

PHARMAMAR PRESENTA LOS AVANCES MÁS RECIENTES EN EL SIMPOSIO EORTC-NCI-AACR

Frankfurt, 25 de noviembre de 2002: En el 14^o Simposio EORTC-NCI-AACR, *Molecular Targets and Cancer Therapeutics* (Frankfurt, Alemania, 19–22 de noviembre de 2002), se han comunicado datos clínicos prometedores de fase I del nuevo agente antitumoral Kahalalido F (PharmaMar) en pacientes con tumores sólidos avanzados. La contribución de los fármacos de origen marino al avance en el tratamiento contra el cáncer se ha evidenciado además por los datos preclínicos positivos presentados sobre la actividad antitumoral de Yondelis™ (ET-743, PharmaMar) en combinación con cisplatino. PharmaMar también comunicó resultados preclínicos iniciales prometedores con el nuevo agente Variolina B.

Kahalalido F

La Dra. E. Ciruelos (Hospital 12 de Octubre, Madrid, España) presentó los datos derivados de un estudio fase I de búsqueda de dosis en 38 pacientes con tumores sólidos avanzados tratados con Kahalalido F. Este agente se administró en forma de infusión intravenosa de 1 hora a la semana en 6 niveles de dosis diferentes comprendidos entre 266 y 1.200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ semana. Se observó una mejoría de los síntomas en 2 pacientes (1 carcinoma de cavum, 1 mesotelioma peritoneal) y la estabilización de la enfermedad en 4 pacientes (1 melanoma maligno, 1 carcinoma de mama, 1 cáncer de pulmón no microcítico y 1 carcinoma pancreático) en dosis comprendidas entre 400 y 1.200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ semana, en su mayoría después de 9–12 ciclos de tratamiento. Se observó una respuesta parcial en una lesión en el contexto de una enfermedad global estable en un paciente con carcinoma hepatocelular. La dosis máxima tolerada (DMT) se ha establecido en 1.200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ semana. A diferencia de lo que sucede con muchas otras quimioterapias, con Kahalalido F no se han observado toxicidad de médula ósea ni renal, mucositis, alopecia ni toxicidad acumulada. El prurito de las manos fue el efecto secundario más frecuente del tratamiento: el 90 % de los pacientes experimentó prurito de grados 1 ó 2. Los estudios farmacocinéticos demostraron niveles de Kahalalido F en el plasma de los pacientes comparables con las concentraciones activas *in vitro*. "Kahalalido F presenta

un índice terapéutico positivo en los pacientes adultos con tumores sólidos avanzados, lo que lo convierte en un agente prometedor para futuros estudios clínicos”, señaló la Dra. Ciruelos.

Kahalalido F es un nuevo agente antitumoral derivado originalmente de un molusco marino. PharmaMar ya ha desarrollado un proceso de producción completamente sintético para Kahalalido F.

Yondelis™ (ET-743)

El Dr. M. D'Incalci (*Istituto di Ricerche Farmacologiche, Milán, Italia*) presentó datos relativos al efecto sinérgico de Yondelis™ en combinación con cisplatino en modelos de xenoinjerto de tumores humanos. Este estudio sugiere que en diversos modelos tumorales que son resistentes a Yondelis™ o a cisplatino, la resistencia puede vencerse utilizando ambos fármacos en terapia de combinación. La terapia de combinación también produjo un mayor efecto antitumoral y antimetastásico que el obtenido con cada fármaco por separado. Estos resultados respaldan la evaluación de Yondelis™ en terapia de combinación.

Además, durante una presentación en la sesión plenaria el Dr. D'Incalci explicó el exclusivo mecanismo de acción multicomponente de Yondelis™. A diferencia de otras moléculas conocidas, Yondelis™ se une al surco menor del ADN y curvándolo hacia el surco mayor. En contraposición con otros agentes citotóxicos, Yondelis™ actúa preferentemente en las células que tienen intacto el mecanismo de reparación por escisión de nucleótidos. Además, Yondelis™ interfiere en la división de las células tumorales: Yondelis™ induce una progresión lenta a través de la fase S y parada en la fase G2/M del ciclo celular, y conduce a la muerte celular programada (apoptosis), siendo las células más susceptibles a los efectos citotóxicos de Yondelis™ cuando se encuentran en la fase G1 del ciclo celular. Yondelis™ también inhibe la activación de la transcripción de genes inducibles. Estas acciones combinadas contribuyen a las exclusivas propiedades antitumorales de Yondelis™.

Variolina B

El Dr. E. Erba (*Istituto di Ricerche Farmacologiche, Milán, Italia*) presentó los primeros resultados de un estudio *in vitro* de Variolina B, un nuevo agente antitumoral derivado de una esponja. Variolina B demostró tener efectos citostáticos y citotóxicos potentes

en diversas líneas celulares leucémicas y de carcinoma de ovario e intestino, y también fue eficaz en una línea celular de carcinoma intestinal con resistencia a múltiples fármacos en concentraciones nanomolares. Los mecanismos de la actividad antitumoral mediados por Variolina B difirieron entre las distintas líneas celulares estudiadas, y consistieron en la ralentización y la detención del ciclo celular del tumor y en la inducción de apoptosis de las células tumorales. Se están llevando a cabo nuevos estudios para evaluar la actividad *in vivo* y el mecanismo de acción de Variolina B.

PharmaMar

PharmaMar, biofarmacéutica líder en oncología, está dedicada a mejorar el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino. La cartera de productos de PharmaMar incluye actualmente Yondelis™ (ET-743; desarrollado conjuntamente por PharmaMar y OrithoBiotech Products, L.P.), en ensayos clínicos fase II; Aplidin™ (APL), también en fase II; Kahalalido F, en ensayos clínicos fase I; y ES-285, programado para entrar en desarrollo clínico. Su extenso conjunto de productos en investigación comprende seis fármacos candidatos en fase de evaluación preclínica avanzada.

PharmaMar es una filial del Grupo Zeltia, una compañía que cotiza en la bolsa española y que forma parte del índice Ibex-35. Puede encontrar PharmaMar en Internet en la dirección <http://www.pharmamar.com>.

* Yondelis™ es la marca registrada de ET-743, y Aplidin™ es la marca registrada de APL.