un controllo di qualità dei dati in un modo che non saremmo stati in grado di fare da soli. È fantastico lavorare con il team di Enroll-HD e l'infrastruttura è già stata testata e collaudata.

La robustezza intorno ai processi di ricerca per me è fondamentale. Prendiamo, ad esempio, gli standard richiesti per le valutazioni condotte: questo è davvero importante, particolarmente con una valutazione che esamina i movimenti involontari o che sia aperta all'interpretazione. Enroll-HD fornisce degli standard stabiliti e delle certificazioni nel modo di condurre le valutazioni che garantiscono una validità dei dati più alta possibile.



**27,899<sup>+</sup>**

Partecipanti arruolati da inizio studio

Ci sono ottime ragioni per voler incorporare gli studi sullo stile di vita nella piattaforma Enroll-HD. Le persone sanno che mantenersi

attivi, seguire una dieta equilibrata e dormire a sufficienza porta a dei probabili benefici. Ciò rende più difficile per i ricercatori condurre studi controllati e negli ultimi 10 anni abbiamo imparato ad apprezzare l'importanza di cercare modi migliori per

Data la fiducia che le famiglie interessate da MH hanno riposto in noi in termini di tempo e input, abbiamo l'obbligo di restituire quanto ci è stato dato. Una parte davvero importante di ciò che Enroll-HD ci ha permesso di fare è condividere i nostri dati con la comunità scientifica.

### Come pensa che Enroll-HD abbia cambiato il panorama della ricerca sulla MH negli ultimi 10 anni?

Penso che Enroll-HD abbia completamente trasformato il modo in cui viene fatta ricerca sulla MH. Gli sperimentatori come me possono farsi avanti e il team Enroll-HD ascolta e suggerisce diversi modi per aiutare. Il team di Enroll-HD lavora alacremente per rendere possibile la ricerca con il supporto dell'infrastruttura di Enroll-HD. Enroll-HD è stato il collante che ci ha tenuti tutti insieme attraverso la sua rete ma anche attraverso la comunicazione e la sensibilizzazione.

Non credo che si possa sottovalutare il valore di Enroll-HD, ed in particolare la disponibilità di dati di storia naturale, nel permettere alle aziende farmaceutiche di

studiare il progresso della malattia nel tempo. Enroll-HD è utile per le persone affette da MH nel supportare il modo in cui esse prendono parte alle sperimentazioni cliniche ed è utile anche alle aziende farmaceutiche nell'arruolare soggetti idonei per i loro specifici studi.

### Cosa l'ha ispirata di più nel lavorare con Enroll-HD?

Per me i momenti più stimolanti sono quando si riuniscono i meeting plenari e vedere come le famiglie, gli scienziati e la comu-

nità si ritrovino assieme. Penso che per le persone che lavorano in altre indicazioni, Enroll-HD costituisca uno standard.

Enroll-HD ha creato una comunità di famiglie, ricercatori, medici e altri operatori sanitari che collaborano tutti insieme. Tutti sono accolti, apprezzati

e tutti hanno un ruolo da svolgere. Mi sento incredibilmente fortunata ad aver fatto parte del mondo HD negli ultimi 15 anni!

*“Enroll-HD è stato il collante che ci ha tenuti tutti insieme attraverso la sua rete ma anche attraverso la comunicazione e la sensibilizzazione”*

*“Enroll-HD ha creato una comunità di famiglie, ricercatori, medici e altri operatori sanitari che collaborano tutti insieme”*

**Ed Wild MA MB BChir FRCP PhD** è professore di neurologia presso l'University College di Londra, neurologo consulente presso il National Hospital for Neurology and Neurosurgery di Queen Square a Londra, direttore associato dell'UCL Huntington's Disease Center e sperimentatore principale per HDClarity.



Ed Wild

### Cos'è HDClarity e perché è importante?

HDClarity è la prima raccolta multinazionale e multicentrica di liquido cerebrospinale (CSF) nella MH. Il liquido cerebrospinale è il fluido trasparente che circonda e sostiene il cervello e il midollo spinale e, di conseguenza, è una fonte davvero preziosa di informazioni sulla MH che non potremmo ottenere da persone viventi con alcun altro mezzo.

I campioni di liquido cerebrospinale ci hanno permesso di dimostrare che il farmaco tominersen fa ciò che vogliamo che faccia, cioè ridurre l'Huntingtina, e hanno fornito informazioni per lo sviluppo dei primi studi in cui il tominersen è stato som-

ministrato a persone affette da MH. Quindi il CSF è molto importante per lo studio dei biomarcatori, parametri che possiamo andare a misurare e che ci dicono qualcosa sul corpo umano o su una malattia, o su come un farmaco sta influenzando il corpo. I biomarcatori per la MH possono davvero aiutarci a muoverci più rapidamente verso trattamenti efficaci.

### Quindi, come si collegano Enroll-HD e HDClarity?

HDClarity è uno dei più grandi studi incorporati che utilizza Enroll-HD come base, attualmente ha 28 centri attivi e sono stati già raccolti oltre 700 campioni di CSF. Le valutazioni principali per HDClarity provengono da Enroll-HD e utilizziamo lo stesso portale per registrare i dati di HDClarity, in un modo coerente e sicuro.

Anche se la MH è una malattia rara, ci sono voluti solo cinque anni per passare da zero a circa 700 campioni e gran parte di questo successo è dovuto alle dimensioni e alla

portata della piattaforma Enroll-HD. Ad esempio, un grande fattore da prendere in considerazione è la traduzione delle informazioni e del materiale di HDClarity in nuove lingue e la piattaforma Enroll-HD contiene automaticamente gran parte del materiale già tradotto. Dietro le quinte Enroll-HD offre anche molto di più, come team tecnici e di monitoraggio e Language Area Coordinator che ci aiutano con questioni quali discussioni con comitati etici e questioni culturali presso determinati centri.

Nel campo della ricerca, la MH è spesso vista come pionieristica per quanto riguarda il network e le collaborazioni globali. Certamente, Enroll-HD e tutto ciò che offre è l'invidia dei ricercatori di malattie rare di tutto il mondo per le sue dimensioni, coerenza e ampiezza di partecipazione.

#### In che modo ritiene che l'assistenza clinica sia stata influenzata da Enroll-HD?

La ricerca e l'assistenza clinica sono strettamente integrate all'interno di Enroll-HD: le persone potrebbero non essere valutate in una clinica per la MH per eventuali problemi di salute mentale o cognitivi in modo routinario, ma tale valutazione potrebbe avvenire nell'ambito di Enroll-HD. Se qualcosa nelle valutazioni di Enroll-HD mette in evidenza un potenziale problema, questo può rappresentare un'utile base per la discussione tra il partecipante e il team clinico. Per i partecipanti che non hanno ancora sviluppato sintomi motori, vi è la possibilità di portare all'attenzione del team clinico problemi che altrimenti non sarebbero notati o discussi. Questa è un'opportunità per noi di fornire assistenza, consigli o informazioni a persone che normalmente si sottoporrebbero a visite a distanza di molti anni l'una dall'altra o che non si sarebbero rivolte affatto ad una clinica per la MH.

#### Come pensa che sia cambiato il panorama della ricerca sulla MH negli ultimi 10 anni?

Credo che uno dei principali cambiamenti, è che siamo diventati molto più organizzati, non solo nel modo in cui conduciamo

la ricerca a livello globale, ma anche nella nostra assegnazione delle priorità. Chiaramente, il più grande esempio di tutto ciò è l'avvento delle terapie che riducono l'Huntingtina.

*“Enroll-HD e tutto ciò che offre è l'invidia dei ricercatori di malattie rare di tutto il mondo per le sue dimensioni, coerenza e ampiezza di partecipazione”*

Ho avuto l'onore di somministrare la prima dose di tominersen a un partecipante alla ricerca nel 2015. Quello è stato il risultato di almeno un decennio di sviluppo di quel farmaco,

dal laboratorio agli esperimenti sugli animali, fino alla prima sperimentazione umana. Anche se la sperimentazione di fase 3 di tominersen, GENERATION HD1, non si è conclusa come speravamo (si veda l'articolo di Lauren Boak), questa è stata la più grande sperimentazione mai condotta sulla MH e il risultato eccezionale e straordinario è stata la velocità con cui siamo stati in grado di arruolare 800 partecipanti. Il raggiungimento di tutto ciò è dovuto in gran parte all'organizzazione e all'infrastruttura di Enroll-HD.

Lo sviluppo di farmaci per le malattie rare sarà sempre impegnativo, ma l'enorme database Enroll-HD in grado di mostrare il numero di soggetti potenzialmente disponibili per partecipare alle sperimentazioni in ciascun centro, insieme ai dati clinici associati, attrae effettivamente le aziende farmaceutiche verso la MH. Qualsiasi sforzo impiegato sta contribuendo con un po' di munizioni alla nostra lotta contro la MH e sappiamo che sta funzionando, producendo enormi dividendi scientifici e avvicinandoci un po' di più al giorno in cui potremo festeggiare la MH come una condizione curabile.

*“Lo sviluppo di farmaci per le malattie rare sarà sempre impegnativo, ma l'enorme database Enroll-HD... attrae effettivamente le aziende farmaceutiche verso la MH”*

**Enroll!** è una pubblicazione di CHDI Foundation, Inc., un'organizzazione di ricerca biomedica senza scopo di lucro dedicata esclusivamente allo sviluppo collaborativo di terapie di cui beneficerebbero considerevolmente le persone colpite dalla malattia di Huntington. Come parte di questa missione, CHDI Foundation sponsorizza e gestisce Enroll-HD. Ulteriori informazioni sono disponibili su: [www.chdifoundation.org](http://www.chdifoundation.org)

**Redattore: Simón Noble, PhD**

**Senior Science Writer: Catherine Deepprose**

**Traduttori: Giulia Birolini, Selene Capodarca, Giovanna Neri, Tania Velletri**

**Impaginazione: Gabriele Stautner, artifox.com**

**Enroll!** è concesso in licenza con una licenza Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 Unported. Ciò significa che chiunque può prendere il contenuto da **Enroll!** e riutilizzarlo liberamente, purché venga menzionato **Enroll!** e venga fornito un collegamento a [www.enroll-hd.org](http://www.enroll-hd.org)

