



Madrid, 10 de abril de 2002

Por la presente nos es grato enviarle copia de la nota de prensa que ZELTIA, S.A. distribuirá a los medios de comunicación en el día de hoy relativa a los resultados presentados por PHARMA MAR, S.A. en el 93º en el congreso anual de la American Association for Cancer Research (AACR, 6–10 abril de 2002, San Francisco, EE.UU.) y que han sido obtenidos en diversos nuevos estudios preclínicos, todo ello a fin de que sea registrada como **OTRAS COMUNICACIONES**.

Sebastián Cuenca Miranda
Letrado-Asesor

Las características únicas del fármaco de origen marino de PharmaMar son prometedoras en el tratamiento del cáncer

Los nuevos estudios de investigación con ET-743 en modelos de experimentación sugieren la ausencia de resistencia cruzada y un bajo potencial de mielosupresión a largo plazo

San Francisco, 10 de abril de 2002: El nuevo fármaco antitumoral Ecteinascidin-743 (ET-743, PharmaMar) ya se ha utilizado para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos (STB) en ensayos clínicos. Ahora, diversos nuevos estudios preclínicos presentados en el 93º congreso anual de la *American Association for Cancer Research* (AACR, 6–10 abril de 2002, San Francisco, EE.UU.) proporcionan nuevas pruebas que sugieren que este compuesto de origen marino puede tener potencial en el tratamiento del cáncer.

Se informó de que ET-743 presenta un bajo potencial de resistencia cruzada con otras formas de quimioterapia de uso habitual en un modelo que utilizaba células de cáncer de cartilago (condrosarcomas)¹; inhibe el crecimiento de modelos de cáncer óseo humano (xenoinjertos de osteosarcoma)²; presenta un efecto sinérgico o aditivo con cisplatino en líneas celulares de cáncer y en algunos modelos tumorales³; y causa un daño relativamente escaso a las células madre (hematopoyéticas) formadoras de eritrocitos, lo que implica que es posible que este fármaco no produzca lesiones a largo plazo de la médula ósea (mielosupresión)⁴. “En conjunto, estos resultados del sistema modelo son muy emocionantes”, comentó el Dr. Glynn Faircloth, Director de Investigación y Desarrollo Preclínico, PharmaMar USA, Inc.

ET-743

ET-743 es el primero de un nuevo grupo de agentes antitumorales que bloquean la activación génica por un mecanismo exclusivo. ET-743 tiene múltiples efectos: reducción de la expresión de diversos genes analizados (incluidos oncogenes) que participan en el crecimiento celular y en la resistencia farmacológica⁵⁻⁷, interacción con vías de reparación genética⁸⁻¹⁰ e inhibición de la progresión del

ciclo celular que conduce a la muerte celular programada (apoptosis) independiente de p53^{11,12}. Otros estudios presentados durante el congreso de la AACR examinaron más a fondo los efectos de ET-743 sobre el ciclo celular, y los resultados sugieren que en la respuesta a ET-743 de los distintos tipos de células tumorales participan mecanismos sutilmente diferentes¹³.

“Las células del condrosarcoma humano son más sensibles *in vitro* a ET-743 que a doxorubicina,” afirmó el Dr. Francis Hornicek, del Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, Boston, EE.UU., investigador jefe del estudio de ET-743 en un sistema modelo con células derivadas de este tipo de tumor¹. El Dr. Hornicek y su equipo desarrollaron células en el laboratorio que eran resistentes al compuesto para investigar si el mecanismo generador de la resistencia a ET-743 era similar al inducido por otros tipos de quimioterapia, lo cual tendría como consecuencia la aparición de resistencia cruzada. Sin embargo, las células resistentes a ET-743 conservaron la sensibilidad a doxorubicina.

La capacidad de las células de resistir altos niveles de ET-743 no pareció depender de la proteína relacionada con la resistencia multifarmacológica ni con la glucoproteína-P¹, dos mecanismos que a menudo subyacen al desarrollo de la resistencia a los agentes antitumorales. Estos resultados sugirieron que las células resistentes a ET-743 pueden, por consiguiente, no presentar resistencia cruzada con otros fármacos contra el cáncer de uso habitual, lo que pone de manifiesto el potencial de este fármaco para su uso en terapia de combinación.

En modelos de xenoinjertos de ratón de osteosarcoma humano, ET-743 fue más eficaz para inhibir el crecimiento tumoral que la quimioterapia con metotrexato más leucovorín o que la administración de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal². Se están llevando a cabo nuevos estudios de reducción de dosis para determinar el régimen óptimo para provocar la inhibición del crecimiento tumoral sin generar pérdida de peso, un efecto secundario observado².

También se obtuvieron pruebas de la actividad de ET-743 en otro estudio que utilizó tanto líneas celulares de cáncer como modelos animales derivados de diversos tipos diferentes de tumor³. En modelos animales derivados de sarcomas, cáncer de pulmón no microcítico, tumores de cabeza y cuello, melanomas y cáncer de ovario humanos, el tratamiento con combinaciones de ET-743 y de cisplatino produjo efectos sinérgicos o aditivos³. “Se está investigando el mecanismo de interacción entre ET-743 y cisplatino, y se está llevando a cabo un estudio clínico de fase I de esta combinación”, señaló el Dr. M. D’Incalci, del Istituto di Ricerche Farmacologiche ‘Mario Negri’, Milán, Italia, investigador jefe del estudio.

Se presentaron también en el congreso estudios centrados específicamente en la valoración del efecto de ET-743 sobre la médula ósea⁴. “Nuestros resultados sugieren que no cabría esperar una mielosupresión a largo plazo como efecto secundario del tratamiento con ET-743”, señaló la Dra. Beatriz Albella, CIEMAT, Madrid, quien presentó el estudio. La lesión de la médula ósea es una consecuencia grave de muchas formas de quimioterapia, pero el estudio realizado en ratones por la Dra. Albella demostró que con las concentraciones que reducían en un 90 % el crecimiento de los progenitores de las células inmunitarias (unidades formadoras de colonias de granulocitos-macrófagos, CFU-GM), el crecimiento de las células madre hematopoyéticas sólo se inhibía en un 45 %⁴. “Con este modo de acción único y con su bajo potencial de resistencia cruzada, ET-743 parece muy prometedora en el tratamiento del cáncer”, añadió la Dra. Albella.

ET-743 fue designada el 31 de mayo de 2001 por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) como medicamento huérfano para la indicación del sarcoma de tejidos blandos. ET-743 está siendo desarrollada de forma conjunta por PharmaMar y Ortho Biotech Products, LP.

Aplidin y Kahalalido F

PharmaMar está desarrollando diversos otros agentes antitumorales de origen marino, entre ellos Aplidin y Kahalalido F. En el congreso de la AACR se

presentaron dos informes sobre los efectos de Aplidin en estudios de leucemia infantil *in vitro*^{14, 15}, así como pruebas de la existencia de propiedades antineoplásicas y antiangiogénicas en sistemas experimentales¹⁶.

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es esencial para la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), los cuales son necesarios para el crecimiento tumoral. Se informó de que Aplidin redujo de forma significativa la producción de VEGF en una línea de células tumorales de ovario humanas e inhibió el crecimiento intraperitoneal de células de carcinoma de ovario humano xenoinjertadas en ratones desnudos¹⁶. Además, Aplidin inhibió la proliferación de las células endoteliales *in vitro* e inhibió la angiogénesis *in vivo* en el análisis de membrana corioalantoidea de embrión de pollo, de forma dependiente de la dosis¹⁶.

En otro estudio *in vitro* realizado con células de leucemia infantil, células de médula ósea normal y células sanguíneas de sangre periférica, se observó que no se produjo resistencia cruzada entre Aplidin y otros nueve fármacos citostáticos de uso actual (6-tioguanina, mitoxantrona, prednisolona, daunorrubicina, L-asparaginasa, etopósido, vincristina, citarabina y cladribina), estudiados en al menos 30 muestras de médula ósea cada uno¹⁵.

También se valoraron Aplidin y Kahalalido F en relación con sus efectos sobre la función de las células madre hematopoyéticas⁴. Los datos demostraron que ninguno de los dos produjo una toxicidad significativa en las células madre hematopoyéticas.

PharmaMar

PharmaMar es la primera compañía biofarmacéutica dedicada al descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos contra el cáncer derivados de organismos marinos. La cartera de productos naturales de PharmaMar incluye actualmente ET-743, que se encuentra en ensayos clínicos de fase II/III, Aplidin, en ensayos clínicos de fase II, y Kahalalido F, en ensayos clínicos de fase I. Su portfolio en

investigación preclínica comprende un extenso grupo de fármacos candidatos que se encuentran en fase de evaluación avanzada.

La compañía PharmaMar tiene su sede en Madrid, España, y cuenta con una filial, PharmaMar USA, en Cambridge, Massachusetts, EE. UU. PharmaMar es una unidad operativa del Grupo Zeltia, una compañía que cotiza en la bolsa española, y forma parte del índice Ibex-35.

Referencias

1. Shao L, Weissbach L, Faircloth GT, *et al.* *In vitro* invasiveness of chondrosarcoma altered by Ecteinascidin-743. *93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, San Francisco, USA, 6–10 April 2002; Abstract 2676.
2. Mazza BD, Yang R, Sowers RS, *et al.* The establishment of xenograft models from osteosarcoma samples and their growth inhibition by ET-743. *93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, San Francisco, USA, 6–10 April 2002; Abstract 4575.
3. D'Incalci M, Erba E, Damia G, *et al.* The combination of ET-743 and cisplatin (DDP): from a molecular pharmacology study to a phase I clinical trial. *93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, San Francisco, USA, 6–10 April 2002; Abstract 404.
4. Gomez SG, Bueren JA, Faircloth GT, *et al.* Toxicity of ET-743, Aplidin and Kahalalide F on haematopoietic stem cell function. *93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, San Francisco, USA, 6–10 April 2002; Abstract 5419.
5. Jin S, Gorfajn B, Faircloth G, *et al.* Ecteinascidin 743, a transcription-targeted chemotherapeutic that inhibits MDR1 activation. *Proceedings of the National Academy of Science (USA)* 2000;**97**:6775–6779.
6. Minuzzo M, Marchini S, Broggin M, *et al.* Interference of transcriptional activation by the antineoplastic drug ecteinascidin-743. *Proceedings of the National Academy of Science (USA)* 2000;**97**:6780–6784.
7. Scotto K, Jin S, Gorfajn B, *et al.* Ecteinascidin-743, a novel chemotherapeutic agent that targets transcriptional activation of a subset of genes, including MDR1. *Proceedings of the 11th AACR NCI EORTC Symposium*. 2000; Abstract 210.
8. Pourquier P, Emmert S, Ueda T, *et al.* Nucleotide excision repair-mediated cytotoxicity of Ecteinascidin 743, a novel anticancer agent in clinical trials. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research* 2001; Abstract 2987.
9. Takebayashi Y, Zimonjic DB, Pourquier P, *et al.* Nucleotide excision repair (XPG) - dependent antiproliferative activity of Ecteinascidin 743. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research* 2001; Abstract 4365.

10. Gleason-Guzman M, Bears D, Zewail-Foote M, *et al.* Insight into the molecular basis for the repair dependent cytotoxicity of ET-743 – DNA adducts from UvrABC nuclease. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research* 2001; Abstract LB21.
11. Erba E, Bergamaschi D, Bassano L, *et al.* Ecteinascidin-743 (ET-743), a natural marine compound, with a unique mechanism of action. *European Journal of Cancer* 2001;**37**:97–105.
12. D'Incalci M. Mode of action of ET-743. *Proceedings of the AACR NCI EORTC Symposium*. 1999; Abstract 605.
13. Simoens C, Korst AEC, Greet GO, *et al.* Cell cycle effects of ET-743. *93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, San Francisco, USA, 6–10 April 2002; Abstract 324.
14. Bresters D, Jimeno JM, Fairclough G, *et al.* Different cytotoxic activity *in vitro* of Aplidin in paediatric leukaemic and normal bone marrow and blood samples. *93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, San Francisco, USA, 6–10 April 2002; Abstract 4579.
15. Bresters D, Broekhuizen R, Jimeno JM, *et al.* Lack of *in vitro* cross-resistance between Aplidin and other drugs in childhood leukaemia and normal bone marrow and peripheral blood samples. *93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, San Francisco, USA, 6–10 April 2002; Abstract 4583.
16. Tarabozetti G, Manenti L, Borsotti P, *et al.* Antineoplastic and antiangiogenic activity of Aplidin, a new agent of marine origin. *93rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, San Francisco, USA, 6–10 April 2002; Abstract 886.