

## ZELTIA INFORMA:

### **Aplidin<sup>®</sup>, Yondelis<sup>®</sup>, PM01183 y PM060184 protagonistas del congreso Anual de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (AACR)**

- *Aplidin<sup>®</sup> se confirma como un "first in class drug" destacando por primera vez su mecanismo de acción que muestra que su diana terapéutica en las células tumorales es la proteína eEF1a*
- *Un nuevo trabajo avala la aplicación clínica de PM01183 en el sarcoma de Ewing como tratamiento dirigido, solo o en combinación con irinotecán*
- *PM060184 muestra una destacada actividad antitumoral in vivo en distintos tipos de tumores xenoinjertados*
- *También se aportan nuevos datos sobre Yondelis<sup>®</sup> que muestran una combinación sinérgica con Olaparib en células tumorales de cáncer de mama.*

**San Diego, 7 de abril de 2014.-** PharmaMar, filial biotecnológica del Grupo Zeltia - MC:ZEL -, tendrá una amplia presencia en el 105th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research (AACR), que tiene lugar del 5 al 9 de abril en el Centro de Convenciones de San Diego. El encuentro de investigación oncológica resaltarán múltiples estudios de varios productos desarrollados internamente por PharmaMar, entre los que cabe destacar:

**Role of the eukaryotic elongation factor eEF1A in the mechanism of action of Aplidin.** *Alejandro Losada, Juan F. Martínez-Leal, Federico Gago, Carmen Cuevas, Luis F. García-Fernández and Carlos M. Galmarini*

**PM01183 shows an improved therapeutic index relative to trabectedin and suppresses EWS-FLI1 activity at clinically achievable concentrations.** *Matt Harlow, Nichole Maloney, Maria Jose Guillen Navarro, Maurizio D'Incalci, Carlos Galmarini, Pablo Manuel Aviles Marin, Patrick J. Grohar*

**Synergistic combination of Trabectedin and Olaparib in breast cancer tumor cell lines.** *Sonia Avila, Marta Martínez, Victoria Moneo, Juan F. Martínez-Leal, Carmen Cuevas, Luis F. García-Fernández and Carlos M. Galmarini*

### **Estudios con Aplidin®**

Los resultados de un estudio preclínico con Aplidin®, un ciclodepsipéptido derivado del tunicado marino *Aplidium albicans*, aporta nuevos datos sobre su mecanismo de acción, destacando la diana terapéutica y confirmando su estatus como "first in class drug".

Un estudio de Alejandro Losada y cols. ("Role of the eukaryotic elongation factor eEF1A in the mechanism of action of Aplidin") destaca el importante papel que desempeña el factor de elongación 1A (eEF1A) en la actividad biológica que ejerce el fármaco en las células tumorales. Este trabajo demuestra que células tumorales resistentes a Aplidin® expresan bajos niveles de eEF1A comparadas a células tumorales sensibles al fármaco. La re-introducción de dicha proteína en las células resistentes hace que estas se vuelvan sensibles al tratamiento. Se presenta también un modelo molecular demostrando la interacción de Aplidin® con eEF1A. En definitiva, estos resultados indican que eEF1A es la diana celular de Aplidin®.

### **Resultados con PM01183**

PM01183, una segunda generación de Yondelis®, es un novedoso compuesto sintético de origen marino que se une covalentemente al surco menor del ADN y será el foco principal de estudio de varios trabajos originales que se presentan en este foro.

Matt Harlow y cols. ("PM01183 shows an improved therapeutic index relative to trabectedin and suppresses EWS/FLI1 activity at clinically achievable concentrations") demuestra cómo éste fármaco mejora el índice terapéutico en comparación con trabectedina y suprime en mayor medida la actividad de EWS-FLI1, una proteína oncogénica que tiene un papel crucial en el sarcoma de Ewing, una enfermedad huérfana con pocas opciones de tratamiento.

El sarcoma de Ewing es un tumor pediátrico que se caracteriza por presentar una anomalía genética denominada traslocación (ruptura mecánica y la posterior reconexión de dos cromosomas diferentes). La traslocación tiene lugar entre los cromosomas 11 y 22 y se denomina t(11;22) o EWS/FLI1. Actualmente, se sabe que las células de sarcoma de Ewing dependen del programa transcripcional de EWS/FLI1 para su supervivencia, siendo un objetivo terapéutico suprimir la

actividad de EWS/FL11. PM01183 ha demostrado este efecto, así como su sinergia con irinotecán para suprimir el crecimiento tumoral en esta enfermedad. Además, el estudio confirma que PM01183 tiene un excelente perfil farmacológico, lo que sugiere que sus efectos pueden reproducirse en humanos. Todo ello, según los autores del estudio, pone de relieve que la traslación clínica de PM01183 como tratamiento dirigido específicamente a EWS/FL11, tanto en monoterapia como en combinación con irinotecán, está justificada.

Un estudio retrospectivo de Manuel Hidalgo y cols. ("Potencial use of pharmacogenomic modelling for patients stratification in the Phase II trial of PM01183 in pancreatic cancer") destaca la utilidad de los tests genómicos para lograr una mejor estratificación de los pacientes con cáncer de páncreas que son candidatos a tratamiento con el antitumoral PM01183. En concreto, se han empleado estos tests para evaluar perfiles de quimiosensibilidad, con el objetivo de predecir qué pacientes son susceptibles de ser incluidos en un estudio fase II con PM01183 e, incluso, para predecir la tasa de respuesta. En este estudio retrospectivo sobre 32 pacientes, los autores concluyeron que 3 pacientes tuvieron un perfil de quimiosensibilidad positivo a PM01183, 2 de los cuales podían presentar una respuesta clínica al PM01183, que fue demostrada finalmente en uno de ellos. De esta forma, se reafirma la hipótesis de que estas técnicas de evaluación de la quimiosensibilidad podrían ser útiles, en el futuro, para mejorar la selección de los pacientes que pudieran participar en los ensayos clínicos de este fármaco.

### **Resultados con PM060184**

PM060184 pertenece a una nueva familia de compuestos que se unen a la tubulina originalmente aislado de una esponja marina (*Lithoplocamia lithistoides*) y actualmente producido por síntesis química. PM060184 ha mostrado una potente actividad antitumoral en modelos preclínicos y un perfil de seguridad favorable en los estudios toxicológicos en animales. Actualmente está evaluándose en estudio clínicos de Fase I.

En el Congreso de la AACR, Manuel Hidalgo y cols. presentarán un estudio ("In vivo antitumor activity of PM060184 in patient-derived xenografted tumor (Avatar))" en

el que se demuestra la actividad antitumoral del compuesto PM060184 en tumores de pacientes xenografiados (AVATAR). Para ello se utilizaron ratones que portaban diferentes tumores (NSCLC, gástrico, de páncreas o colon) obtenidos de pacientes, y que recibieron tratamiento con PM060184. A continuación se determinó el efecto antitumoral del tratamiento y así, se demostró una reducción del tamaño tumoral muy importante alcanzándose, en algunos casos (NSCLC o gástrico) la desaparición completa del tumor implantado.

Tiziana Pernice y cols. presentarán un estudio ("Plasma, tissue and tumor pharmacokinetics of PM060184 in NSCLC xenograft mouse model") en el que, en un modelo de ratón implantado con un tumor de pulmón H460 (NSCLC), se determinaron las propiedades farmacocinéticas del compuesto PM060184. El trabajo demuestra que, tras el tratamiento, el compuesto PM060184 presenta una sustancialmente mejor distribución en el tumor que en otros órganos, como por ejemplo cerebro, bazo, pulmón, músculos o corazón.

### **Otros estudios de interés**

Un estudio de Sonia Ávila y cols. ("Synergistic combination of trabectedin and olaparib in breast cancer tumor cell lines") revela a nivel molecular el efecto sinérgico que se obtiene con el uso combinado de trabectedina y olaparib en líneas de células tumorales de cáncer de mama. Se evidencia que cuando se administran de forma combinada (olaparib a 5 $\mu$ M y variando las concentraciones de trabectedina de 0.05 a 2.5 nM) se desencadena un fuerte efecto apoptótico en las células cancerígenas. El efecto sinérgico de ambos fármacos parece ser el resultado de una alta acumulación roturas de doble cadena de ADN (double-strand breaks) para causar la muerte celular.

En este Congreso se presenta también un recurso novedoso para identificar precozmente compuestos derivados de organismos marinos candidatos para hacer frente al mieloma múltiple, una investigación que cuenta con el apoyo del 7<sup>o</sup> Programa Marco de la Unión Europea. Partiendo de la idea de que los componentes estromales (tales como las células endoteliales o las células estromales mesenquimales) juegan un papel crucial en la resistencia terapéutica en mieloma múltiple, Jayanthi Ganesan y cols. ("Analysis of the impact of compounds derived

from marine organisms on 3D co-spheroids generated from multiple myeloma cells and stroma cell types”) han usado sistemas co-esferoides 3D con los que han podido caracterizar la actividad anti-angiogénica de una gran variedad de componentes sobre células endoteliales, así como su actividad antiproliferativa sobre células de mieloma múltiple y células estromales mesenquimales.

### **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 español. Yondelis® está actualmente aprobado para el tratamiento de los sarcomas de tejidos blandos en 42 países de fuera del EEE (Espacio Económico Europeo) y en 31 de esos países para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente platino sensible además de Brasil; en los 30 países del EEE está también aprobado para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos y del cáncer de ovario recurrente platino sensible. Yondelis® también está en desarrollo de fase II en cáncer de mama y cánceres pediátricos. PharmaMar cuenta con otros cuatro nuevos compuestos en desarrollo clínico: Aplidin®, Zalypsis®, PM01183 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; GENOMICA, primera compañía española en el campo del diagnóstico molecular; Sylentis, dedicada a la investigación de las aplicaciones terapéuticas del silenciamiento génico (RNAi), y un sector químico compuesto por Zelnova y Xylazel, dos compañías rentables y líderes en sus respectivos segmentos de mercado

### **Nota importante**

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial del Grupo Zeltia (Bolsa española, ZEL) compañía 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](http://www.pharmamar.com) y en la web de Zeltia: [www.zeltia.com](http://www.zeltia.com)