

PHARMAMAR

Combatiendo al cáncer desde los océanos

Pharmamar desarrolla tratamientos contra el cáncer a partir de compuestos de origen marino. 5 moléculas innovadoras están ya en la fase clínica, una de ellas prevé su comercialización a partir del 2006.

Explorar y explotar el gran potencial de los océanos como fuente de medicamentos innovadores para mejorar el tratamiento del cáncer: Esta idea es la razón de ser de Pharmamar, empresa española (filial del Grupo Zeltia) fundada en 1986, pionera en la investigación de compuestos de origen marino.

Pharmamar cuenta ya con 5 moléculas innovadoras en ensayos clínicos y con una extensa cartera de productos en investigación preclínica. El reconocimiento de la Comisión Europea y de la FDA (Food & Drugs Administration) en EEUU a algunos de sus compuestos. Pharmamar cuenta con el apoyo de centros académicos y hospitales en todo el mundo que avalan la labor de esta compañía que figura como la cuarta empresa española – la primera en el sector salud- en inversión en I+D en el país.



Carmen Cuevas

Sabrina Bagarella

Los océanos cubren el 70% de la superficie terrestre y corresponden al 90% de la biosfera. La evolución del planeta ha traído consigo el desarrollo de innumerables formas de vida, de las cuales una inmensa variedad tiene su origen en el mar. Allí se encuentran entidades químicas de gran complejidad conformadas, en muchos casos, por moléculas de actividades biológicas potentes que Pharmamar, la primera compañía de salud en inversión en I+D de España, ha sabido identificar por su potencial antitumoral en la lucha contra el cáncer.

“Nuestra misión es avanzar en el tratamiento contra el cáncer, desarrollando fármacos derivados de compuestos de origen marino”, señala Carmen Cuevas, directora de I+D de Pharmamar, compañía española fundada en 1986 como parte del grupo Zeltia y pionera en la investigación del potencial de los océanos como fuente de medicamentos innovadores para la oncología. Aparte de la misión investigadora, la doctora Cuevas añade que uno de los objetivos estratégicos de la compañía es el del inicio de estudios clínicos con un nuevo compuesto cada dos años. “Es una meta ambiciosa, pero es el reto que tenemos dentro del área de I+D”, afirma.

Expediciones en los océanos del mundo

El proceso de investigación se inicia en las expediciones por parte de expertos en biología marina a distintos océanos del mundo a fin de obtener muestras de flora y fauna de los lugares seleccionados. Éstas se identifican taxonómicamente y son enviadas congeladas (a unos -20 C°) a la sede en Madrid. “El criterio de las expediciones es obtener muestras de zonas inexploradas, con gran biodiversidad marina”, explica Cuevas, quien adelanta que la primera expedición del 2005 se realizará en la isla francesa de Cliperton, situada en el Pacífico a unos 1000 Km de las costas de México. “Buscamos nuevas estructuras químicas con nuevos mecanismos

Los océanos son fuente de nuevas estructuras químicas con nuevos mecanismos de acción contra el cáncer

de acción susceptibles de ser patentados”.

“Se suelen realizar unas 6 o 7 expediciones anuales, las cuales no serían posibles si no contáramos con la colaboración de universidades y centros de investigación en todo el mundo”, comenta la doctora. Las universidades de Tokio, Tel Aviv, Hawaii, e Italia, entre muchos otros, han colaborado para facilitar las expediciones y el acceso a lugares remotos en varios continentes.

Una vez en Madrid, cantidades pequeñas de las muestras se procesan y chequean en ensayos biológicos dirigidos a la detección de actividad antitumoral... El fraccionamiento de las muestras mediante técnicas cromatográficas y el empleo de técnicas instrumentales como resonancia magnética nuclear y HPLC-MS permiten la elucidación de su estructura química. A continuación, para las moléculas que presentan una actividad antitumoral prometedora se diseña un programa de síntesis química capaz de producir multigrados de las moléculas seleccionadas.

Simultáneamente, dentro de este programa, se inicia la generación de análogos. Los análogos sintéticos también proporcionan información valiosa sobre la relación estructura-actividad del compuesto seleccionado, lo cual se utiliza para “simplificar” la estructura química y mejorar las propiedades farmacológicas. “Con ello pretendemos crear fármacos con la mayor efectividad contra la enfermedad, con los menores efectos secundarios posibles”, comenta la doctora.

Carmen Cuevas explica que uno de los mayores retos que han abordado ha sido el diseño del proceso de síntesis de Yondelis, compuesto más avanzado en ensayos clínicos. La primera síntesis para este compuesto fue descrita por el Premio Nóbel de Química 1990, Elías Corey. “Sin embargo, el proceso del Profesor Corey consta de 44 etapas, por lo que desde el punto de vista de producción es un proceso caro y difícil de industrializar. Por ello hemos desarrollado un nuevo proceso que consta de 18 etapas y que utiliza como material de partida Safracina B-Ciano, antibiótico producido mediante la fermentación de la bacteria *Pseudomonas fluorescens*”.

Una vez asegurado el suministro del compuesto seleccionado, se inicia la fase preclínica, es decir, los ensayos en animales requeridos por las autoridades sanitarias antes de iniciar los ensayos clínicos en pacientes. Estos estudios en fase preclínica tienen lugar en los laboratorios de Pharmamar en Cambridge, EEUU. “La presencia en este país nos da mucha visibilidad como empresa internacional”, comenta Cuevas.

Investigando contra el cáncer

El cáncer se desarrolla a partir de una sola célula que ha experimentado mutaciones en su ácido desoxirribonucleico, o ADN, que es el material genético que contiene las instrucciones del organismo que se heredan. En vez de madurar normalmente y morir, las células cancerosas no dejan de dividirse, y no maduran. El cáncer puede ocurrir en cualquier parte del organismo, incluidos la sangre y los órganos formadores de sangre; en este caso no se forman tumores sólidos, sino que el cáncer circula a través del cuerpo.

Una masa de tejido que se ha formado mediante la multiplicación incontrolada de células recibe el nombre de tumor. Los tumores suelen recibir su nombre en función

La generación de análogos sintéticos de los compuestos permite conocer y simplificar la estructura química

del tejido o el órgano en el que se originan (por ejemplo, cáncer de mama o cáncer de pulmón) o, en algunos casos, según el tipo de células que los forman (como la leucemia o el carcinoma basocelular). No todos los tumores conllevan el mismo riesgo para los pacientes afectados: los tumores benignos suelen ser de sencilla curación, mientras que los tumores malignos requieren un tratamiento más radical y ponen en peligro la vida. En un tumor benigno (no canceroso), las células tumorales permanecen en el área en la que se originó el crecimiento anormal. “El cáncer es una suma de más de 200 enfermedades”, afirma Carmen Cuevas, dando una idea de lo complicado que resulta el tratamiento.

El cáncer es una suma de más de 200 enfermedades, lo que hace complicado su tratamiento

Los tumores benignos rara vez vuelven a aparecer una vez que se eliminan por completo (habitualmente mediante una intervención quirúrgica). En cambio, los tumores malignos están formados por células cancerosas que tienen la capacidad de abandonar el sitio "primario" de crecimiento tumoral y diseminarse a órganos circundantes o a tejidos distantes del organismo. En esta situación, las células cancerosas se separan del tumor original y viajan a través de la sangre o de los vasos linfáticos a zonas del organismo alejadas del área inicial del tumor, y allí comienzan a crecer y a sustituir el tejido normal formando nuevos tumores denominados metástasis (tumores secundarios).

“La media de tiempo para que un fármaco se desarrolle y llegue al mercado es de 10 a 15 años, de los cuales 4 o 5 corresponden a la fase de investigación”, explica la doctora Cuevas. Igualmente, se calcula que son necesarios 800 millones de dólares para financiar todo el proceso. Pharmamar goza de los recursos de Zeltia, cotiza en Bolsa, y recibe financiación nacional y comunitaria, además de contar con colaboraciones estratégicas.

Productos para curar

“En la actualidad contamos con 5 compuestos en fase clínica: *Yondelis*, *Aplidin*, *Kahalalide F*, *ES 285* y *Zalypsis*”, comenta Cuevas. “Esperamos poder sacar *Yondelis* al mercado en el 2006”. El desarrollo de este compuesto en particular cuenta con el apoyo y la colaboración de nuestro socio, la multinacional Johnson & Johnson, quien se encargará de comercializarlo en EEUU y el resto del mundo, a excepción de Europa, cuyo mercado quedará a cargo de Pharmamar. Las alianzas estratégicas son prácticas habituales y necesarias en el sector farmacéutico.

Yondelis actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase II en las indicaciones de cáncer de ovario, sarcoma de tejidos blandos (STB), cáncer de mama y cáncer de próstata. También hay varios estudios abiertos en fase I para evaluar su potencial para el uso en combinación con quimioterapias convencionales.

La Comisión Europea (CE) concedió a este compuesto la designación de fármaco huérfano en Europa para el tratamiento del STB en 2001 y en EEUU por la FDA en 2004. En octubre de 2003, la CE concedió la misma designación para el tratamiento de cáncer de ovario. “La designación de medicamento huérfano fomenta la investigación de tratamientos para enfermedades raras”, señala Carmen Cuevas.

Aplidin, por su parte, recibió la designación de fármaco huérfano para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la Unión Europea en julio de 2003 y en EE.UU. en

junio de 2004. La Food and Drug Administration (FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos) de EE.UU. y la Comisión Europea también le concedieron la designación de fármaco huérfano para el tratamiento del mieloma múltiple en octubre y en noviembre de 2004 respectivamente.

La extensa cartera de productos en investigación preclínica de PharmaMar incluye las Lamellarinas, la Thiocoralina NF y las Variolinas, que se encuentran en las fases finales del proceso de evaluación, así como numerosos candidatos que están en desarrollo en las fases iniciales de investigación preclínica.

Protegiendo la innovación

1/3 de las patentes de origen marino del mundo corresponden a los compuestos identificados por Pharmamar. Las más de 580 patentes registradas por esta compañía incluyen compuestos, procesos, excipientes farmacológicos y aplicaciones terapéuticas. Según Cuevas “patentar es una manera de proteger nuestro campo de investigación, a la vez que forma parte del negocio”.

“Con todo el tiempo que se tarda en desarrollar un compuesto y hacer las pruebas correspondientes, tenemos que buscar compuestos innovadores y desarrollar técnicas y aplicaciones susceptibles de ser patentados. Así se asegura la investigación”, comenta la doctora.

Pharmamar cuenta con más de 200 personas de alta cualificación y con una media de 35 años de edad. Además de producir publicaciones, la compañía es una referencia para medios de comunicación especializados en ciencia e incluso en economía, ya que cotiza en bolsa. Recientemente la prestigiosa revista The Times escribió sobre ellos a propósito de *Yondelis* y sus prometedores efectos contra algunos tipos de cáncer.

FICHA TÉCNICA

Empresa: Pharmamar

Director de I+D: Carmen Cuevas

Dirección: Av. de los Reyes 1

Pol. Ind. La Mina-Norte

28770-Colmenar Viejo

Madrid, España

Teléfono: 91 846 6000

Fax: 91 846 6001

Email: ccuevas@pharmamar.com

Página web: www.pharmamar.es

Líneas de investigación: Investigación de tratamientos de cáncer a partir de compuestos de origen marino.