

ENROLL-HD: FUERTES 10 AÑOS

Este número especial de *Enroll!* celebra el décimo aniversario de Enroll-HD, la gran comunidad global que ahora representa (casi 28.000 participantes, en 155 centros, en 23 países y en 4 continentes) y los logros conseguidos que están impulsando la investigación de la enfermedad de Huntington. Sobre la base del trabajo fundacional de los estudios anteriores: REGISTRY (Europa) y COHORT (Norteamérica), Enroll-HD ha establecido el estándar para los estudios de historia natural en enfermedades raras y se ha convertido en una plataforma de investigación clínica inestimable y confiable para la comunidad de la EH.

Enroll-HD ha transformado el panorama de la investigación clínica y el desarrollo de fármacos de la EH, y los últimos 10 años han estado llenos de muchos éxitos y novedades en el campo de la EH, algunos de los cuales se destacan en este número. Por supuesto, también ha habido desafíos y decepciones, esa es la naturaleza frustrante del desarrollo de medicamentos, pero como comunidad seguimos avanzando, aprendiendo, adaptándonos y creciendo hacia el objetivo final de brindar terapias que mejorarán sustancialmente las vidas de aquéllos afectados por la EH. Gracias a su compromiso y dedicación, Enroll-HD ha dado grandes pasos hacia el logro de sus tres objetivos principales:


Apoyar los ensayos clínicos Casi la mitad de todas las personas que participan en ensayos clínicos de la EH actuales o finalizados recientemente, también participan en Enroll-HD, y los centros de Enroll-HD representan casi el 90 % de los centros clínicos involucrados en estos ensayos.

Mejorar la comprensión de la EH La gran cantidad de datos y muestras biológicas aportados por los participantes ha llevado a avances científicos emocionantes, incluido el desarrollo de nuevos sistemas de clasificación para la estadificación de la enfermedad en la investigación, avances en la investigación de biomarcadores, el desarrollo de ensayos para medir la proteína huntingtina y la identificación de varios modificadores genéticos del inicio de la enfermedad que apuntan hacia nuevos objetivos terapéuticos importantes.



Mejorar la atención clínica Se ha mejorado la atención clínica fomentando las visitas regulares a la clínica, utilizando evaluaciones estandarizadas, capacitando a los médicos y fomentando una cultura de excelencia.

Estos y todos los demás logros que destacaremos a lo largo del próximo año solo son posibles gracias a la dedicación, el compromiso y el arduo trabajo de los profesionales de la salud, defensores, investigadores, patrocinadores, donantes y, lo que es más importante, las familias con EH que contribuyen con sus datos y muestras biológicas a Enroll-HD. Cada uno de ustedes ha hecho una elección activa para contribuir con su tiempo, energía y conocimiento.

En esta edición especial de aniversario de *Enroll!* hablamos con algunas de las miles de personas que ayudaron a hacer de Enroll-HD lo que es hoy. Estas voces, algunas nuevas, otras familiares, describen lo que Enroll-HD significa para ellos, cómo ha afectado a sus vidas al crear conexión y esperanza, y cómo ha permitido la investigación innovadora de la EH. Esperamos sinceramente que esté orgulloso de lo que ha logrado. 

Anne Rosser PhD FRCP es profesora de neurociencia clínica en la Universidad de Cardiff, Reino Unido, y presidenta de la Red Europea de Enfermedad de Huntington. Ha estado involucrada con Enroll-HD desde el principio y es la neuróloga líder del centro clínico de Enroll-HD que cubre todo el sur de Gales.

¿Cómo cree que Enroll-HD ha afectado la atención que reciben las personas con EH?

A nivel mundial, hemos aprendido mucho más sobre el fenotipo de la EH [las características clínicas y la presentación de la enfermedad]. Ahora tenemos un gran grupo conectado de neurólogos, psiquiatras, psicólogos y otros profesionales de la salud que ahora tienden a compartir sus ideas más fácilmente en términos de lo que encuentran que funciona y lo que no, y creo que eso ha sido realmente valioso para la atención.

Enroll-HD garantiza una forma sistemática de recopilación de datos. Cuando se utiliza la misma escala para todos los participantes, es mucho más fácil ver la evolución de alguien y comprender cómo está progresando clínicamente.

¿Qué aspectos de Enroll-HD destacaría en relación a la investigación y cómo ha permitido esto una mayor investigación?

Enroll-HD es enorme desde muchos puntos de vista. Hay muy pocas enfermedades en las que se haya seguido a un número tan grande de participantes durante un período de tiempo tan largo, y con muestras biológicas. Puede ver el valor de esto cuando considera lo que ha logrado el consorcio GeM-HD en la identificación de modificadores genéticos de la edad de inicio de los síntomas motores (consulte la entrevista con Jim Gusella). Si bien aún no contamos con tratamientos efectivos, se han identificado objetivos realmente interesantes que creo que producirán tratamientos a tiempo.



Anne Rosser: *isalud!*

Tener un conjunto de datos tan grande que los investigadores pueden extraer en términos de generación de hipótesis (poder hacer una pregunta e interrogar los datos existentes) proporciona una base sólida para futuras investigaciones y solicitar subvenciones de apoyo. ¡Eso es bastante asombroso! Los colegas que trabajan en diferentes enfermedades a menudo están bastante celosos de que tengamos este enorme estudio longitudinal. Y sigue desarrollándose con estudios como HDClarity e imageClarity, por ejemplo.

Otro valor de Enroll-HD es tener muchos centros clínicos con experiencia en EH en funcionamiento lo que ha sido fundamental para poder realizar ensayos de intervención, como los realizados recientemente por Roche. Y tener una base de datos enorme desde la cual se puede invitar a las personas a participar en estudios posteriores es un beneficio real: estas son personas que conocemos porque las vemos al menos una vez al año, lo que significa que generamos confianza y ganas de estar involucrados como comunidad. La comunidad de la EH está muy abierta a ayudar a comprender mejor la enfermedad.

“Ha habido cambios masivos... ahora estamos buscando objetivos terapéuticos potenciales emocionantes de los que no sabíamos nada hace 10 años”

¿Cómo cree que ha cambiado el panorama de la investigación de la EH en los últimos 10 años?

Hace diez o quince años, no sabíamos mucho sobre la EH en términos de patología o fenotipo, y no teníamos ningún ensayo clínico modificador de la enfermedad. Enroll-HD

apenas comenzaba y desde entonces el panorama ha cambiado hasta perderse de vista. Si pienso en las presentaciones que estaba haciendo en ese momento, está claro que todo ese trabajo ha avanzado mucho. Ha habido cambios masivos, particularmente en el trabajo de modificadores genéticos, porque simplemente no teníamos suficientes participantes para realizar ese tipo de estudios. Ahora estamos buscando objetivos terapéuticos potenciales emocionantes de los que no sabíamos nada hace 10 años, y eso se debe en gran medida a Enroll-HD. Enroll-HD tomó lo que estaba sucediendo con su predecesor, REGISTRY, y lo llevó a un nivel completamente nuevo y, al hacerlo, se convirtió en el catalizador del notable progreso que hemos logrado.



21.044 +

Participantes actuales

¿Cuál es el incidente más inspirador que ha encontrado a través de Enroll-HD?

Bueno, esto no es un solo incidente inspirador, pero siempre encuentro que la cantidad de pacientes que vienen y nos brindan su tiempo, incluso cuando ellos mismos están pasando por un momento realmente difícil, es realmente sorprendente. He tenido participantes que se estaban recuperando del

tratamiento del cáncer y otros que llegaron solo unas pocas semanas después de perder a familiares cercanos. Esto lo pone todo en perspectiva. Como alguien involucrado desde el principio, el entusiasmo del equipo de Enroll-HD también es realmente inspirador y ha mantenido vivo y vibrante todo el proyecto. Diez años después, Enroll-HD sigue funcionando sin signos de disiparse, un logro notable para toda la comunidad!

Daniel Claassen MD MS es profesor de neurología en el Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt y director del Centro de Excelencia de la Enfermedad de Huntington de Vanderbilt en Nashville, Tennessee, donde es investigador principal en un centro clínico grande de Enroll-HD.

Háblenos de su centro clínico y de cómo Enroll-HD juega un papel.

Comenzamos como un centro de Enroll-HD hace unos ocho años y ahora tenemos más de 400 participantes. Enroll-HD nos ha dado la oportunidad de construir la clínica y también nuestro trabajo de investigación y educación. Los beneficios son multifacéticos: sin Enroll-HD no podríamos apoyar a nuestros enfermeros de investigación y trabajadores sociales, por ejemplo.

Y para los participantes, Enroll-HD ofrece la oportunidad de participar en el estudio más grande de la EH a nivel mundial: esa participación resuena en nuestros pacientes y familias, y ellos quieren ser parte de ella!

¿Cómo ha apoyado Enroll-HD a la investigación?

Para empezar, está el financiamiento que respalda la infraestructura, además de la disponibilidad de grandes cantidades de datos de Enroll-HD que pueden guiar mejor la toma de decisiones cuando tratamos de abordar problemas muy difíciles como "¿qué tamaño debe tener la muestra que necesito?", y "¿cuál es la meta final a la que debo mirar y cómo cambia esa variable con el tiempo?".

"Enroll-HD nos ha dado la oportunidad de desarrollar la clínica, y también nuestro trabajo de investigación y educación"



Daniel Claassen (segundo desde la izquierda) y el resto del equipo de Enroll-HD en Vanderbilt

También está el compromiso del paciente que participa en Enroll-HD y viene a consulta con regularidad, una vez al año. Esto normaliza las discusiones sobre la investigación, y para los participantes proporciona un contexto en el que comprender la investigación y las ventajas y desventajas asociadas con participar.

¿Cómo ha ayudado a mejorar la atención el ser parte de Enroll-HD?

A menudo, cuando alguien con EH ve a un neurólogo, el interés principal está en los síntomas motores y puede haber una falta de atención sobre el estado de ánimo o los problemas cognitivos. Las evaluaciones de Enroll-HD nos obligan a examinar de manera integral y sistemática el conjunto completo de síntomas en nuestra clínica y podemos ver los beneficios de esto en nuestra atención clínica.

Como consecuencia, hemos desarrollado una relación muy estrecha con equipos de psiquiatría y con plantas para

pacientes psiquiátricos internos porque vimos a muchas personas que estaban deprimidas y con tendencias suicidas. Creo que nuestra atención mejoró porque tuvimos la oportunidad de reflexionar sobre lo que estábamos evaluando y los resultados de estas evaluaciones. Esta visión holística centrada en el paciente es fundamental para Enroll-HD porque los centros deben tener en cuenta todos los aspectos de la salud de un participante. Nos hizo ver cómo necesitábamos ampliar nuestro alcance clínico.

¿Qué aspectos de Enroll-HD le parecen clave para su éxito?

En primer lugar, está la aplicabilidad clínica de las evaluaciones que administramos a los

participantes. Como resultado de esto, los investigadores de la EH saben cómo cambian las cosas con el tiempo, qué cosas son importantes, cómo se pueden

medir y los participantes pueden ver cómo esto afecta a su atención clínica. En segundo lugar, está la rutina y la sensación de estar conectado con la clínica; incluso si no hay mucho que hacer para un participante, nos ponemos al día todos los años. Este tipo de comunicación es realmente importante.



155 +

Centros clínicos

“Esta visión holística centrada en el paciente es fundamental para Enroll-HD porque los centros deben tener en cuenta todos los aspectos de la salud de un participante”

¿Cómo cree que ha cambiado el panorama de la investigación de la EH en los últimos 10 años y qué papel ha jugado

Enroll-HD?

Muchas de las evaluaciones que ahora usamos de manera general en la atención clínica y la investigación se basan en Enroll-HD. Ciertamente ha habido una aceleración en los ensayos clínicos que de otro modo no habríamos

visto y somos afortunados de que tantas empresas hayan invertido en esto.

Una de las razones es que tenemos una mejor comprensión de la trayectoria de la enfermedad y dónde las intervenciones [terapéuticas] pueden encajar o no. Si eres una empresa farmacéutica y puedes obtener asesoramiento de una fundación como CHDI que ha evaluado a casi 28.000 participantes a lo largo del tiempo para poder comprender cómo cambian las cosas y con qué rapidez, especialmente en una enfermedad rara, entonces este es un recurso incalculable. Gracias a Enroll-HD, ahora estamos haciendo preguntas sobre lo que sucede antes en la enfermedad y, lo que es más importante, si podemos intervenir antes.

SITIO WEB DE ENROLL-HD - ¡ACTUALIZADO!

Lanzamos una versión actualizada de la página web de Enroll-HD a principios de este año con funciones mejoradas, nuevos contenidos y características, con una apariencia moderna. Un recurso para toda la comunidad de la EH, incluidas familias, amigos, médicos, investigadores y cualquier otra persona que tenga conexión o interés en la EH, la página de inicio lleva rápidamente al usuario a las secciones más relevantes diseñadas para audiencias específicas.

La sección **“For HD Families”** puede ayudarlo a obtener más información sobre el estudio y la plataforma Enroll-HD y cómo funciona todo, las oportunidades de investigación clínica y cómo participar, y comprender mejor la enfermedad de Huntington y la investigación para desarrollar terapias novedosas. Y la nueva página de recursos integrales para cada uno de los 23 países que actualmente forman parte de Enroll-HD, compilada con aportes de organizaciones locales de defensa de la EH, ahora enumera las redes de apoyo locales.

Durante el próximo año, ampliaremos el sitio web para incorporar contenidos relevantes para los patrocinadores de ensayos clínicos, los centros de estudio y los comités de gobierno, además de traducir la sección **“Para las familias con EH”** a varios idiomas.

Como siempre, apreciamos cualquier comentario e idea sobre cómo mejorar aún más.

Saúl Martínez-Horta PhD es neuropsicólogo e investigador en la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Habiendo trabajado anteriormente como coordinador local de EHDN como parte de REGISTRY, Saúl ha estado involucrado con Enroll-HD desde sus inicios.

¿Qué significa para usted participar en Enroll-HD?

¡Estar involucrado en Enroll-HD desde el principio me ha permitido contribuir a la preparación de un proyecto mundial que ha ido mucho más allá de la idea original de desarrollar una clínica multidisciplinaria para EH! Esto es particularmente cierto en términos de los recursos de investigación que ofrece Enroll-HD.

¿Cómo ha facilitado Enroll-HD la investigación?

Estoy convencido de que, como plataforma y estructura científica, Enroll-HD ha jugado un papel central en la forma en que el estudio científico de la EH ha evolucionado a nivel mundial. Esto se extiende mucho más allá de lo que estamos haciendo en nuestro centro. La perspectiva mundial y los desarrollos en ensayos clínicos e investigación que tenemos ahora son asombrosos, y existe una clara asociación entre Enroll-HD y estos desarrollos. Enroll-HD no es solo un estudio de observación: proporciona estructura y cohesión al campo.

Los estudios multicéntricos como Enroll-HD nos permiten recopilar una gran cantidad de datos que nos ayudan a comprender la EH, y los participantes son conscientes de que son parte de algo realmente grande.

En términos de los aspectos prácticos, en un centro como el nuestro, identificar a los potenciales participantes que pueden ser invitados a los ensayos clínicos ahora se puede determinar con unos pocos clics en una computadora. Por supuesto, el reclutamiento para ensayos clínicos debe ser rápido y efectivo, y Enroll-HD garantiza que se satisfaga esta necesidad!

¿Cree que Enroll-HD ha contribuido a mejorar la atención?

Las evaluaciones que realizamos y los seguimientos que hacemos a las personas y a sus familias implica que pasamos mucho más tiempo trabajando directamente con las personas. Recuerdo cuando mi abuelo visitó al neurólogo

“Enroll-HD ha desempeñado un papel central en la forma en que el estudio científico de la EH ha evolucionado a nivel mundial”

“En términos de cuidar a las personas, esto se siente único”



Saúl Martínez-Horta con su hijo, Saúl

hace unos 15 años y le dijo: ‘Está bien, tienes Huntington’. Nos vemos para revisión en dos años o así. Esto ha cambiado por completo. Con Enroll-HD, las personas saben que vendrán a la clínica para visitas regulares y se les ofrecerá la oportunidad de participar en otras cosas. En términos de cuidar a las personas, esto se siente único.

¿Qué es lo que más le gusta de trabajar en Enroll HD?

Hay muchas cosas, pero para mí, una cosa realmente importante es trabajar con familias con EH. Esto es increíble no solo desde una perspectiva profesional sino también desde una perspectiva humana. Te enfrentas a personas

que viven con una condición devastadora y es increíble entender y ver cómo lidian con este tipo de experiencia. Esto

va mucho más allá de los aspectos médicos, es más existencial que eso. El tipo de lecciones que aprendo todos los días, trabajar en el campo de la EH es increíble. Solía decirles a mis alumnos, para comprender la perspectiva clínica, solo necesitas escuchar a las personas y escuchar lo que explican sobre cómo están viviendo.



45.990⁺

Viales de muestras biológicas utilizados

G. Bernhard Landwehrmeyer MD PhD FRCP es profesor de neurología en la Universidad de Ulm en Alemania, donde también dirige el Centro de Enfermedad de Huntington. Con una larga historia de trabajo en EH, Bernhard es uno de los miembros fundadores de EHDN y es el investigador principal de Enroll-HD.

¿Cómo cree que ha cambiado el panorama de la investigación clínica en los 30 años que lleva trabajando en la EH?

En mi opinión, el cambio más grande en los últimos 30 años, y esto se debe al menos en parte a Enroll-HD, es un fuerte espíritu de colaboración, un deseo de los centros clínicos de EH de trabajar juntos en todo el mundo y cooperar en estudios multicéntricos, basándose en una comunidad global emergente de familias, médicos e investigadores de la EH.

El concepto original detrás de Enroll-HD fue combinar los estudios observacionales de historia natural existentes para crear una plataforma global que incorporó a América del Norte, Europa, Australia, Nueva Zelanda y también algunos países de América Latina y Asia. Cada vez era más evidente que las futuras intervenciones clínicas y los ensayos controlados aleatorios serían ejercicios globales, y que una comunidad de centros de estudio dedicados a la EH que ofreciera una plataforma más unificada y armonizada sería apropiada para esta tarea. Por supuesto, la EH es un problema global y Enroll-HD aún no se ha convertido en una plataforma completamente global, pero ésta sigue siendo una importante aspiración.

Mi percepción es que el panorama de la investigación y los cuidados han crecido juntos durante este período de tiempo, porque todos somos conscientes de que estamos trabajando en un programa conjunto, usando una plataforma compartida en muchos países, y todos contribuyendo a un proyecto, Enroll-HD. Todas y cada una de las contribuciones de datos clínicos y muestras biológicas contribuyen a mejorar nuestro conocimiento y comprensión de la EH, y esto está generando conocimientos muy, muy importantes.

 **61 M⁺**
Puntos de datos



G. Bernhard Landwehrmeyer

¿Qué factores cree que han sido importantes en el éxito de Enroll-HD hasta la fecha?

Creo que la confianza desarrollada entre todas las partes relevantes (familias, investigadores, médicos y otros profesionales de la salud) ha sido fundamental. Por ejemplo, se ha creado confianza entre los centros clínicos y las familias afectadas por la EH, quienes pueden confiar en que los centros brindarán una atención excelente y también oportunidades de investigación. Cuando hay confianza, suceden cosas buenas. Y esto es lo que vemos con Enroll-HD.

La financiación que proporciona Enroll-HD a los centros clínicos ha traído muchos beneficios, incluso permitir el empleo y la retención de personal experimentado y capacitado, así como la inversión en su capacitación y desarro-

llo continuos. Esta continuidad es importante, significa que podemos garantizar procesos de evaluación de alta calidad que garanticen la precisión de los datos recopilados y que la experiencia sea positiva para los participantes.

Otro factor es la apertura con la que compartimos datos. Todos los centros clínicos e investigadores son conscientes de que los estudios concluyentes en enfermedades raras requie-

“Cuando hay confianza, suceden cosas buenas. Y esto es lo que vemos con Enroll-HD”

ren un número suficiente de observaciones, y esto no se puede lograr con un esfuerzo independiente. Enroll-HD permite que la investigación sea formada por un

número apropiado de participantes y se entiende como una colaboración única en la que se reconocen plenamente las contribuciones de los individuos a un todo mayor.

Creo que los socios de la industria farmacéutica aprecian mucho lo bien organizada que está la comunidad EH y aprecian el valor de Enroll-HD en el reclutamiento, el conocimiento obtenido en los centros y las capacidades en todo el mundo. Realmente es una obviedad: gracias a Enroll-HD, no hay necesidad de estudios de factibilidad por parte de socios externos, ya que el equipo operativo de Enroll-HD ya tiene los conocimientos suficientes.

Realizamos casi exclusivamente ensayos concluyentes; con eso, me refiero a ensayos que tienen el poder adecuado para responder a la pregunta que estamos haciendo. Si bien es posible que la respuesta que obtengamos no siempre sea de nuestro agrado, es por eso que realizamos ensayos clínicos en primer lugar. Enroll-HD ha realizado una importante contribución a la mejora de la comprensión de los biomarcadores y su lugar en el desarrollo clínico, así como al apoyo de la investigación clínica en general.

¿Qué pasará en los próximos 10 años? ¿Qué ve en el horizonte para Enroll-HD?

Me gustaría ver más investigación sobre biomarcadores, criterios de valoración y evaluaciones de resultados que usamos en la investigación clínica de la EH, y creo que Enroll-HD es la plataforma perfecta para acelerar su desarrollo y validación en los próximos 10 años. Pero lo que es más importante, espero que Enroll-HD cumpla con la esperanza de que, con la colaboración global y la validación acelerada de las herramientas de evaluación y los criterios de valoración apropiados, lograremos identificar correctamente el potencial de nuevas entidades químicas u otras

“Una de las cosas verdaderamente inspiradoras... es la generosidad y la mentalidad de las familias que participan en Enroll-HD”

nuevas intervenciones. Nunca podemos saber con certeza si las intervenciones que estamos explorando en los ensayos clínicos mantendrán las grandes esperanzas que depositamos en ellas; los resultados positivos no están garantizados. Pero lo que podemos garantizar es que al mejorar la eficiencia de los procesos en los que generamos evidencia, podemos llegar a resultados de ensayos clínicos sólidos y robustos en los que podemos confiar.

Finalmente, ¿qué es lo más inspirador que ha encontrado al trabajar con Enroll-HD?

Una de las cosas realmente inspiradoras que he experimentado varias veces de primera mano es la generosidad y la mentalidad de las familias que participan en Enroll-HD. Esa mentalidad es “No lo hago por mí mismo, lo hago por un futuro mejor para mis hijos y otras personas afectadas dentro de la comunidad de la EH”. Y esta es una mentalidad en la que la primera pregunta no es “¿qué hay para mí?” sino “¿qué hay para la comunidad?” Para mí, esto es lo más inspirador de Enroll-HD y creo que es la mentalidad adecuada para contribuir a la investigación y, en última instancia, superar esta devastadora enfermedad.

Greg Witkowski MD PhD— investigador principal en el centro de Enroll-HD en el Instituto de Psiquiatría y Neurología en Varsovia, y **Danuta Lis**, presidenta de la Asociación de Huntington de Polonia (Polskie Stowarzyszenie Choroby Huntingtona), la principal organización de defensa de la EH en Polonia, hablan sobre cómo Enroll-HD ha afectado la atención clínica, la investigación, y las experiencias de familias con EH en Polonia.



Greg Witkowski

¿Qué significa ser parte de Enroll-HD para usted y las familias de EH en Polonia?

Greg: Estamos encantados de formar parte de Enroll-HD por muchas razones, incluidos los beneficios que aporta a la atención. Las visitas de Enroll-HD son mucho más largas que las visitas ambulatorias de rutina para las personas con EH, y las evaluaciones se realizan de una manera mucho más sistemática y detallada.

Como parte de Enroll-HD, evaluamos los síntomas motores, el estado psiquiátrico y también las habilidades cognitivas para obtener una comprensión más completa de cada individuo, y estas evaluaciones se repiten cada año. Esto significa que las personas y sus familias saben dónde están en términos de progresión de la enfermedad y qué pueden esperar en el futuro.

Hasta el 99 % de las personas que acuden a nuestra clínica participan en Enroll-HD, y muchas comenzaron en 2014, lo que significa que tenemos datos de los últimos ocho años, lo cual es realmente valioso. Creo que también gestionamos la atención clínica de los participantes de forma más eficaz



Danuta Lis

porque han sido evaluados de forma multimodal. No solo conocemos el estado clínico de un individuo, sino también sus circunstancias específicas con respecto a los cuidadores y situaciones sociales. Esto nos permite responder de manera más efectiva a las necesidades de cada individuo, determinar si su ayuda existente es apropiada y suficiente, y remitirlos para obtener más apoyo si es necesario. En mi opinión, Enroll-HD ha hecho que el trabajo diario de los médicos sea mucho más efectivo.

Danuta: He estado representando a familias con EH en Polonia desde 2005 y he visto cambios significativos. Un cambio positivo es la participación en Enroll-HD, con muchas personas involucradas desde el principio: es una oportunidad de participar en algo importante que los beneficiará a ellos y a sus hijos, y sabiendo que son parte del gran grupo de familias con EH y profesionales que buscan una cura para la EH les da esperanza. Participo en reuniones con el Ministerio de Salud en comités de pacientes con enfermedades raras, y sé que muchas enfermedades raras no tienen la base de información de Enroll-HD y entonces nada avanza.

¿Qué más cree que Enroll-HD ofrece a las familias?

Danuta: Enroll-HD ofrece a las familias una oportunidad importante para reunirse con profesionales y médicos y hablar sobre sus experiencias, hacer preguntas, discutir el futuro y también hablar sobre el estigma que pueden sentir. Hay un aumento en la apertura y aceptación como resultado de participar en la investigación, y también un mayor sentido de comunidad a través de Enroll-HD. Cuando hablo con individuos y familias, escucho que se sienten mucho más fuertes y más informados en términos de la enfermedad que antes de Enroll-HD.

Greg: En la clínica también hemos visto un aumento en la apertura. Es muy importante que las familias sean conscientes de que están participando en algo que no se basa solo en un centro o en un hospital, sino que son parte de un proyecto que se está llevando a cabo en todo el mundo. Creo que los participantes se sienten menos solos al participar en Enroll-HD porque es un estudio enorme y brinda un sentido de comunidad. Con frecuencia escucho a los participantes hablar sobre sentirse desesperanzado ante una terrible enfermedad, pero Enroll-HD ayuda a reducir esta desesperanza. El componente educativo de Enroll-HD también es

“¡Gracias a Enroll-HD, las familias con EH en Polonia pueden confiar en que hay una muy buena razón para la esperanza!”

“Creo que los participantes se sienten menos solos al participar en Enroll-HD porque... proporciona un sentido de comunidad”

digno de mención porque abre conversaciones importantes y las personas intercambian información tanto dentro como entre familias.

¿Cómo cree que Enroll-HD ha facilitado la investigación clínica en general?

Greg: La gran mayoría de nuestros participantes también están involucrados en diferentes proyectos y ensayos relacionados con la EH, incluido DOMINO-HD, un gran proyecto multicéntrico europeo sobre biomarcadores digitales. La cooperación internacional en investigación es muy importante y en Polonia

estamos realizando una investigación que depende absolutamente de Enroll-HD. Tener acceso rápido y efectivo a la enorme base de datos de Enroll-HD de individuos muy bien caracterizados es la herramienta perfecta para maximizar los esfuerzos de investigación, y esto atrae a las compañías farmacéuticas interesadas en la EH en Polonia para realizar sus investigaciones. Se estaría investigando mucho menos en Polonia si no fuera por Enroll-HD.

En general, creo que la gente está muy interesada en ser parte de la exploración para ampliar nuestra comprensión de la EH. Hay otras enfermedades, como la enfermedad de Parkinson, en las que, lamentablemente, el tipo de oportunidades que ofrece Enroll-HD simplemente no están disponibles.

¿Cómo cree que ha cambiado el panorama de la EH en los últimos 10 años?

Greg: Empecé a trabajar en la investigación de la EH en 2007 y, en su mayoría, realizamos estudios muy pequeños en diferentes instituciones con un número reducido de participantes. Esto ha cambiado por completo porque ahora tenemos

grandes estudios multinacionales en múltiples centros, incluidos en Enroll-HD y ensayos clínicos. Debido a que hemos desarrollado infraestructura y capacidades

técnicas en nuestro centro, podemos reclutar más participantes y organizar todo esto de manera mucho más efectiva. Enroll-HD ha hecho grandes contribuciones a todo esto.

Danuta: El panorama ha cambiado mucho en los últimos 10 años. ¡Sabemos mucho más sobre la enfermedad y, gracias a Enroll-HD, las familias con EH en Polonia pueden confiar en que hay una muy buena razón para la esperanza!



Louise Vetter con su familia

Louise Vetter es presidenta y directora ejecutiva de la Huntington's Disease Society of America (HDSA). Enroll-HD es el único esfuerzo de investigación que ha sido respaldado formalmente por la HDSA.

¿Qué tenía Enroll-HD que condujo a su aprobación por la HDSA?

La idea de una plataforma global en la investigación de la EH realmente obligó a la Junta Directiva de la HDSA a considerar a Enroll-HD como algo diferente. Enroll-HD no fue solo un estudio, no fue solo una iniciativa de investigación, fue una iniciativa global verdaderamente novedosa para acelerar no solo el desarrollo terapéutico sino también, potencialmente, la trayectoria de una atención más significativa. Juntos, estos elementos hicieron muy fácil para la HDSA decir que Enroll-HD merece todo nuestro apoyo. El hecho de que Enroll-HD no fuera solo para personas en una determinada etapa de la enfermedad, sino que fuera para cualquier miembro de una familia afectada por la EH, presentó una invitación completamente diferente para la participación comunitaria en comparación con lo que estaba disponible en ese momento y eso, creo, fue muy poderoso e inspirador.

¿Cómo cree que Enroll-HD ha cambiado el panorama de la investigación clínica desde entonces?

Pensando en retrospectiva, el panorama de la investigación clínica para la EH en realidad estaba bastante segmentado y fracturado hace 10 o 12 años. Si bien se estaban llevando a cabo varios estudios clínicos y observacionales diferentes, la ciencia clínica y el trabajo en curso con diferentes socios de la industria no eran tan sofisticados como los vemos hoy.

“Enroll-HD ha normalizado nuestra forma de pensar acerca de la participación en la ciencia clínica, y eso es enorme”

Lo revolucionario de Enroll-HD, tal como fue concebido y continúa siendo, es que es en gran medida una fuerza unificadora. Enroll-HD ha ayudado a unir a las familias, a nivel mundial, para participar en el desarrollo de nuevas terapias para la EH y también mejorar nuestra forma de pensar sobre la atención de la EH.

En términos más generales, Enroll-HD ha normalizado nuestra forma de pensar acerca de la participación en la ciencia clínica, y eso es enorme. Enroll-HD se convirtió en un estudio de entrada para la comunidad de la EH, lo que redujo el umbral para la participación en la investigación. En la HDSA, hemos aprovechado esto para desarrollar una mejor comprensión de la participación en ensayos clínicos y, como resultado, los ensayos clínicos pueden reclutar de manera más eficiente para que podamos obtener respuestas científicas más rápidamente.

¿Puede decirnos cómo cree que Enroll-HD ha mejorado la atención clínica?

Enroll-HD es una parte muy firme de la cultura del cuidado de la EH en los EE. UU. El programa HDSA Centers of Excellence permite la atención multidisciplinaria en 62 clínicas de EE. UU. con experiencia demostrable en EH, y la mayoría de estos son centros de Enroll-HD. Esto refleja nuestra expectativa deliberada y específica de que la investigación

clínica debe integrarse en la atención clínica, y de eso se trata Enroll-HD. Dado que la mayoría de los Centros de excelencia de HDSA en los principales centros médicos académicos también son centros de Enroll-HD, las familias escuchan sobre Enroll-HD todo el tiempo. Esto ha reducido las posibles barreras para participar en la investigación al proporcionar una experiencia introductoria positiva que sienta las bases para la futura participación en la investigación clínica. En HDSA, creemos firmemente que Enroll-HD ha ayudado a informar el campo de la ciencia para hacer avanzar la calidad de la atención.



88.642⁺

Visitas realizadas

La EH es una enfermedad complicada y, afortunadamente, ya no pensamos en la EH como “simplemente” un trastorno del movimiento. Ahora hay una mayor apreciación de la complejidad de los impactos cognitivos, psicológicos y de salud mental de la enfermedad. Enroll-HD y todo lo que implica han ayudado a contribuir a esa conciencia y comprensión.

¿Qué factores cree que han sido los más críticos para el éxito de Enroll-HD?

El hecho de que Enroll-HD esté abierto a toda la familia es un elemento fundamental para su éxito. Se lanzó en un momento en que estábamos ampliando nuestro vocabulario más allá del concepto de “individuos con EH” para hablar mucho más

sobre “familias con EH”. Además, Enroll-HD es emocionante para las familias porque les permite ser parte de la ciencia de la EH sin la carga o el riesgo de tomar un fármaco en investigación.

“La investigación clínica debe integrarse en la atención clínica, y de eso se trata Enroll-HD”

Para las familias, ser parte de algo grande como Enroll-HD es muy motivador. Pero a escala de toda la comunidad, quizás aún más emocionante es la atracción gravitacional que Enroll-HD ejerce

sobre la industria. Hay muchas más empresas de diferentes formas y tamaños que ahora prestan atención al desarrollo de tratamientos para la EH. En gran medida, esto se debe a la inversión deliberada en la comunidad y los recursos que pueden respaldar el desarrollo clínico que Enroll-HD hace posible.

La Huntington’s Disease Coalition for Patient Engagement (HD-COPE) es una iniciativa mundial organizada por las principales organizaciones de defensa de los pacientes con EH que brinda a las familias con EH la oportunidad de expresar su experiencia comunitaria con la EH a los reguladores, la industria y los investigadores que trabajan en el desarrollo terapéutico de la EH. Les pedimos a algunos miembros de HD-COPE que nos hicieran saber qué significa Enroll-HD para ellos.

Jenna Shea

Enroll-HD me ha permitido, como individuo, sentir que estoy marcando una diferencia en la comunidad de la EH. Ha sido una oportunidad para mí el participar en un estudio observacional longitudinal con facilidad, lo que permitió a los investigadores continuar aprendiendo y desarrollando formas efectivas para tratar la EH. Como parte de Enroll-HD, he llegado a comprender y apreciar que los datos recopilados han mejorado nuestra comprensión de la enfermedad, cómo se diseñan y realizan los ensayos clínicos, cómo se atiende a los pacientes a diario y que mi participación aparentemente insignificante desempeñó un papel en el descubrimiento de esa información. Mi participación en Enroll-HD aumentó hasta convertirse en participación en otros estudios observacionales y me llevó a mi eventual participación en la defensa del paciente a través de HD-COPE y otras organizaciones. Hizo hincapié en la importancia de participar activamente en los procesos de atención médica y me enseñó que mi experiencia cotidiana y cómo se ha desarrollado la enfermedad en la vida de mis seres queridos es valiosa y puede marcar la diferencia. Con ese aprendizaje ha llegado una inmensa

cantidad de esperanza y confianza en el proceso de que, algún día, una terapia efectiva estará disponible y accesible en todo el mundo.

Tim Irwin

Me siento muy honrado y orgulloso de participar en el fenomenal estudio Enroll-HD. No estoy seguro, pero este puede ser mi decimoquinto año contribuyendo a él y sus predecesores. Así que no puedo agradecerles lo suficiente a todos en CHDI, la increíble red de investigadores de la EH, los médicos y todos los que han participado en la lucha tan ardua por Enroll-HD por continuar construyendo su red y aumentando la cantidad de participantes y por todo el increíble aprendizaje de este importante conjunto de datos. Enroll-HD ha mejorado enormemente mi perspectiva sobre la EH y también mejoró mi perspectiva sobre la perspectiva de terapias efectivas. No puedo esperar para descubrir qué es lo próximo que se aprenderá de Enroll-HD...

Robert Laycock

Ser parte de Enroll-HD, y antes de PREDICT-HD, ha sido una parte esencial de mi vida durante años. Me sentiría perdido sin esa conexión. Es una manera tan fácil de sentir que está contribuyendo de alguna manera, no solo agregando datos, sino que, en última instancia, es parte de encontrar una cura. Me hace sentir esperanzado. Y como posible punto de partida para participar en ensayos clínicos, apunta hacia aquellas terapias efectivas que ya están en proceso y que aún están por venir. Es el grupo de posibles participantes para futuros ensayos clínicos. Todos los que puedan deben ser parte de Enroll-HD.

Michaela Winkelmann ha sido defensora de la EH durante muchos años y, desde 2017, presidenta de Deutsche Huntington-Hilfe, la principal asociación de EH en Alemania. Ella comparte sus perspectivas sobre Enroll-HD y su importancia para los participantes y sus familias.



Michaela Winkelmann

¿Qué significa Enroll-HD para los participantes y las familias con las que trabaja?

Enroll-HD realmente ayuda a las personas a conectarse con otros y ser parte de la perspectiva global.

Familias enteras, incluidos los jóvenes, están familiarizadas con Enroll-HD en Alemania y las visitas son una parte muy importante de la vida normal. Tenemos alrededor de 1.700 miembros en nuestra asociación y, a menudo, cuando hablo con las personas, mencionan cuándo es su próxima visita a Enroll-HD. Veo regularmente a personas que comparten sus experiencias de visitas no solo dentro de la comunidad de EH sino más allá con publicaciones en Facebook y otras formas de redes sociales. Esto es algo que aumenta la conciencia sobre lo que está haciendo Enroll-HD y cada vez más personas comprenden la importancia de participar en la investigación, incluso si no están enfermos. Creo que este es un tema realmente importante para que hablemos y seamos abiertos en la comunidad de la EH, particularmente en términos de reducir el estigma y aumentar la aceptación.

Una cosa que realmente se destaca de Enroll-HD es que no hay restricciones de edad y las personas no tienen que tener síntomas. Todos son bienvenidos a participar y contribuir a algo realmente significativo. Para nuestras familias, es muy importante poder hacer eso, y creo que es por eso que tantos jóvenes se involucran. Y debido a Enroll-HD, las personas son mucho más conscientes de las otras actividades de investigación en las que pueden participar, y esto es algo sobre lo que a menudo desean saber más.

“La perspectiva familiar que adopta Enroll-HD significa que toda la familia puede venir de visita y esto puede abrir conversaciones importantes, no solo en la clínica sino también en el hogar”

¿Qué más cree que ofrece Enroll-HD a los participantes?

Además de tener la oportunidad de hacer algo realmente significativo, los participantes pueden sentarse con los médicos y hablar cara a cara sobre sus experiencias personales. Creo que eso es muy útil. La perspectiva familiar que adopta Enroll-HD significa que toda la familia puede venir de visita y esto puede abrir conversaciones importantes, no solo en la clínica sino también en el hogar.

¡En Deutsche Huntington-Hilfe, estamos dispuestos a ayudar a las personas a apoyar la investigación! Por eso promovemos Enroll-HD en nuestras reuniones, en nuestros

boletines, etc. Para muchas personas, participar en Enroll-HD es el comienzo de participar en otros estudios y ensayos de investigación.

¿Cómo cree que ha cambiado el panorama de la investigación y las actitudes hacia la participación en la investigación en los últimos diez años?

Hace diez años, solo se realizaba un número limitado de ensayos, y estos se centraban solo en

síntomas específicos. Ahora, tenemos ensayos que apuntan a reducir la proteína huntingtina y ralentizar de manera efectiva la progresión, o tal vez incluso retrasar o prevenir la aparición de la EH. Creo que la gente está muy entusiasmada con eso. Las personas con hijos, por ejemplo, me dicen que no solo quieren hacer algo para ellos y sus hijos, sino también para la generación posterior. Para que esto suceda, es fundamental contar con estudios como Enroll-HD en funcionamiento. Hay mucha esperanza dentro de la comunidad de la EH y todos están dispuestos a contribuir al objetivo general de encontrar un tratamiento para esta enfermedad familiar.

Estudios y ensayos apoyados



42⁺

Estudios y ensayos apoyados

Matt Ellison es el fundador de la Organización Juvenil de la Enfermedad de Huntington (HDYO) que ofrece apoyo y educación a los jóvenes afectados por la EH en todo el mundo. Habla sobre sus propias experiencias al participar en Enroll-HD y lo que Enroll-HD ofrece a los jóvenes.

Cuéntenos sobre sus propias experiencias como participante de Enroll-HD.

Comencé participando en REGISTRY y he estado yendo a las visitas de Enroll-HD en mi clínica local durante aproximadamente 10 años, desde el principio! Es una experiencia muy positiva y agradable. Como alguien que es portador de la EH, hablar con el equipo de Enroll-HD a quienes conozco bien y con quienes estoy muy familiarizado es encantador. Realmente quieren pasar tiempo con usted y al proporcionar datos, información y muestras biológicas para futuras investigaciones, usted siente que personalmente obtiene algo de la visita de ese día.

El aislamiento para los jóvenes con EH puede ser un gran problema y ciertamente es algo de lo que estaba muy consciente al crecer como una persona joven en una familia con EH. Para mí, participar en Enroll-HD realmente ayuda a desarrollar un sentido de comunidad y brinda la oportunidad de establecer conexiones.

¿Qué más crees que Enroll-HD ofrece a los jóvenes?

A través de nuestro trabajo en HDYO nos dimos cuenta de que muchos jóvenes ni siquiera son conscientes del potencial de participar en la investigación. Así que explicamos que no todo es pesimismo en la EH, hay oportunidades y esperanza genuina. Puede que no siempre haya éxitos, pero están sucediendo muchas cosas y es realmente emocionante! Explicamos que Enroll-HD es un estudio global, es fácil de hacer y no toma mucho tiempo.

Hablar sobre el valor de participar en la investigación es un mensaje



14.815 +

Participantes activos

clave en HDYO, así como para mí personalmente. Hemos tenido alrededor de 7.000 personas de

más de 100 países que han pasado por HDYO en los últimos



Matt Ellison con su familia

10 años, y aunque no todas esas personas serán parte de Enroll-HD, todos estos esfuerzos ayudan a que más personas participen y entiendan por qué es importante. Incluso si no experimentamos directamente los beneficios de participar, la comunidad de la EH obtiene los beneficios en general. No hay una gran cantidad de investigaciones en las que los jóvenes puedan participar, pero Enroll-HD ofrece a los jóvenes la oportunidad de hacer algo muy significativo.

Una de las cosas que hemos estado tratando de abordar de cara en HDYO es el estigma, y aunque las cosas han progresado, particularmente en los países occidentales, sigue siendo un gran problema y aún queda mucho trabajo por hacer. Desmitificar la investigación es parte de acabar con el estigma, y podemos ver los diversos esfuerzos de HDYO,

Enroll-HD y otras organizaciones como HD-Buzz, todas unidas para apoyar eso.

“Enroll-HD ofrece a los jóvenes la oportunidad de hacer algo enormemente significativo”

¿Cómo cree que ha

cambiado el panorama de la investigación de la EH en los últimos 10 años y cómo ha jugado un papel Enroll-HD?

¡Creo que el progreso de la investigación en la EH en los últimos 10 a 15 años ha sido bastante sorprendente! Y CHDI ha sido el catalizador para eso. Obviamente, Enroll-HD ha sido particularmente importante en la recopilación de una canti-

dad tan grande de datos, ide casi 28.000 participantes en todo el mundo! Esto facilita mucho el trabajo de los investigadores y las compañías farmacéuticas y ha permitido el progreso que hemos visto hasta ahora. Aunque encontrar el gen de la EH fue

realmente increíblemente vital, en este momento CHDI realmente está impulsando las cosas a un nivel completamente nuevo con Enroll-HD y brindando esperanza a las personas, personas que de otra manera no habrían tenido esperanzas.

Lauren Boak PhD es líder mundial de desarrollo en el gigante farmacéutico Roche para el programa de oligonucleótidos anti-sentido (ASO) de tominersen para la EH. Ha trabajado de cerca con Enroll-HD durante el desarrollo del programa tominersen.

¿Podría comenzar dándonos una descripción general del programa Roche tominersen?

Roche se asoció con Ionis Pharmaceuticals durante el ensayo inicial de fase 1/2a, y el programa creció a partir de ahí con GENERATION HD1, el ensayo de fase 3 de tominersen. Se compararon dos regímenes de dosis diferentes de tominersen con placebo, lo que nos permitió analizar tanto la seguridad como la eficacia. Enroll-HD desempeñó un papel muy importante en la planificación de este ensayo y, al mismo tiempo, en una serie de otros estudios relacionados que estábamos realizando.

Luego de una revisión por parte del comité independiente de monitorización de datos

[un grupo de expertos en la EH independientes y estadísticos que revisan regularmente los datos del ensayo], la dosificación en el ensayo GENERATION HD1 se detuvo antes de lo es-

perado [en marzo de 2021]. La preocupación era que el grupo que recibió dosis de 120 mg de tominersen cada 8 semanas parecía estar peor que el grupo de placebo que no recibió ningún fármaco. Este fue un momento devastador para todos nosotros en la comunidad EH, pero lo importante es aprender de esto y seguir adelante. Y desde entonces, hemos estado observando de cerca los datos de GENERATION HD1, GEN-EXTEND, GEN-PEAK y el estudio de historia natural para comprender mejor por qué no obtuvimos lo que esperábamos con tominersen.



Lauren Boak con su hija Aria y su cachorra Nala

“Enroll-HD ofrece una infraestructura y una plataforma que facilita a las empresas en sus investigaciones y ensayos clínicos”

Entonces, ¿por qué crees que no vimos lo que esperábamos y cuáles son los próximos pasos?

Lo que podemos decir ahora, siguiendo nuestros análisis post hoc que no estaban planeados al comienzo del estudio, es que a las personas más jóvenes con una menor carga de enfermedad les fue mejor que a las personas mayores con una enfermedad más grave. Además, planteamos la hipótesis de que los resultados negativos que observamos se debieron a una exposición demasiado alta a tominersen. Por lo tanto, ahora vamos a realizar un nuevo ensayo de fase 2 que evalúe dos dosis más bajas para permitirnos comprender mejor si existe una ventana de oportunidad en

la que tominersen tenga efectos beneficiosos en este grupo específico de personas más jóvenes con una enfermedad menos avanzada.

Es importante destacar que tominersen está reduciendo tanto la huntingtina “mala” mutada como la huntingtina “buena” normal, por lo que una de las cosas que debemos averiguar

es si los efectos decepcionantes que vimos en GENERATION HD1 se debieron a la disminución de la huntingtina buena o de alguna manera relacionados con la droga en sí. Estos hallazgos serán importantes no solo para el programa tominersen, sino también para todos los enfoques de reducción de la huntingtina que se están estudiando en este momento, incluidas las terapias génicas.

¿Cómo ha ayudado Enroll-HD al programa de Roche?

Enroll-HD ha tenido una enorme influencia en todo esto. La EH es, por supuesto, rara, pero el campo se ha beneficiado enormemente del conjunto de datos excepcionalmente robusto y rico que ha surgido de Enroll-HD. Cuando las empresas como Roche son nuevas en EH, Enroll-HD proporciona un recurso incalculable y una tremenda herramienta. Entonces, cuando queremos evaluar algo como tominersen, queremos saber cuál es la mejor manera de diseñar estos ensayos y

cómo evaluar a las personas con EH. Una de las formas clave en las que Enroll-HD ha tenido un gran impacto es informar la selección de criterios de valoración para los ensayos clínicos: ¿cómo se mide si un nuevo fármaco funciona o no? Enroll-HD, y el campo más amplio de la EH en general, es único en su apertura para compartir datos e ideas, y estar informado sobre biomarcadores y criterios de valoración ha sido absolutamente vital para nuestro trabajo.

Otro buen ejemplo específico es cómo nos asociamos con Enroll-HD para mapear los centros de estudio y los participantes. Enroll-HD ofrece una infraestructura y una plataforma que

facilita a las empresas sus investigaciones y ensayos clínicos, y continúa creciendo y ampliando su alcance global. Esto es importante porque queremos poder realizar ensayos clínicos de EH no solo en EE. UU. y Europa, sino más allá.

“¡Por supuesto, los propios participantes deben recibir crédito por hacer un trabajo tan fantástico!”

También necesitamos poder acceder a un gran número de participantes potenciales, que Enroll-HD puede ofrecer. ¡Por supuesto, los propios participantes deben recibir crédito por hacer un trabajo tan fantástico! Está claro que en la comunidad de EH, los participantes y sus familias se han unido y que este trabajo no se trata solo de una empresa y un ensayo, se trata de la red de apoyo y de que todos se unan, y esta es una fortaleza que continúa creciendo!

Mike Panzara MD MPH es jefe de descubrimiento y desarrollo de terapias en Wave Life Sciences. Ha colaborado estrechamente con Enroll-HD durante el desarrollo continuo de su programa ASO.

Cuéntenos sobre el programa de desarrollo de fármacos para la EH en Wave.

La EH es causada por una mutación en el gen de la huntingtina que conduce a la producción de una forma mutada tóxica de la proteína huntingtina. Dado que las personas con EH todavía tienen un gen que produce la proteína huntingtina sana, nuestro objetivo ha sido intentar reducir específicamente la forma tóxica de la huntingtina mientras permitimos que la proteína útil siga haciendo su trabajo, que es mantener la homeostasis [equilibrio] en el sistema nervioso central del cuerpo.

Estamos apuntando a un punto específico en la llamada “transcripción mutada” que, según se informa, se encuentra en poco más de un tercio de las personas con EH. Nuestro enfoque utiliza oligonucleótidos [hebras cortas de ADN o ARN] para reducir selectivamente la proteína mutada a medida que se produce en el cuerpo.

Nuestros primeros dos ensayos fracasaron porque simplemente no pudimos obtener suficiente tratamiento en investigación en el cerebro de los participantes donde se produce la proteína mutada. Así que volvimos a la mesa de dibujo y ahora hemos



Mike Panzara

desarrollado una nueva forma de diseñar nuestros compuestos para aumentar potencialmente la cantidad que podemos introducir en el cerebro y, con suerte, reducir la huntingtina mutada. Estamos en medio de un ensayo clínico de fase 1/2 llamado SELECT-HD que prueba esta hipótesis y está progresando muy bien, y esperamos tener algunos datos a finales de este año para guiar nuestros próximos pasos. Es lo que llamamos un ensayo adaptativo, lo que significa que tenemos un comité de control de seguridad de datos independiente para revisar los datos periódicamente y asesorarnos sobre la dosificación y el momento del tratamiento a dar a los participantes. Esperamos que esto reduzca la cantidad de personas que tenemos que reclutar para responder preguntas clave sobre seguridad y eficacia.

¿Cómo ha jugado Enroll-HD un papel en esto?

Un elemento esencial de estos ensayos ha sido identificar a

las personas a las que podemos dirigir el tratamiento: se informa que poco más de un tercio de las personas con EH tienen el polimorfismo de un solo nucleótido [SNP]

“El trabajo de Wave con Enroll-HD ha sido una colaboración maravillosa desde el principio”

al que se dirige nuestro compuesto en su gen de la huntingtina, por lo que, lamentablemente, no todos pueden participar, al menos por ahora. Cuando encontramos algo que funciona en un subconjunto de personas, esperamos poder expandir

ese enfoque a otros grupos de personas. Enroll-HD es una de las principales fuentes de información que hemos utilizado para identificar a las personas que pueden ser elegibles. Se examina a las personas y se les proporciona información para que puedan decidir si les gustaría participar; no contactamos a las personas directamente ni tenemos acceso a sus datos.

Los datos de Enroll-HD han sido una herramienta de gran ayuda y el trabajo de Wave con Enroll-HD ha sido una colaboración maravillosa desde el principio. Enroll-HD nos permite evaluar terapias en investigación que esperamos algún día se traduzcan en tratamientos efectivos para la EH. Creo que este enfoque

“Creo que estamos en un punto de transición en el que vamos a ver surgir muchas terapias en un futuro no muy lejano. Es un momento extremadamente emocionante para trabajar en el desarrollo de fármacos en la EH”.

colaborativo de la investigación y la urgencia en la búsqueda de tratamientos efectivos, como podemos ver fácilmente en el campo de la EH, es único en la medicina clínica.

¿Qué desarrollos en el panorama de la investigación de la EH en los últimos 10 años se destacan como particularmente importantes para usted?

Definitivamente no debemos subestimar lo lejos que hemos llegado. Me llama la atención la importante innovación y avance que hemos tenido en el desarrollo de biomarcadores en EH. El desarrollo de biomarcadores en otros campos neurológicos ha acelerado enormemente el desarrollo de tratamientos. Creo que estamos en un punto de transición en el que vamos a ver surgir muchas terapias en un futuro no muy lejano. Es un momento extremadamente emocionante para trabajar en el desarrollo de fármacos en la EH.

Jim Gusella PhD es profesor de neurogenética en el Hospital General de Massachusetts y la Facultad de Medicina de Harvard. Fue una figura destacada en los grupos de colaboración que mapearon el gen de la huntingtina en el cromosoma 4 en 1983 y la posterior identificación de la mutación responsable de cada caso de EH en 1993. Ahora es una fuerza impulsora en los Modificadores genéticos de la enfermedad de Huntington (GeM -HD) que ha utilizado muchos miles de muestras de ADN de los participantes de Enroll-HD y sus datos clínicos asociados para realizar estudios de asociación de todo el genoma e identificar ‘genes modificadores’ que pueden afectar la edad en la que aparecen los movimientos involuntarios en las personas con EH.



Jim Gusella

que afectan el curso de la enfermedad. Estamos analizando aquellos que afectan el momento de la primera aparición y la tasa de cambio en los síntomas, los llamamos “modificadores genéticos”, y este trabajo es fundamental para el desarrollo de nuevos tratamientos.

¿Cómo ha contribuido Enroll-HD a la búsqueda de modificadores genéticos en la EH?

Cuando trabajas en genética humana, necesitas dos cosas. En primer lugar, comprender lo que suele suceder con los genes en la población general, y existen esfuerzos en todo el mundo para definir esa variación genética normal. En segundo lugar, si desea comprender estos procesos en una enfermedad específica, como la EH, debe poder examinarlos en una población con esa enfermedad. En la EH, necesitamos un gran número de personas si queremos ver los efectos de los modificadores genéticos. Ninguna institución o grupo de investigación por sí solo vería a suficientes personas con EH para poder hacer esto.

Háblenos sobre el consorcio GeM-HD y sus objetivos.

Nuestro trabajo se basa en la premisa fundamental de que la EH, si bien es una enfermedad genética desencadenada por una variación en el gen de la huntingtina, también se ve afectada por la variación genética en todos los demás genes del cuerpo humano, siendo algunos más importantes que otros. Nuestro objetivo ha sido definir lo que los genetistas llaman la “arquitectura genética” de la EH y toda la variación entre todos los genes

Al poder proporcionar datos de un gran número de individuos, caracterizados y definidos por investigadores clínicos expertos que conocen muy bien la enfermedad, Enroll-HD ha



23⁺

Naciones participantes

reunido lo que se necesita para respaldar la investigación. Reunir cantidades tan grandes de datos y cumplir con los requisitos de lo que necesita GeM-HD es la razón por la que hemos podido identificar una serie de genes modificadores diferentes durante la última década. Enroll-HD ha tenido un impacto enorme. La combinación de tener un número de participantes y el uso de evaluaciones estandarizadas permite análisis estadísticos poderosos en grandes grupos de individuos.

¿Qué depara el futuro para el consorcio GeM-HD y Enroll-HD?

Al trabajar con Enroll-HD, nuestro objetivo ahora es descubrir y luego caracterizar cómo los diferentes modificadores genéticos pueden afectar los diferentes signos y síntomas de la EH. También queremos ampliar nuestro trabajo más allá de las poblaciones europeas [que incluye a los norteamericanos de ascendencia europea] y, nuevamente, Enroll-HD proporcionará datos.

La comunidad de la EH es realmente especial en cuanto a participar en la investigación y contribuir a la solución definitiva de la enfermedad. Enroll-HD es fundamental para el futuro desarrollo de tratamientos en la EH.

“Enroll-HD ha tenido un impacto enorme... un gran número de participantes y... las evaluaciones estandarizadas permiten análisis estadísticos potentes en grandes grupos de personas”

¿Cómo cree que Enroll-HD ha impulsado la investigación de manera más general en el campo?

Los éxitos que hemos visto en la EH a lo largo de los años originalmente desencadenaron un torrente de estudios que finalmente condujeron al Proyecto del Genoma Humano, donde la idea era mapear todos los genes de enfermedades y la variación genética en todo el genoma. La investigación en la EH sigue marcando el camino con respecto a la modificación genética y la interacción genética, que realmente pasan a primer plano cuando hay algo significativo que buscar, es decir, algo que altera el curso de la enfermedad. Creo que el futuro de la genética de enfermedades comunes consistirá en definir interacciones y subgrupos como lo estamos haciendo actualmente con la EH.

“Enroll-HD es fundamental para el futuro desarrollo de tratamientos en EH”

El éxito de Enroll-HD al proporcionar un recurso combinado para la EH y los éxitos de investigación de los últimos años resaltan el valor de este enfoque para diferentes organizaciones de enfermedades. Ha sido necesario éxito tras éxito para convencer a la gente, pero creo que ha valido la pena esa inversión.

Darren Monckton BSc PhD es profesor de genética humana en la Universidad de Glasgow, Reino Unido, y miembro del consorcio GeM-HD. Su investigación se centra en la genética de la EH y otras enfermedades hereditarias raras y ha hecho un uso extensivo de los datos clínicos y la colección de muestras biológicas de Enroll-HD.

Cuéntenos sobre su investigación.

Estamos tratando de comprender la base genética de por qué el inicio y los síntomas varían entre las personas con EH. Sabemos que la causa principal de la enfermedad es la expansión de la repetición CAG en el gen de la huntingtina y que, en términos generales, cuantas más repeticiones CAG hereda una persona, más temprana es su edad de inicio y más graves sus síntomas. Pero todavía hay mucha variación entre individuos, y dos individuos que heredan el mismo número de repeticiones no necesariamente desarrollarán la enfermedad al mismo tiempo. La idea general es que comprender estas diferencias genéticas en los individuos puede ayudar a revelar nuevas vías para la intervención terapéutica.



¡Darren Monckton y su pesca del día!

¿Cuáles han sido sus hallazgos clave en los últimos 10 años?

Sabemos desde hace mucho tiempo que la cantidad de repeticiones CAG cambia de una generación a la siguiente y

que heredar más repeticiones generalmente da como resultado una edad de inicio más temprana. También pueden cambiar a lo largo de la vida del individuo, con frecuencia aumentando de tamaño, y comúnmente se pensó que este proceso podría estar contribuyendo a empeorar la enfermedad con el tiempo.

En los últimos 10 años, hemos pasado de suponer que estos cambios en la repetición de CAG probablemente están empeorando el curso de la EH a poder confirmarlo con datos directos. Este ha sido un tremendo paso adelante en la comprensión del proceso de la enfermedad, y los estudios en humanos que ha facilitado Enroll-HD nos han permitido llegar a este punto.

¿Podría explicar un poco más sobre cómo Enroll-HD ha jugado un papel?

Los modelos animales han sido críticos para nuestra comprensión de la biología de la EH y lo que podría ser importante en los humanos. Pero para responder a lo que es realmente importante en los humanos, necesitamos analizar a los humanos. Gracias a Enroll-HD, tenemos un gran número de personas con EH que han sido bien caracterizadas clínicamente y han proporcionado muestras biológicas, incluido el ADN. Con el respaldo de los avances tecnológicos, contar con el enorme conjunto de datos de Enroll-HD nos permite realizar estudios que de otro modo no serían posibles.

Sabemos que la expansión de la repetición de CAG causa la EH, y los modificadores genéticos afectan la gravedad de la enfermedad (consulte la entrevista de Jim Gusella). Entonces, si alguien hereda, digamos, 45 repeticiones de CAG, en el cerebro eso aumentará lentamente a un ritmo modificado por la variación genética en los llamados genes de reparación del ADN [que se ha demostrado que son genes modificadores].

No podemos estudiar esto con facilidad directamente en el cerebro porque solo se puede hacer en la autopsia, por lo que al usar datos de individuos en Enroll-HD pudimos medir con qué rapidez se expande la repetición CAG en las células sanguíneas a lo largo de la vida. El efecto en las células sanguíneas

es relativamente sutil en comparación con la forma en que cambia en el cerebro. No obstante, pudimos demostrar que el grado de expansión de CAG era esencialmente proporcional a la edad de un individuo y con cuántas repeticiones comenzaron. Creemos que lo que estamos viendo en la sangre refleja lo que sucede en el cerebro, y más datos de Enroll-HD nos muestran que las mismas variantes genéticas en los genes de reparación del ADN asociadas con síntomas clínicos más graves también están asociadas con una mayor expansión de la repetición CAG.

La reparación del ADN ahora está firmemente en el punto de mira de las compañías de desarrollo de fármacos como un objetivo para la intervención terapéutica; este es un marcado avance desde donde estábamos hace 10 años.

¿Qué más cree que podría deparar el futuro para la investigación de la EH?

Creo que comprender mejor la historia natural de la EH será fundamental. Desde una perspectiva de investigación, necesitamos realizar ensayos clínicos con personas que no necesariamente tengan los síntomas evidentes que vemos en las etapas posteriores de la enfermedad. Enroll-HD será muy importante para impulsar esto, dado que la oportunidad de participar está abierta a todos, ya sea con el gen o en riesgo de EH.



106+

Artículos científicos publicados

“Para responder a lo que es realmente importante en los humanos, necesitamos analizar a los humanos”.

“Este es, sin duda, un esfuerzo de equipo que incluye familias con EH, científicos básicos y médicos, así como también aquellos que trabajan en farmacia y biotecnología”

¿Qué es lo más importante para usted acerca de Enroll-HD?

Como genetista humano, poder acceder a los valiosos datos genéticos de miles de individuos que proporciona Enroll-HD es asombroso. Nos permite hacer preguntas que simplemente no podríamos hacer de otra manera. Puede sonar un poco obsesivo, pero tener este gran número de participantes y gráficos con miles de puntos en ellos no tiene paralelo desde un punto de vista analítico, y esto tampoco tiene rival en otros trastornos raros.

Nuestra capacidad para generar datos genéticos ha aumentado rápidamente en los últimos años, y los datos clínicos de Enroll-HD nos permiten reunir todo esto de una manera realmente poderosa. Es realmente emocionante como científico

poder usar estos datos. Con suerte, este trabajo mejorará la vida de las personas con EH a través del desarrollo de nuevas terapias. Es un honor tener acceso a datos que pueden hacer de esta una posibilidad muy real.

Creo que la idea de que miles de familias con EH estén dis-

puestas a contribuir con Enroll-HD es realmente inspiradora para nosotros como científicos. Este es, sin duda, un esfuerzo de equipo que incluye familias con EH, científicos básicos y médicos, así como aquellos que trabajan en farmacia y biotecnología. Lo que tenemos con Enroll-HD es un recurso increíblemente único para impulsar la investigación vital en este campo.

Como plataforma de investigación clínica, Enroll-HD admite programas de investigación adicionales. Estos incluyen estudios anidados como PACE-HD, DOMINO-HD y HDClarity que están entrelazados con las visitas anuales de Enroll-HD; esta característica reduce la carga de los participantes mientras mantiene la recopilación de datos de alta calidad y las ventajas logísticas dentro de Enroll-HD.

Monica Busse PhD es profesora del Centro de Investigación de Ensayos de la Universidad de Cardiff, Reino Unido, y fisioterapeuta certificada. Ha dirigido varios estudios observacionales e intervencionistas multicéntricos relacionados con la actividad física, el entrenamiento cognitivo y la movilidad en la EH, muchos de los cuales han formado las guías clínicas internacionales de fisioterapia basadas en la evidencia.

¿Cómo ha estado involucrada con Enroll-HD?

Nuestros estudios PACE-HD y DOMINO-HD se han anidado dentro de Enroll-HD. PACE-HD ahora está completo y fue nuestro primer intento de incorporar un estudio al vincular los datos de nuestras intervenciones de ejercicio y evaluaciones funcionales con los datos de Enroll-HD. DOMINO-HD aún está en curso y es un estudio puramente observacional que analiza una variedad de factores del estilo de vida, incluida la actividad física, el sueño y la nutrición.



Monica Busse con sus hijos, Kate y Max

controlados y, en los últimos 10 años, hemos llegado a apreciar la importancia de tratar de encontrar mejores formas de evaluar el impacto de los factores del estilo de vida en la EH. En PACE-HD, ofrecimos a un subgrupo de participantes una intervención personalizada de entrenamiento de actividad física mientras otros continuaban con sus actividades habituales. Queríamos saber cómo podríamos utilizar mejor una plataforma como Enroll-HD para evaluar este tipo de intervención. Esto funcionó muy bien con resultados realmente interesantes.

¿Cómo ha beneficiado Enroll-HD su investigación?

Gracias a Enroll-HD, hemos podido reclutar de manera más rápida y efectiva al tener la información de los participantes potenciales con anticipación y acceder a los datos que sabíamos que se habían recopilado de acuerdo con las pautas internacionales. Además, el sentido de comunidad que forma parte de Enroll-HD significó que pudimos publicitar el estudio de manera más amplia y el equipo de Enroll-HD nos ayudó a verificar los datos de una manera que no habríamos podido hacer nosotros mismos. Es fantástico trabajar con el equipo de Enroll-HD, y la infraestructura ya está probada.

La solidez en torno a los procesos de investigación es fundamental para mí. Tomemos, por ejemplo, los estándares requeridos de las evaluaciones realizadas; eso es realmente importante, particularmente con una evaluación que analiza los movimientos involuntarios o está abierta a interpretación. Enroll-HD proporciona estándares establecidos y certificación



27.899⁺

Participantes inscritos a la fecha

Hay muy buenas razones para querer integrar estudios de estilo de vida en la plataforma Enroll-HD.

Las personas saben que mantenerse activas, comer una dieta equilibrada y dormir lo suficiente probablemente sea bueno para ellas. Esto hace que sea más difícil para los investigadores realizar estudios

sobre cómo se realizan las evaluaciones para garantizar que los datos sean lo más válidos posible.

Dada la confianza que las familias con EH han depositado en nosotros en términos de su tiempo y aporte de datos, tenemos la obligación de retribuirles. Una parte realmente importante de lo que Enroll-HD nos ha permitido hacer es compartir nuestros datos con la comunidad científica.

¿Cómo cree que Enroll-HD ha cambiado el panorama de la investigación de la EH en los últimos 10 años?

Creo que Enroll-HD ha transformado por completo la forma en que se investiga la EH. Investigadores como yo pueden acompañarnos y el equipo de Enroll-HD escucha y sugiere formas de ayudar. Trabajan muy duro para hacer posible la investigación con el apoyo de la infraestructura de Enroll-HD. Enroll-HD ha sido el pegamento que nos ha mantenido a todos unidos a través de su red, y también a través de la comunicación y el alcance.

“Enroll-HD ha sido el pegamento para mantenernos unidos a todos a través de su red, y también a través de la comunicación y el alcance”

No creo que pueda subestimar el valor de Enroll-HD, y particularmente la disponibilidad de datos de historia natural, al permitir que las compañías farmacéuticas estudien las trayectorias de la enfermedad a lo largo del tiempo. Enroll-HD es útil para las personas con EH para apoyar su participación en los ensayos clínicos y también para las compañías farmacéuticas a la hora de reclutar a las personas adecuadas para sus estudios específicos.

¿Qué es lo que más le ha inspirado de trabajar con Enroll-HD?

Para mí, los momentos más inspiradores son cuando se celebran las reuniones plenarias y vemos a las familias y a los científicos todos juntos. Creo que para las personas que trabajan en otras áreas de enfermedades,

Enroll-HD establece un estándar. Enroll-HD ha creado una comunidad de familias, investigadores,

médicos y otros profesionales de la salud que trabajan juntos. Todos son bienvenidos, valorados y tienen un papel que desempeñar. ¡Me siento increíblemente afortunada de haber sido parte del mundo EH durante los últimos 15 años!

“Enroll-HD ha creado una comunidad de familias, investigadores, médicos y otros profesionales de la salud que trabajan juntos”

Ed Wild MA MB BChir FRCP PhD es profesor de neurología en el University College London, neurólogo consultor en el Hospital Nacional de Neurología y Neurocirugía en Queen Square de Londres, director asociado del UCL Huntington’s Disease Centre e investigador principal de HDClarity.



Ed Wild

¿Qué es HDClarity y por qué es importante?

HDClarity es la primera colección multinacional y multicéntrica de líquido cefalorraquídeo (LCR) en la EH. El LCR es el líquido transparente que rodea y sostiene el cerebro y la médula espinal y, en consecuencia, es una fuente de información realmente valiosa sobre la EH que no podemos obtener de personas vivas por ningún otro medio.

Las muestras de líquido cefalorraquídeo nos permitieron demostrar que el fármaco tominersen hace lo que queremos que haga, es decir, reducir la huntingtina, e informaron el desarrollo de los primeros ensayos en los que se administró tominersen a personas con EH. Entonces, el LCR es muy importante para el

estudio de biomarcadores, que son cosas que podemos medir que nos dicen algo sobre el cuerpo humano o una enfermedad, o cómo un medicamento está afectando el cuerpo. Los biomarcadores para la EH realmente pueden ayudarnos a avanzar más rápidamente hacia tratamientos efectivos.

Entonces, ¿cómo se vinculan Enroll-HD y HDClarity?

HDClarity es uno de los estudios anidados más grandes que utiliza Enroll-HD como base; actualmente tiene 28 centros activos y ya hemos recolectado más de 700 muestras de LCR. Las evaluaciones principales de HDClarity se realizan a través de Enroll-HD, y usamos el mismo portal web para registrar nuestros datos de HDClarity, por lo que todo es coherente y seguro.

Si bien la EH es una enfermedad rara, solo tardamos cinco años en pasar de cero a alrededor de 700 muestras, y gran parte de este éxito se debe al tamaño y alcance de la plata-

forma Enroll-HD. Por ejemplo, una gran consideración es la traducción de la información y el material de HDClarity a nuevos idiomas, y la plataforma Enroll-HD viene automáticamente con gran parte de esa traducción ya incorporada. Enroll-HD también ofrece mucho más que sucede detrás de escena, como equipos técnicos, de seguimiento y coordinadores locales (LANCOs) que nos ayudan en temas como discusiones con los comités de ética y temas culturales en centros específicos.

En el campo de la investigación, la EH a menudo se considera pionera en lo que respecta a este tipo de redes y colaboraciones globales. Ciertamente, Enroll-HD y todo lo que ofrece es la envidia de los investigadores de enfermedades raras de todo el mundo debido a su tamaño, consistencia y amplitud de participación.

¿Cómo cree que la atención se ha visto afectada por Enroll-HD?

La investigación y la atención clínica están estrechamente integradas en Enroll-HD: es posible que las personas no sean evaluadas de forma rutinaria por problemas cognitivos o de salud mental en una clínica de EH, pero se evalúan como parte de Enroll-HD. Si algo en las medidas de Enroll-HD señala una posible preocupación, esto

puede constituir una base útil para la discusión entre el participante y el equipo clínico. Para las personas que participan sin síntomas motores, los problemas que de otro modo no se habrían notado o discutido pueden llamar la atención del equipo clínico, y esa es una oportunidad para que brindemos atención, asesoramiento o información a personas que normalmente pueden tener muchos años entre visitas o podría no haber buscado la remisión a una clínica de EH en absoluto.

¿Cómo cree que ha cambiado el panorama de la investigación de la EH en los últimos 10 años?

Creo que uno de los principales cambios es que nos hemos vuelto mucho más organizados, no solo en la forma en que realizamos la investigación a nivel mundial, sino también en

nuestra priorización. Claramente, el mayor ejemplo de esto es el advenimiento de las terapias para reducir la huntingtina.

“Enroll-HD y todo lo que ofrece es la envidia de los investigadores de enfermedades raras de todo el mundo debido a su tamaño, consistencia y amplitud de participación”

Tuve el honor de dar la primera dosis de tominersen a un participante de la investigación en 2015, y ese fue el resultado de al menos una década de desarrollo de ese fármaco, desde el laboratorio hasta los experimentos

con animales, hasta el primer ensayo en humanos. Si bien la prueba de fase 3 de tominersen, GENERATION HD1, no terminó de la manera que esperábamos (consulte el artículo de Lauren Boak), esta fue la prueba más grande que jamás haya existido en EH y el logro más destacado y espectacular fue la rapidez con la que fuimos capaces de inscribir a 800 participantes. Lograr eso se debió en gran parte a la organización y la infraestructura de Enroll-HD.

El desarrollo de fármacos en enfermedades raras siempre será un desafío, pero la base de datos masiva de Enroll-HD que puede mostrar cuántas personas están potencialmente disponibles para ser invitadas a ensayos en cada centro, junto con sus datos clínicos asociados, realmente atrae a las compañías farmacéuticas a la EH. Cada esfuerzo que se está haciendo está contribuyendo con un poquito de munición a nuestra lucha contra la EH, y sabemos que está funcionando, produciendo enormes dividendos científicos, acercándonos un poco más al día en que podamos celebrar que la EH se convierta en una condición tratable.

“El desarrollo de fármacos en enfermedades raras siempre será un desafío, pero la enorme base de datos Enroll-HD... realmente atrae a las compañías farmacéuticas a la EH”

Enroll! es una publicación de CHDI Foundation, Inc., una organización de investigación biomédica sin fines de lucro dedicado exclusivamente al desarrollo colaborativo de terapias que beneficiarán sustancialmente a las personas afectadas por la enfermedad de Huntington. Como parte de esa misión, la Fundación CHDI patrocina y administra Enroll!. Para más información consultar la siguiente página web: www.chdifoundation.org

Editor: Simon Noble, PhD

Escritora científica sénior: Catherine Deepprose

Traductor: Asunción Martínez Descals

Layout: Gabriele Stautner, artifax.com

Enroll! está bajo una licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0



Unported, esto significa que cualquiera puede tomar el contenido de **Enroll!** y reutilizarlo en cualquier lugar, siempre y cuando mencionen **Enroll!** y proporcione un enlace de vuelta a www.enroll-hd.org