



## Los datos preclínicos presentados por PharmaMar en el Congreso Anual de la AACR avalan el potencial de sus principales compuestos en sarcomas y leucemias

**Orlando (EE.UU.), 1 de abril de 2004:** PharmaMar ha presentado nuevos datos relevantes para el desarrollo de sus productos en fases clínica y preclínica en nueve pósters y presentaciones en el 95º Congreso Anual de la *American Association for Cancer Research* (AACR), que se ha celebrado en Orlando, Florida, del 27 al 31 de marzo de 2004. A continuación se expone un resumen de estos resultados.

**Yondelis™** (dos pósters; una presentación oral; un abstract)

La Dra N. Martínez, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de España, presentó nuevos datos que apoyan el análisis de los perfiles de expresión para la obtención de huellas moleculares que podrían predecir la respuesta de los pacientes con sarcoma tratados con Yondelis. Se estudiaron los perfiles de expresión génica inducidos por Yondelis en un panel de muestras de sarcoma extraídas de pacientes que nunca habían sido tratados con quimioterapia, así como de dos líneas celulares de condrosarcoma humano sensibles y resistentes. Los resultados identifican una huella genética molecular que demuestra una inhibición de la transcripción inducida por Yondelis, lo que confirma su exclusivo mecanismo de acción, distinto del mecanismo de acción del resto de fármacos contra el cáncer. Ya se ha caracterizado un conjunto de genes con potencial predictivo que guarda relación con la resistencia/sensibilidad a Yondelis con independencia del subtipo de sarcoma.

El Dr A. Carnero, también del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de España, presentó los resultados de un estudio que evaluó la actividad *in vitro* de Yondelis en un panel de distintos sarcomas primarios no tratados. Estas líneas celulares se caracterizaron para presentar un panel de alteraciones moleculares que podrían tener importancia en el desarrollo de tumores y en relación con la asociación a sensibilidad/resistencia a Yondelis. Este enfoque ayudará a explicar la relación existente entre las alteraciones genéticas y la respuesta al tratamiento, y es importante con fines pronósticos y diagnósticos en el futuro. En conjunto, la resistencia a Yondelis no guardó relación con el patrón de resistencia a doxorubicina. Esta falta de resistencia cruzada completa entre doxorubicina y Yondelis concuerda con el patrón de actividad conocido de Yondelis en pacientes con sarcomas resistentes a doxorubicina.

El Dr. Carnero también presentó datos que demuestran que la mutación del p53 confiere sensibilidad *in vitro* a Yondelis. Este hallazgo contrasta con el patrón aplicable a los fármacos citotóxicos convencionales, lo que pone de manifiesto el novedoso mecanismo de acción de Yondelis, dado que los tumores/pacientes con mutaciones del p53 se consideran resistentes al tratamiento convencional.

El Dr. M. D'Incalci, del Laboratorio Experimental de Quimioterapia del *Istituto Regina Elena* de Roma, presentó un póster sobre el efecto antitumoral del compuesto interactivo G-cuádruple RHPS4 sobre células de melanoma humano con telómeros



relativamente largos. Los resultados obtenidos mostraron que la combinación de Yondelis con RHPS4 y cisplatino logró aumentar de forma significativa sus efectos citotóxicos.

Además, el Dr Y. Pommier, del *National Cancer Institute (EE.UU.)*, presentó un abstract titulado “Yondelis y la reparación por escisión de nucleótidos asociada a la transcripción (TC-NER): estudio clínico y de traducción en el cáncer de ovario”.

### **Aplidin®** (dos pósters)

En un póster presentado por el Dr. A. Grossi del Departamento de Hematología de la Universidad de Florencia se expuso cómo Aplidin había probado ser significativamente ( $p < 0,001$ ) más potente que el conocido agente quimioterápico idarubicina en líneas celulares de leucemia mieloide aguda (LMA) y en blastos leucémicos frescos extraídos de 30 pacientes con LMA. El análisis de los resultados confirmó que la capacidad citotóxica *in vitro* de Aplidin para inducir apoptosis en concentraciones alcanzables muy por debajo de la dosis clínica recomendada, fue mayor que la de idarubicina. Los efectos antiproliferativos selectivos de Aplidin contra los blastos leucémicos, combinados con su notable falta de efectos secundarios sobre la médula ósea en los pacientes, indican que este fármaco tiene un elevado índice terapéutico en las neoplasias malignas hematológicas. Además, este dato apoya el potencial de Aplidin en la leucemia mieloide.

En una presentación realizada por el Dr. D. Banerjee del *Cancer Institute of New Jersey*, se demostró que Aplidin potencia los efectos citotóxicos de los agentes quimioterápicos convencionales en modelos experimentales de leucemia y linfoma *in vitro* e *in vivo*. Los datos *in vitro* proporcionan pruebas de un efecto sinérgico con un amplio conjunto de fármacos de uso frecuente para el tratamiento de la leucemia y los linfomas. Los datos *in vivo* que estudian la combinación de Aplidin y ARA-C demuestran claramente la existencia de un efecto sinérgico y, por lo tanto, de potencial terapéutico en este modelo de leucemia linfoblástica aguda.

Más adelante este mismo año comenzarán ensayos de fase II en leucemias y linfomas resistentes.

### **Kahalalide F** (un póster, una presentación oral)

El Dr M. L. Janmaat, del Departamento de Oncología Médica del *VU University Medical Centre*, Amsterdam, presentó un póster con datos que indican que las células tumorales con una mayor expresión de HER2/neu y/o HER3 son especialmente sensibles a Kahalalide F. Este estudio también demuestra que Kahalalide F induce una regulación negativa de la vía erbB, una diana de gran importancia en las células cancerosas. Kahalalide F es el único agente citotóxico conocido que parece inducir la muerte celular interfiriendo en esta importante vía.

En una presentación oral, el Dr J. M. Sewell de *Cancer Research UK*, Universidad de Edimburgo, comunicó que Kahalalide F parece ejercer su acción diferencialmente sobre dos líneas celulares de hepatoma. Estos datos se generaron utilizando análisis



de citometría de flujo, e indican que Kahalalide F parece promover rápidamente la muerte celular de líneas de hepatoma mediante necrosis en vez de mediante apoptosis, por lo que es posible que la apoptosis no sea un mecanismo de acción principal en la muerte celular inducida por Kahalalide F.

Kahalalide F se encuentra en ensayos de fase II de hepatocarcinoma, y más adelante este mismo año está previsto comenzar nuevos ensayos en otros tumores sólidos.

#### **Variolinas (póster)**

Se han calculado *in vivo* los parámetros farmacocinéticos preliminares de dos variolinas utilizando un método bioanalítico original como parte de la evaluación preclínica de esta familia. Ambas variolinas presentaron características farmacocinéticas que responden al modelo bicompartimental con semividas terminales largas. PM01218 demostró tener un mejor perfil farmacocinético que la variolina B. La presentación de este póster corrió a cargo del Dr J. Yin, de PharmaMar USA (Boston)

#### **Lamellarina D (póster)**

Se ha comprobado que la lamellarina D induce apoptosis en células de leucemia resistentes a la camptotecina, al promover la activación de la caspasa, la fragmentación del ADN y, dato especialmente significativo, la disfunción mitocondrial en sistemas tanto intactos como acelulares. El Dr J. Kluza, del *Centre Oscar Lambret* de Lille (Francia), ha presentado este nuevo mecanismo de acción, que se suma al ya bien establecido mecanismo de inhibición de la topoisomerasa I de la lamellarina D. El póster llega a la conclusión de que las mitocondrias pueden representar una nueva diana potencial de la lamellarina D. La acción de la lamellarina D a nivel mitocondrial explica, al menos parcialmente, los efectos citotóxicos de este fármaco sobre las células de leucemia resistentes a la camptotecina.

La Dra. Carmen Cuevas, Directora de Investigación y Desarrollo de PharmaMar, señaló:

*“El extenso programa de investigación de PharmaMar está obteniendo constantemente datos que no sólo confirman resultados previos, sino que revelan nuevas y fascinantes áreas de desarrollo. De los nuevos datos presentados en el congreso de la AACR, resultan especialmente alentadores el potencial de Aplidin en una nueva indicación, el nuevo mecanismo de acción de Kahalalide F y el descubrimiento de una nueva diana potencial de la Lamellarin D. Como demuestran estos resultados, PharmaMar mantiene su compromiso con el desarrollo de una extensa cartera de compuestos innovadores contra el cáncer.”*

#### **PharmaMar**

PharmaMar es una compañía biofarmacéutica dedicada a avanzar en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino. La cartera de productos clínicos de PharmaMar incluye actualmente a Yondelis™, en ensayos clínicos de fase II/III (codesarrollado con OrthoBiotech Products, L.P.), designado fármaco huérfano para el sarcoma de tejidos blandos por la



EMEA en 2001 y fármaco huérfano para el cáncer de ovario en 2003; Aplidin<sup>®</sup>, en ensayos de fase II, designado fármaco huérfano para la leucemia linfoblástica aguda en 2003; Kahalalide F, en ensayos de fase II, y ES-285, en ensayos clínicos de fase I.

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial del Grupo Zeltia (bolsa española ZEL.MC; Bloomberg: ZEL SM; Reuters: ZEL.MC).

<http://www.pharmamar.com>

**Si desea más información, póngase en contacto con:**

Lola Casals

PharmaMar

Tel: + 34 91 846 6000

Francetta Carr

Financial Dynamics

Tel: + 44 (0)20 7831 3113