

Ultimas Novedades sobre la Investigación de la Atrofia Muscular Espinal. Familias AME apoyó al Encuentro de Investigación que se llevó a cabo en Montreal, Canadá - desde el 10 al 12 de Junio del 2006.

Escrito por Joseph Irwin, Inge Schwersenz y Jill Jarecki

Versión no científica

En Junio se llevó a cabo en Montreal, Canadá el 10^{mo} Encuentro del Grupo de Investigación de la Atrofia Muscular Espinal. Más de 160 investigadores y clínicos asistieron. Las sesiones científicas trataron los siguientes temas: Ensayos Clínicos, Mediciones de Resultados, Terapias con Células Madres, Funciones del SMN, y Programas de Hallazgo de Drogas. Se realizaron más de 80 presentaciones. A continuación se provee una vista general detallada de cada sesión.

Nos gustaría aprovechar la oportunidad para resaltar, por separado, muchos desarrollos de investigación particularmente importantes. Estos incluyen el desarrollo de mediciones de resultados de nuevos ensayos clínicos para aplicarse en pacientes con el Tipo I y con el Tipo III ambulatorio, lo que permitirá tener futuros ensayos para inscribir pacientes adicionales con tipos de AME. Encabezando la investigación, uno de los puntos más resaltantes e interesantes fueron los datos nuevos presentados por varios laboratorios que indican que el SMN tiene una función específica en las neuronas y que el rol del SMN en el cuerpo celular tiende a ser diferente al que tiene en los axones motores. Esto es particularmente importante ya que limitar y entender la importancia del rol específico del SMN en axones facilitará diseños de prueba para hallazgos de drogas más estratégicos. Los Doctores Hans Keirstead y Doug Kerr también dieron charlas muy interesantes sobre las terapias con células madre para la AME. El Dr. Kerr demostró que cuando las neuronas motoras de ratones derivadas de células madre de ratón eran inyectadas dentro de la médula espinal, enviaban axones fuera de la columna vertebral a la periferia. Estos axones motores son capaces de formar conexiones funcionales en los músculos, lo que proporcionó tener mejoras clínicas en ratones con enfermedades neuronales motoras. Por otra parte, el Dr. Keirstead informó que se tuvo un buen progreso en el desarrollo de neuronas motoras derivadas de células madres para ensayos con seres humanos. Finalmente, hubieron varias charlas que se centraron en el esfuerzo dedicado al hallazgo de drogas con el objeto de encontrar terapias novedosas a nivel molecular para la AME. Las charlas sobre estos temas fueron dadas por los representantes de los laboratorios deCODE Chemistry, Christina Brahe, Brunhilde Wirth, Brent Stockwell, el proyecto NINDS SMA, y Trophos. La iniciativa acerca de la regulación de los niveles de SMN en la AME fue por parte de deCODE Chemistry.

Varios investigadores de AME presentaron actualizaciones detalladas de la investigación en la Conferencia de Familia y Profesionales, en San Diego este mes de Julio. Las charlas fueron dadas por los Doctores Jill Jarecki sobre las Actividades de Investigación financiadas por FAME, Dr. Hans Keirstead sobre Terapias con Células Madres para AME, Dr. Klemens Hertel sobre Terapias Mediadas por RNA para la AME, Dr. Ching Wang sobre el Ensayo Clínico con Hidroxiurea, y Kathy Swoboda sobre el Proyecto Cura y

Ensayo Clínico Carni-Val. El resumen de estas sesiones será incluido en la próxima edición de “Compás de la Investigación” de FAME.

Ensayos Clínicos

Un cierto número de ensayos clínicos aleatorios se encuentran actualmente en curso juntamente con algunos estudios abiertos. Se ha completado ahora el estudio EUROSMART que se estaba llevando a cabo en Alemania, Israel, Italia, Polonia, España y Turquía. El Dr. Basoglu de Ankara presentó los resultados de este Ensayo Muscular Espinal aleatorio que compara el acetil-L-carnitina con el placebo en pacientes con los Tipos II y III mayores de 4 años de edad (Edades 4 – 57 años, n=59 femenino, n= 51 masculinos, el Tipo II n= 52 y el Tipo III n=58). A pesar de que algunos datos sugirieron que el acetil-L-carnitina podría haber ayudado en el retardo del deterioro en los pacientes, no se mostró un beneficio general significativo. Ambos grupos (placebo y medicación) mostraron una leve mejoría en la fuerza muscular, pero se observó, en ambos grupos, una disminución en la función pulmonar. El estudio tuvo una baja general de 14 pacientes. Si bien no se mostró beneficio significativo, estos datos son importantes para otros estudios que están en curso, especialmente el estudio con valproato sódico en niños mayores de 2 años de edad. En todos los estudios con valproato sódico existe la necesidad de proteger al paciente de la pérdida de carnitina, por lo tanto los datos de EUROSMART son muy importantes para futuros estudios, debido a que la carnitina necesita ser co-administrada.

La Dra. Swoboda informó sobre dos ensayos del Proyecto Cura AME que evalúan el valproato sódico en pacientes con AME mayores de 2 años de edad. En un estudio abierto (n=40 pacientes), El Proyecto Cura AME evaluó la tolerabilidad y toxicidad del valproato sódico. Se demostró que estos niños toleraban bien el valproato, cuando se les suministraba en combinación con la carnitina. Solamente cuatro niños abandonaron el estudio: dos debido al aumento excesivo de peso y dos debido al poco beneficio percibido, después de 6 meses. Se utilizó la escala Hammersmith modificada para evaluar la eficacia. Después de 12 meses, se observó un incremento general de 6 puntos, un incremento de 3 puntos se considera como cambio importante desde el punto de vista clínico. Estos datos tuvieron una evaluación posterior, dividiendo a los niños en dos grupos: niños mayores de 5 años de edad y niños menores de 5 años. Con respecto a la función motora, en general, ambos grupos en conjunto, mejoraron los Valores de la escala Hammersmith modificada, como se dijo anteriormente. Sin embargo, la mejora más notable se observó en niños menores de 5 años de edad. El 93% de los niños menores de 5 mostraron una mejoría significativa en el puntaje Hammrsmith, mientras que solamente un 37% mayores de 5 mostraron una mejoría significativa.

Mientras la naturaleza abierta de este estudio no permite que se hagan conclusiones definitivas, los resultados alentadores sugirieron que un estudio aleatorio controlado con placebo merece ser continuado. Actualmente, el Proyecto Cura AME está conduciendo un estudio controlado con placebo con el objeto de evaluar un régimen combinado del Valproato y la Carnitina. Este es un estudio de múltiples centros, con un lugar de prueba en UTA, liderado por la Dra. Swoboda, en Ohio liderado por Dr. Kissel, en Wisconsin por Dr. Schroth, en Meryland por Dr. Crawford, en Michigan por Dr. Acsadi, y en Montreal por

Dr. D'Anjou. Este estudio consiste de dos rangos de edades distintas. El primer estudio es para niños de 2 a 8 años de edad con el Tipo II de AME no ambulatoria, quienes pueden sentarse de manera independiente por 3 segundos. Esta parte del estudio es doble ciego al azar y controlado con placebo. La duración de este estudio es por 12 meses. En los primeros 6 meses los niños serán divididos en grupo con placebo y grupo con tratamiento con droga. En los 6 meses restantes, todos los niños recibirán drogas. Se necesitan sesenta niños en este rango de edad. El segundo rango es para niños de 3 a 17 años de edad con el Tipo III de AME quienes pueden pararse por 2 segundos de manera independiente sin la ayuda de aparato ortopédico u otro soporte. Todos los pacientes en el rango 2 reciben droga, y se necesitan 30 niños para este rango. Se necesita todavía la inscripción de 20 pacientes para ambos rangos de edades distintas en Ohio, Maryland, Wisconsin, Michigan y Montreal. La fecha fijada para la finalización de la inscripción es en Octubre 2006 con finalización del estudio en Octubre de 2007. Si están interesados en participar, sírvanse ver www.projectcuresma.org por más detalles acerca de cómo contactar al coordinador del estudio en cada lugar.

La Dra. Swoboda informó también los resultados que obtuvieron unos pocos pacientes particulares quienes recibieron butilato fenil sódico, en pacientes menores de 2 años en un ensayo abierto. Se aprendió de esta experiencia que es bastante difícil administrar una cantidad adecuada de PBA. Sin embargo, unas pocas experiencias individuales han sido prometedoras. Por lo tanto, se están realizando intentos de buscar un estudio formal a escala muy pequeña que tenga el apoyo de la empresa que fabrica el producto destinado a otra afección rara. A pesar de no ser factible todavía, se están investigando también alternativas como por ejemplo una formulación nueva de manera que el medicamento sea más fácil de tomar.

El Dr. Ching Wang informó acerca de otros dos ensayos clínicos que él está liderando en la Universidad de Stanford con el objeto de evaluar la seguridad y eficacia de la hidroxiurea en pacientes que viven con AME. Ambos ensayos son ensayos con placebo, doble ciegos, y al azar con una relación de 2 a 1 de pacientes que reciben droga versus placebo. El primer estudio está siendo llevado a cabo con pacientes con AME - Tipo I. El Dr. Wang actualmente tiene 14 pacientes inscritos en este estudio y necesita 4 más para completar la inscripción. El segundo estudio trata a pacientes con el Tipo II y Tipo III severo. Se completó la inscripción para ensayos del Tipo II/III con 24 pacientes inscritos a tiempo. Las mediciones de resultados que están siendo evaluadas en el estudio son la Medición de Función Motora Bruta, Prueba de Tiempo, y MUNE. Este estudio está actualmente en curso, no se dispone de un análisis completo todavía. Además, el estudio continua siendo ciego todavía (es decir, el paciente que recibe Hidroxiurea versus placebo continúa siendo desconocido). Sin embargo, los datos sugirieron que la reseña de seguridad es razonable. En unos pocos pacientes, se notó una disminución de glóbulos blancos, pero ésta fue temporaria. En el análisis que se realizó en el interín, se evaluaron también la transcripción del SMN y los niveles de proteínas. Se informó acerca de un grupo de pacientes que están respondiendo bien, quienes tienen niveles de SMN incrementados, no obstante a no estar claro, en este punto, si estos pacientes han recibido droga o no, ya que el estudio continúa siendo ciego todavía. Este estudio continuará durante los próximos meses, los resultados finales acerca de la eficacia de las pruebas motoras funcionales serán presentados cuando finalice.

Luego, el Profesor Wirth trató la actividad que se lleva a cabo en Alemania con el objeto de desarrollar una prueba de bioindicadores mediante la utilización de muestras de sangre. Esto forma parte del desarrollo de un protocolo de ensayos clínicos para estudiar el valproato sódico en niños menores de 2 años de edad, a realizarse en Europa. Inicialmente 10 portadores de AME se sometieron a la prueba, se les suministró valproato por 3 meses. Se tomaron muestras de sangre antes de la medicación y cuando se lograron niveles de valproato en sangre correctos. Este estudio mostró (n=7/10) que los niveles de mRNA incrementaron. Sin embargo, 3 portadores no mostraron cambio alguno. El desarrollo de tales bioindicadores es crucial en ensayos clínicos anticipados de AME.

Actualmente se está diseñando un protocolo, el cual originariamente iba a ser un estudio controlado con placebo a realizarse en tres o cuatro estados de la Unión Europea. Sin embargo, al hacer una revisión con expertos clínicos en algunos países Europeos, se llegó a un acuerdo de que el primer estudio debería ser abierto y probablemente planeado para ser realizado en un país específico. Una vez que se tenga información disponible sobre este estudio, será posible considerar futuros estudios Europeos. Actualmente se siguen produciendo debates con las Agencias de Medicina Europeas (AMEE) para asegurar que se consideren todos los aspectos de seguridad del estudio. En este momento, los expertos Alemanes están en la conducción del desarrollo del protocolo. Se brindará información en el website de la organización de pacientes Alemanes.

El desarrollo de un ensayo efectivo del mRNA o niveles de proteína permanece siendo un objetivo crítico del equipo de investigación, además del trabajo de investigación sobre la sangre, actualmente en curso, por parte del Profesor Wirth, el Profesor Morris del Centro de Enfermedades Neuromusculares Hereditarias, Gran Bretaña, describió un conjunto de ensayos ELISA, que está actualmente siendo desarrollado. Éste tiene la capacidad de detectar los niveles de proteína que interactúan con el SMN.

Mediciones de Resultados

Varios expertos clínicos discutieron el desarrollo de escalas más exactas para la evaluación de cambios en pacientes con los Tipo I, II y III. La cuestión principal es que en este momento el énfasis está puesto en el desarrollo de un niño normal. Esto no permite se hagan mediciones exactas de cambios en niños con AME. En niños con el Tipo I, el Profesor Finkel trató un colaboracionismo entre Estados Unidos, Italia y el Reino Unido para fusionar las escalas más valiosas que se tienen para así poder detectar los cambios más sutiles observados en niños con el Tipo I. Esto ha sido desarrollado especialmente con el objeto de no estresar al niño que está siendo evaluado, sino para permitir una evaluación precisa de los cambios en el desarrollo físico.

Luego, el Profesor Crawford describió la limitación de algunas de las valoraciones que se tienen actualmente que se utilizan para hacer el seguimiento a niños con el Tipo II y Tipo III severo. Él observó que la tendencia que se tiene a seguir maniobras rígidas en ciertos momentos hace que los niños no expresen totalmente su etapa de desarrollo e inclusive causa el hecho de que no quieran participar. Identificó una serie de maniobras que permiten

a los clínicos ver rápidamente cómo el niño va compensando su discapacidad. Esta escala se encuentra aún en desarrollo, pero generó mucho interés en el encuentro.

El Dr. Krosschell indicó luego, que la escala Hammersmith actual tiene limitaciones para la evaluación de niños parcialmente ambulatorios, esto conduce a tener un efecto límite. Ellos desarrollaron una Escala Motora Funcional Hammersmith modificada (EMFHM) para limitar el efecto límite en niños con el Tipo II y el Tipo III más fuertes. Este tema fue posteriormente desarrollado por el Dr. Kaufmann quien explicó cómo la Prueba de Función Motora Bruta (PFMB) a veces presenta ambas características, lleva mucho tiempo y es fatigosa. Debido a que la escala Motora Funcional Hammersmith (EMFH) no está totalmente desarrollada para evaluar niños ambulatorios y a que tiene un efecto límite, la doctora agregó 13 items a la prueba para poder tener una mejor evaluación de los niños con el Tipo III y permitir que éstos sean incluidos en los estudios clínicos. La recomendación fue utilizar evaluaciones cronometradas para poder hacer comparaciones adecuadas en visitas separadas al hospital.

Investigación Básica

Células Madres – El Profesor Doug Kerr presentó el último desarrollo extraído de estudios que se llevan a cabo con células madres, estas son derivadas del tipo de células primarias que luego se diferencian para producir células específicas, como por ejemplo, las células del músculo, las de los nervios o las del corazón. Si se toma la célula y se le agrega factores de crecimiento y tratamientos de selección, es posible desarrollar líneas celulares específicas de neuronas motoras que tienen la capacidad de desarrollarse fuera de la vaina de la mielina y producir una estimulación químicamente inducida. Esto ha sido usado en ratas para ayudarlas a superar una infección viral que conduce a la discapacidad en los miembros inferiores. Esto ayuda a demostrar que en una médula espinal dañada es posible reparar parcialmente el vínculo neuronal con el músculo. Desafortunadamente, esto implica soportar múltiples inyecciones con una variedad de agentes potentes que no pueden ser utilizados con los seres humanos. El doctor también desarrolló neuronas motoras derivadas de células madres embrionarias de ratones sin Smn con el objeto de evaluar, de manera más sistemática, el efecto de éstas tienen en el crecimiento axónico. Las neuronas motoras se desarrollaron muy bien, pero el crecimiento axónico se redujo. En una caja Petri, el axón alcanzó las células musculares, pero luego de dos días todas las conexiones se perdieron, lo que apoya la idea del rol del SMN en las neuronas motoras.

El Dr. Keirstead luego explicó su trabajo relacionado al desarrollo de neuronas motoras humanas derivadas de células madre embrionarias, las cuales se obtienen con procedimientos de fertilización in vitro. Él ha desarrollado un protocolo con el objeto de generar una población de neuronas motoras muy puras (aproximadamente el 95%) de células madre. El procedimiento del doctor ha sido desarrollado y probado bajo controles gubernamentales estrictos, que cumplen con los requisitos de calidad de la FDA. Esto permitirá que las pruebas con seres humanos avancen más rápidamente. Además, el Dr. Keirstead demostró durante su charla que su laboratorio ha generado neuronas motoras que tienen ambas características, se parecen y se comportan como neuronas motoras normales. Por ejemplo, éstas expresaban genes que se conoce se encuentran solamente en células

neuronales motoras opuestas a todo otro tipo de célula. Lo que es más importante, el doctor demostró que estas neuronas motoras funcionan como neuronas motoras normales. Por ejemplo, el Dr. Keirstead mostró una película en la que se veía cómo las neuronas motoras hacen que los músculos se muevan (*como con tirones*) activamente cuando eran co-cultivadas en una caja Petri. El objetivo supremo del Dr. Keirstead es producir poblaciones de células clínicamente importantes para el desarrollo terapéutico del AME, lo cual puede usarse como reemplazo de neuronas motoras.

La Función del SMN – Es esencial entender la función de suma importancia del SMN en las neuronas motoras para poder tener un mejor entendimiento de la patología de la enfermedad de la SMN. Las neuronas motoras son células muy especiales porque tienen cuerpos celulares ubicados en la médula espinal, también deben enviar extensiones muy largas llamadas axones. Estos axones deben crecer todo el camino hasta los músculos para poder controlar el movimiento del músculo, en muchos casos hasta tener muchos pie de longitud.

Se conoce que en el cuerpo humano el SMN tiene una función muy crítica en el cuerpo celular de cada tipo de célula (específicamente en el ensamblaje del mensaje y en la biogénesis). El Dr. Dreyfuss presentó datos que trataban sobre el entendimiento de la función del SMN en el cuerpo celular de todas los tipos de célula. Él habló sobre una compleja serie de interacciones de muchas proteínas con el SMN, y demostró cómo este enorme complejo tiene un rol crítico en la biogénesis del RNP. El compuesto del SMN, que se compone de las proteínas del SMN y Gemins, se une a las proteínas Sm y a las del snRNA para permitir interacciones controladas de proteínas del RNA necesitadas en la biogénesis del RNP. El Dr. Renvoise, quien demostró que los dominios funcionales del SMN gobiernan la localización intercelular y residencia que tiene en gem/cuerpos Cajal, más adelante desarrolló esto. El Profesor Pellizzoni demostró que el Gemin8 es esencial en la arquitectura y función del complejo SMN en la biogénesis del RNP.

Si bien el SMN tiene claramente un rol crítico en los cuerpos celulares de cada célula en el cuerpo humano, como se dijo anteriormente, no se tiene total comprensión porque sólo un tipo de célula, las neuronas motoras, son afectadas en los pacientes que tienen AME. Una idea es que el SMN tiene una función especializada que se necesita en los axones motores. Otra idea es que, debido a que las neuronas motoras son células muy especializadas, éstas podrían ser también más sensibles a la pérdida del SMN en el cuerpo celular (ensamblaje del snRNP) que todos los otros tipos de células. Mientras los investigadores tienen diferentes opiniones sobre esto, se conoce desde hace muchos años que el SMN se encuentra en el cuerpo celular y en los axones de neuronas motoras, lo que sugiere que es factible la existencia de una función axonal especializada. Mucha de la información nueva en Montreal se centró en esta controversia. Se hicieron muchas presentaciones que mostraban que es posible que el SMN tenga una función distinta en los axones motores a la que tiene en el cuerpo celular, y que el SMN constituye un complejo distinto en las neuronas motoras que en el cuerpo celular. Los representantes de los laboratorios Beattie, Sendtner, Morris, Cote, Acsadi, Kothary, Burghes, Androphy, Bassell, Claus, y el Battaglia hicieron estas presentaciones.

En búsqueda de Futuros Tratamientos - Hubieron varias charlas que se centraron en los esfuerzos dedicados al hallazgo de drogas con el objeto de encontrar terapias novedosas a nivel molecular para el tratamiento de AME. Las charlas sobre estos temas fueron dadas por los representantes de los laboratorios deCODE Chemistry, Christina Brahe, Brunhilde Wirth, Brent Stockwell, el proyecto NINDS SMA, y Trophos.

El Professor Stamm, de la Universidad de Erlangen, Alemania presentó un trabajo de investigación sobre el uso de la regulación de la fosforilación Tra2 beta1 dependiente del SMN2 axón 7, como modelo para buscar enfoques potenciales para tratamientos nuevos. Él ha identificado una serie de moléculas pequeñas, las cuales mediante la inhibición del tra2-beta, provoca inclusión del axón 7 e incrementa la expresión del gen SMN2. Se debe realizar más trabajo en el futuro antes de poder tratar las moléculas en modelos animales.

Una presentación realizada por el Dr. Brahe, del Instituto de Genética Médica, Universidad Católica, Roma debatió sobre estudios de laboratorio sobre el salbutamol (un Beta2 agonista) el cual ha sido usado en Inglaterra en estudios clínicos pequeños para tratar pacientes con el Tipo III. Como tratamiento conocido para el asma, tiene un efecto anabólico, pero también, si bien con poca vida, es un regulador que tiene efectos en la producción de proteína del SMN. Hubo un debate sobre la experiencia clínica que se tuvo con el salbutamol o tratamientos similares. Es posible que éstos tengan solamente efecto a corto plazo, sin embargo, unos pocos pacientes si se beneficiaron del uso de éstos. La visión fue que los ensayos clínicos controlados con placebos son necesarios para poder comprender si realmente existe un beneficio con el uso del salbutamol, más que un resultado de un efecto estimulante.

Luego recibimos la respuesta del Instituto de Genética Humana, Colonia donde el Dr. Riessland mostró que un compuesto de prueba (M344) derivado de una clase nueva de inhibidores de histona (HDAC) regula hacia arriba la expresión de proteína del SMN2 en fibroblastos en pacientes con AME, en cultivos de tejidos. Se demostró que esto era debido a la inclusión significativa de delta7. El M344 reveló un efecto celular tóxico en concentraciones muy altas, por lo tanto, éste podría ser un candidato prometedor en el desarrollo de drogas. Otro inhibidor HDA, Tricostatina A fue tratado por el Dr. Summer. El tratamiento de ratones con AME en el día 5 posterior al nacimiento (después de la aparición de síntomas) llevó a un incremento de supervivencia del 20%, es decir, de 16 a 20 días.

El Dr. Letso de la Universidad de Columbia explicó cómo desarrollaron ellos una prueba de alto rendimiento mediante el uso de luminiscencia que les permitió estudiar diversos químicos como posibles tratamientos futuros. La Dra. Meg Winberg, directora de la Fundación Investigación de AME, explicó cómo están financiando ellos las facilidades para ensayos con animales para permitir en forma rápida y consciente las evaluaciones de medicamentos. Esto se necesitará a medida que más y más potenciales químicos sean llevados a una fase donde las pruebas preclínicas puedan completarse anterior al comienzo de los estudios clínicos. Luego el Dr. Heemskerk del Gobierno de Estados Unidos, Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Apoplejía, explicó los esfuerzos de esta institución en desarrollar facilidades para pruebas preclínicas que ayudan al desarrollo de potenciales tratamientos para la AME. Un tratamiento modelo basado en una droga conocida (indoprofeno) está siendo estudiado por investigadores químicos con el objeto de

tratar e incrementar las propiedades benéficas de la droga para posibles tratamientos para la AME, a medida que se vayan eliminando los efectos tóxicos y se vaya permitiendo tener una mejor habilidad para cruzar la barrera hematoencefálica.

El Dr. Bordet de la Compañía de Investigación Farmacéutica Francesa Trophos, presentó un compuesto neuroprotector, el cual se encuentra en fase de ensayos Ib para la ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica). El compuesto TRO19622 promueve la supervivencia y bloquea la apoptosis, es un compuesto parecido al colesterol que bloquea el citocromo c y reduce la caspasa. Actualmente se está pensando en modelos animales para la investigación de la AME.

Los Dres. Singh y Butchbach presentaron una actualización del proyecto DECODE. El Dr. Singh explicó cómo seleccionaron ellos de manera especial las características del compuesto 156844 diseñando específicamente, el cual es una quinazolina, para elevar los niveles del SMN. Luego el Dr. Butchbach explicó que éste es muy potente y también con toxicidad limitada en modelos in vitro de expresión del SMN. El producto ha sido diseñado específicamente para traspasar las barreras de sangre cerebral.

La colaboración FAME/deDECODE tuvo su comienzo en el año 2003 a modo de continuación de un proyecto exitoso en su fase inicial para el hallazgo de una droga con los Productos Farmacéuticos de Vertex. La colaboración de química deDECODE-FAME se ha centralizado en la optimización de una clase de molécula llamada diaminoquinazolin-2.4 que fue descubierta en el ensayo de alto rendimiento, basado en células desarrollado por Vertex. Durante los tres últimos años, deDECODE ha venido desarrollando análogos optimizados que poseen la mayoría de las características necesarias para una potencial droga para la AME. Estos compuestos están altamente potenciados en el ensayo basado en célula, poseen excelente estabilidad metabólica, muestran una penetración eficiente de la barrera hematoencefálica, poseen un perfil farmacocinético atractivo, demuestran la actividad deseada en los modelos celulares con AME, incluyendo el aumento del número de estructuras contienen gemas del SMN en células derivadas de pacientes con el Tipo I, a los niveles encontrados en células portadoras. Esto significa un aumento sustancial en los niveles de proteína del SMN. A medida que la fase de optimización del proyecto llegue a su finalización en los próximos 6 meses y se seleccione un candidato clínico final, el objetivo será evaluar una vez más las propiedades farmacológicas del candidato clínico en nuevos experimentos centrados en una **droga nueva de investigación (DNI)**. La DNI, en su conjunto, implica una serie extensiva de experimentos requeridos por la FDA con el objeto de evaluar la seguridad en animales antes de que una droga pueda usarse en pruebas con seres humanos. Con un compuesto novedoso como el nuestro, las pruebas con seres humanos comenzarían con una prueba de Fase I, la cual generalmente se lleva a cabo con voluntarios saludables. El objetivo de este primer estudio con seres humanos sería evaluar la seguridad y tolerabilidad de la droga. Si todo continúa de manera positiva, la fecha anticipada para el cumplimiento de requisitos por parte de la IDN con la FDA es a finales del año 2007 y la prueba de Fase I puede comenzar 30 días después de esa cumplimentación.