

ZELTIA INFORMA:

Seis nuevos estudios han sido presentados por PharmaMar (Grupo Zeltia) en el congreso AACR-NCI-EORTC celebrado en Boston

- **PM01183 (lurbinectedina), PM060184 y Yondelis (trabectedina) – principales compuestos analizados en los diferentes estudios presentados a lo largo del congreso.**
- **En tres de los estudios presentados se analiza un nuevo compuesto de origen marino, que se une a la tubulina: PM060184. Este compuesto, que se aisló inicialmente de la esponja marina *Lithoplocamia lithistoides*, se produce por síntesis química, y se encuentra actualmente en proceso de evaluación en Fase I de estudios clínicos en pacientes con enfermedades oncológicas avanzadas.**
- **Especialistas e investigadores en el área de oncología se han reunido del 19 al 23 de octubre en la “International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics” organizada por la “American Association for Cancer Research” (AACR-NCI-EORTC)**

Madrid, 23 de octubre de 2013: Especialistas e investigadores en el área de oncología se han reunido del 19 al 23 de octubre en la “International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics” organizada por la “American Association for Cancer Research” (AACR-NCI-EORTC), donde han sido presentados seis nuevos estudios relacionados con los diferentes productos de PharmaMar (filial biotecnológica del Grupo Zeltia - MC:ZEL -) incluidos en su portafolio de investigación.

En tres de los estudios presentados en el Congreso se analiza un nuevo compuesto de origen marino, que se une a la tubulina: PM060184. Este compuesto, que se aisló inicialmente de la esponja marina *Lithoplocamia lithistoides*, se produce por síntesis química, y se encuentra actualmente en proceso de evaluación en la Fase I de estudios clínicos en pacientes con enfermedades oncológicas avanzadas.

El primer estudio, "**Mode of action of PM060184, a new interfacial microtubule inhibitor of marine origin**", demuestra que PM060184 se internaliza rápidamente en las células tumorales, mostrando un alto grado de retención intracelular, lo que demuestra la elevada avidéz del compuesto por su diana celular, la tubulina. Esta unión tan estable a su diana intracelular, hace que los efectos antitumorales del compuesto sean prácticamente irreversibles. PM060184 inhibe la polimerización de tubulina, afectando tanto a células interfásicas, donde se observa desorganización de la red de microtúbulos e inhibición de la movilidad celular, como a células en división mitótica, induciendo la aparición de mitosis aberrantes, con husos multipolares y cromosomas deslocalizados de la placa metafásica. Todos estos efectos se correlacionan finalmente con i) una parada de ciclo en prometafase y la inducción de muerte celular por apoptosis canónica o ii) aparición de células multinucleadas en un estado de pseudointerfase no relacionado con vías de apoptosis clásicas. Estos resultados demuestran que PM060184 es un nuevo agente anti-microtúbulos con un potencial prometedor como fármaco antitumoral.

El segundo estudio "**PM060184 is a new tubulin binding agent that induces strong antitumor activity in xenografted tumors**", demuestra que la actividad antitumoral *in vitro* del compuesto PM060184 frente a un amplio panel de líneas celulares tumorales, tiene continuidad en un potente efecto antitumoral *in vivo* en un panel de cinco tumores humanos xenotransplantados: colon, gástrico, pulmón (NSCLC), próstata y renal. El compuesto PM060184 se administró por vía endovenosa, una vez a la semana (días 0, 7, 14) durante tres semanas consecutivas a dos dosis distintas (8 o 16 mg/kg); en todos los experimentos se incluyó un grupo control (placebo). Los resultados demostraron que el tratamiento con PM060184 indujo una importante reducción del volumen tumoral, que llegó a producir regresiones tumorales completas en los tumores de colon, gástrico y próstata.

En el tercer estudio, "**The new marine derived tubulin binding agent PM060184 shows potent antitumor activity in vivo against multidrug**

resistant, Pgp expressing tumors”, se utilizan modelos in vitro como in vivo (xenotransplantes) de células sobre-expresan la bomba Pgp, mecanismo relacionado con la resistencia a los tratamientos con compuestos que unen tubulina (por ejemplo, taxol o vinorelbina). Sin embargo, el compuesto PM060184 mantiene su potente actividad antitumoral (tanto in vitro como in vivo) con independencia del estado de expresión de la bomba Pgp.

Se presentarán otros 3 estudios con compuestos de PharmaMar:

“Collateral sensitivity to cisplatin of trabectedin-resistant cell lines”: este estudio demuestra que las células del sarcoma de tejidos blandos y del cáncer de ovario se vuelven más sensibles al cisplatino según aumenta su resistencia a la trabectedina. La resistencia aparece tras el tratamiento repetido con trabectedina, hasta producirse una disminución crítica de la respuesta. La resistencia a la trabectedina se asocia a la pérdida de la función NER, con el consiguiente aumento de la sensibilidad a cisplatino, lo cual proporciona el racional suficiente para probar la combinación secuencial de trabectedina y complejos de platino en la clínica. Esta estrategia está siendo evaluada en pacientes que padecen cáncer de ovario.

“Comparison of the antitumor activity of trabectedin, lurbinectedin, zalypsis and PM00128 in a panel of human cells deficient intranscription/NER repair factors”, pone de manifiesto que trabectedina, lurbinectedin, Zalypsis y PM00128, compuestos frente al cáncer de origen marino, contienen un esqueleto pentacíclico común, que es responsable de la unión al surco menor del ADN. Se diferencian en el resto químico adicional unido al esqueleto pentacíclico que sobresale del surco menor del ADN. Se cree que la estructura química de estos grupos podría mediar en las interacciones específicas de compuestos con las proteínas implicadas en diferentes funciones celulares, tales como la transcripción o la reparación del ADN. Para obtener una perspectiva de cómo la presencia de los diferentes restos químicos podrían contribuir a la actividad específica de los compuestos, se han comprobado sus perfiles de actividad frente a un panel de 24 líneas celulares de fibroblastos derivados de los pacientes con enfermedades genéticas causadas por mutaciones en los factores de transcripción / NER CSA , CSB , XPC , XPA , XPE , XPD y XPG .

Finalmente, **“Analysis of secondary mutations in BRCA1/2 genes as a mechanism of resistance to PM01183 in BRCA-mutation carriers”** analiza la posible resistencia de PM01183

en portadores de BRCA 1 y BRCA 2. Este compuesto es un análogo modificado de trabectedina que se une al surco menor del ADN formando aductos (PM01183 – ADN) provocando dobles roturas en las cadenas de ADN. PM01183 está siendo actualmente evaluado en ensayos clínicos, incluyendo portadores de mutaciones BRCA en la línea germinal ya que la caracterización genómica de BRCA puede producir información valiosa para las decisiones terapéuticas y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en los portadores de BRCA (BRCA es un gen supresor de tumores, que regula el ciclo celular y evita la proliferación incontrolada). Las proteínas BRCA1 y BRCA2, producto de este gen, forman parte del sistema de detección y reparación de las dobles roturas en las cadenas del ADN. Sin embargo, hasta en un 46 % de los tumores ováricos BRCA resistentes al cisplatino y en cánceres de mama con resistencia adquirida a olaparib, se han encontrado mutaciones secundarias del gen BRCA, considerándose como una causa de la resistencia a la terapia. La hipótesis de que la reversión genética (por una mutación secundaria) BRCA podría aparecer como uno de los mecanismos de resistencia a PM01183 no ha sido confirmada en este estudio con muestras tumorales apareadas pre y post tratamiento. Asimismo, se ha observado que la ausencia de pérdida de heterocigosidad (loh) de BRCA no excluye una respuesta al tratamiento con PM01183.

Sobre PharmaMar

PharmaMar es una compañía biofarmacéutica del Grupo Zeltia y líder mundial en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos de origen marino contra el cáncer. Yondelis® es el primer fármaco antitumoral de origen marino. PharmaMar cuenta con otros cuatro nuevos compuestos en desarrollo clínico: Aplidin®, PM01183, Zalypsis® y PM060184. PharmaMar también tiene una rica cartera preclínica de candidatos, y un fuerte programa de investigación y desarrollo.

Sobre Zeltia

Zeltia S.A. es el grupo biofarmacéutico, líder mundial en el desarrollo de fármacos de origen marino aplicados a la oncología. Las principales compañías del Grupo Zeltia son las siguientes: PharmaMar, la compañía biotecnológica líder mundial dedicada al desarrollo de tratamientos contra el cáncer mediante el descubrimiento y desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino; Genómica, primera compañía española en el campo del diagnóstico molecular basado en el análisis del DNA; Sylentis, dedicada a la investigación de las aplicaciones terapéuticas del silenciamiento génico (RNAi).

Nota importante

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial de Zeltia, S.A. (Bolsa española, ZEL) compañía esta última cuyas acciones se negocian en la Bolsa española desde 1963 y en el mercado continuo español desde 1998. Este documento es un comunicado de prensa, no un folleto. Este documento no constituye ni forma parte de ninguna oferta o invitación a la venta o la solicitud de cualquier cuestión de

la compra, la oferta o la suscripción de acciones de la Sociedad. Asimismo, este documento, ni su distribución es o puede ser parte de la base para cualquier decisión de inversión o contrato y no constituye ningún tipo de recomendación en relación con las acciones de la Compañía.

Para más información +34 91 444 4500

Esta nota está disponible también en la página web de PharmaMar: www.pharmamar.com y en la web de Zeltia: www.zeltia.com