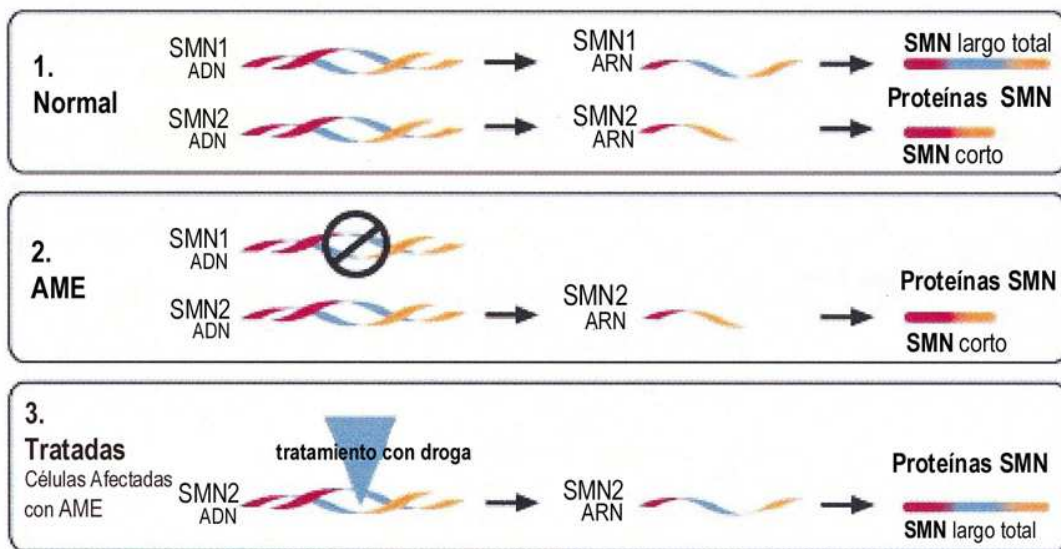


Detalles del Programa con Quinazolina

Desde Enero del 2003, deCODE viene trabajando en nombre de FSMA con el objetivo de crear una droga nueva para el tratamiento de AME, a partir de aciertos encontrados en nuestras pruebas de drogas en Aurora / Vertex.

El objetivo del proyecto es incrementar la cantidad de proteína del SMN funcional producida en el segundo gen casi idéntico llamado SMN2, el cual permanece intacto en los pacientes con AME. Normalmente el gen SMN2 produce una cantidad muy pequeña de proteína funcional. Sin embargo, incrementar la cantidad producida en el SMN2 intacto es una estrategia terapéutica viable para AME. A continuación se describe esta estrategia.



Estrategia terapéutica para AME:

1. La mayoría de las personas cuenta con los genes SMN1 y SMN2. La proteína del SMN de largo total es el producto principal del gen SMN1. La proteína del SMN corto es el producto principal del gen SMN2.
2. En AME, el gen SMN1 no se encuentra, lo que disminuye enormemente la cantidad de proteína del SMN de longitud total.
3. El objetivo del tratamiento con una droga es incrementar la cantidad de proteína del SMN de longitud total producida en el gen SMN2.

El programa con uso de droga patrocinado por FSMA en deCODE Chemistry se ha centralizado en la optimización de las propiedades similares a las que posee la droga y en lograr una serie de compuestos prometedores conocidos como diaminiquinazolin-2,4, que ya fueron descubiertos en nuestras pruebas de droga de alto procesamiento en Aurora/Vertex. Con la finalidad de realizar esto, deCODE realizó alrededor de 1.000 derivados muy similares del compuesto original en un proceso llamado optimización del compuesto principal. Este proceso se utiliza para convertir un compuesto, con bioactividad deseada, en una droga para práctica en humanos.

La optimización del compuesto principal es un proceso reiterativo por medio del cual los compuestos que son más efectivos que los compuestos base son posteriormente modificados hasta obtener la mayor bio-actividad, se reduzcan las actividades tóxicas y ajenas al objetivo y se maximicen las propiedades similares a las que posee la droga. Ahora, deCODE ha generado compuestos análogos optimizados que poseen muchas de las características requeridas en una droga para AME: poseen capacidad para incrementar los niveles de SMN en la médula espinal de ratones con AME y en modelos celulares de AME, capacidad para trabajar a concentraciones bajas, estabilidad metabólica, penetración eficiente de la barrera hematoencefálica, y poseen un perfil farmacocinético atractivo.

En el año 2007 el equipo del proyecto propuso un candidato clínico.

Actualmente, el candidato clínico está siendo sometido a una serie de estudios experimentales dirigidos a que sea admitido en una aplicación de Nueva Droga de Investigación (**IND** application) en la FDA. Esta aplicación incluye datos provenientes de una serie extensiva de estudios de seguridad pre-clínicos, lo que lleva alrededor de 9 a 12 meses y \$2 a 3 millones para completarlos. Si la FDA acepta la aplicación **IND**, las pruebas primero en seres humanos podrían iniciarse con los estudios de seguridad, como es de costumbre, con voluntarios saludables.