

El Programa STEMINIB de CEAMED:

CM-363 & CM-728:

Quinonas naturales fusionadas para el tratamiento del  
cáncer de mama triple negativo



**Madrid, 17 de noviembre de 2015**

# CEAMED SA

---

CEAMED SA es un empresa privada fundada en 2006 por un grupo de profesores de las universidades de Las Palmas de Gran Canaria y de La Laguna con la Fundación Instituto Canario de Investigación del Cáncer (FICIC).

## Misión:

Identificación y desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades oncológicas

# CEAMED SA



## Sede:

Parque Científico y Tecnológico de Tenerife  
(PCTT, La Laguna, Tenerife)

## Espacios:

- Laboratorios y oficinas: 240 m<sup>2</sup>.
- 1 laboratorio de química
- 1 laboratorio de Biología Celular y Molecular
- 1 laboratorio de cultivos celulares
- Acceso a los servicios generales de la ULL

## Fondos:

- 60.000 € de los fundadores
- 1,100.000 € de inversores privados
- 360,000 € crédito del CDTI
- 530.000 € subvenciones (Gov. Canarias, MINECO)

*Parque Tecnológico de Tenerife  
Avda. La Trinidad s/n  
Torre Prof. Agustín Arévalo  
CP 38204 La Laguna*

# CEAMED SA

---

## Científicos y técnicos contratados:

- 5 doctores, 1 técnico, 1 administrador (Total: 7)
- Apoyo externo legal y contable

## Colaboraciones:

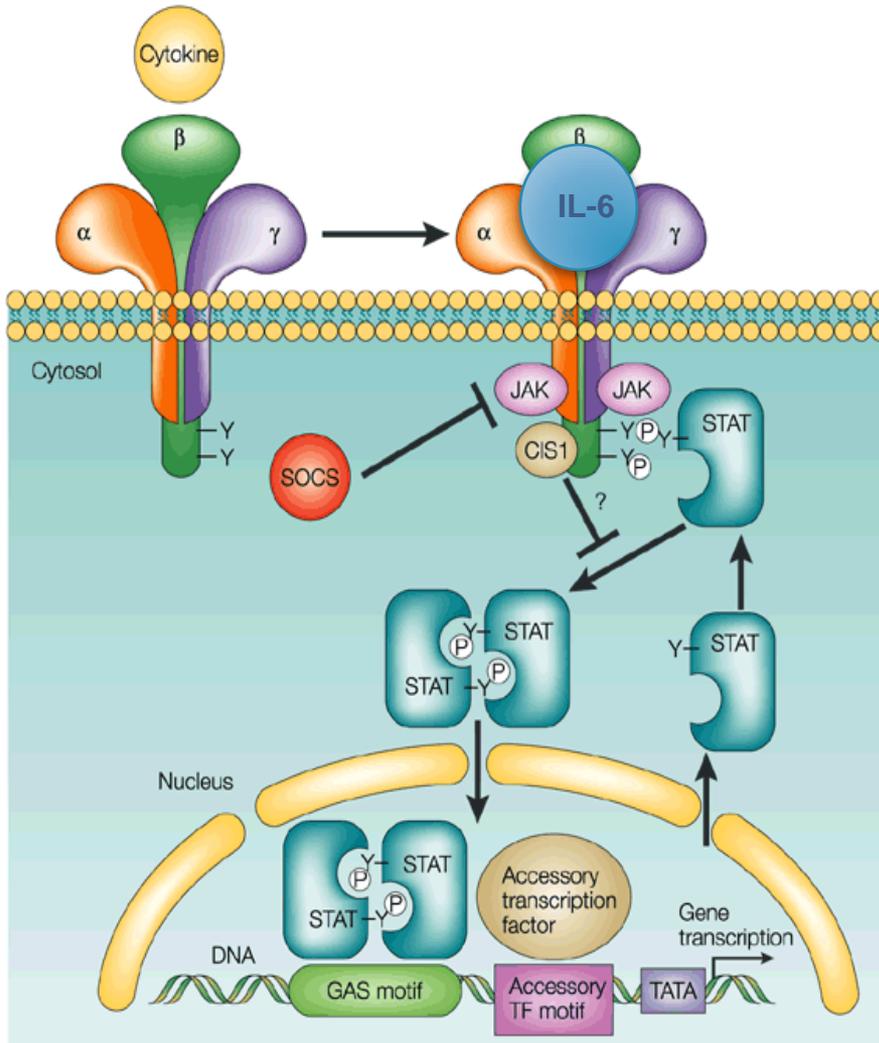
- Universidades de Las Palmas de GC y de La Laguna
- Centro de investigación del Cáncer, Salamanca (Spain)
- Erasmus Medical Center (Rotterdam, The Netherlands)
- The National Cancer Institute (USA)
- CRO's: ENVIGO, CEREP

## Patentes:

- Patentes publicadas: ES2365231; ES2338193; ES2326355; ES2352491 EP2690094; WO2014016314

# Diana elegida: STAT's

## Signal Transducers and Activators of Transcription



Los STATs (1, 2, 3, 4, 5a, 5b, and 6) son:

- Factores de transcripción activados por receptores sin actividad propia de tirosínquinasa;
- Reclutados sobre los receptores de membrana activados cuando se unen a hormonas, citoquinas o factores de crecimiento;
- Que participan en numerosas funciones fisiológicas (crecimiento, lactación, respuesta inmune, etc)

Los STATs son considerados como rutas señaladoras de escape en los tumores resistentes a quimioterapia:

- STAT5: Leucemias Bcr/Abl+
- STAT3: Cáncer de mama tipo basal.

# Tumor elegido:

## Cáncer de mama triple negativo

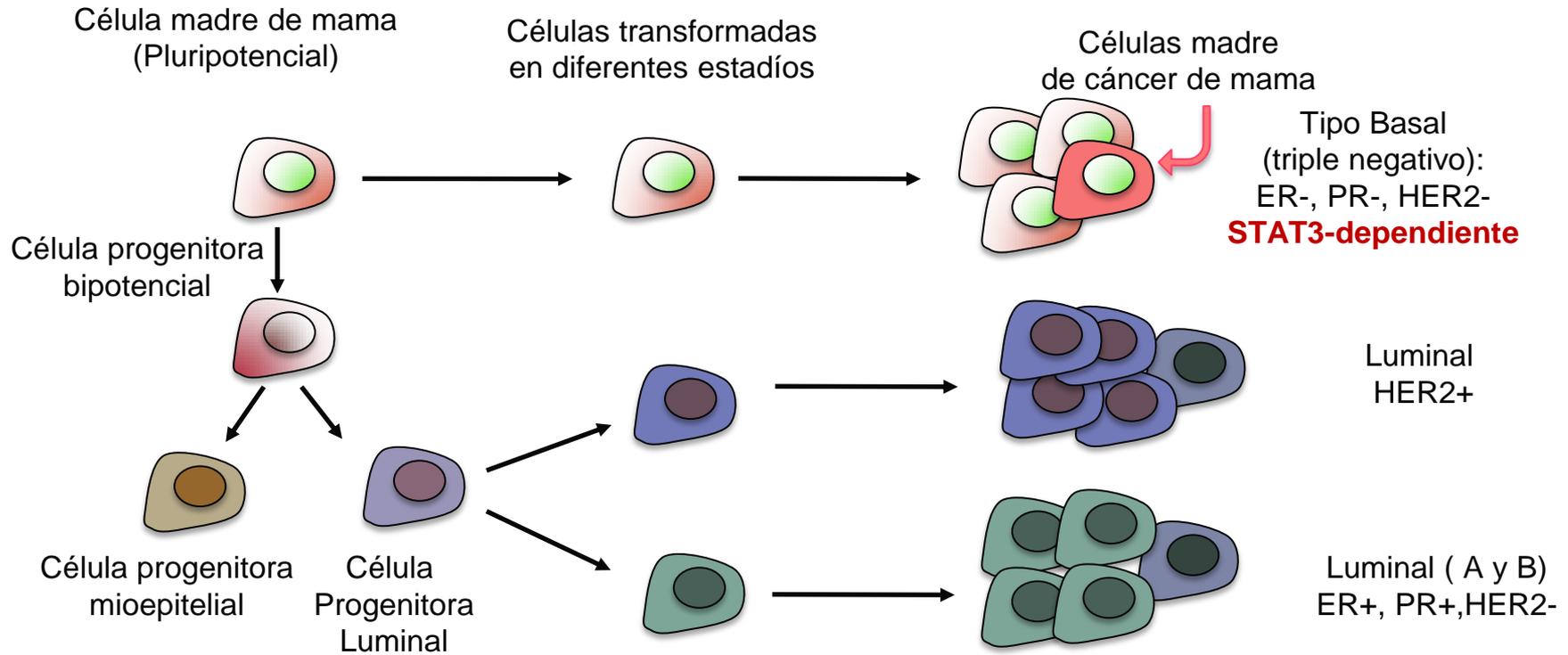
---

- Los cánceres de mama triple negativos (TNBC) son aquellos que no expresan ER, PR o hER2.
  - Representan aproximadamente el 15% de todos los cánceres de mama.
    - Además, del 10-15% de los cánceres de mama ER+ y/o HER2+ dejan de responder a los tratamientos específicos y se comportan como TNBC.
- Los TNBC son mayoritariamente resistentes a los tratamientos usados para otros tipo de cánceres de mama:
  - La única opción terapéutica que se les puede ofrecer es quimioterapia inespecífica.
- Las mujeres con TNBC tienen una tasa mayor de mortalidad (42.2% vs 28.0% las no-TNBC) debido a su mayor tasa de recurrencia local y de metástasis.

**No ha sido aprobado aún ningún tratamiento específico para TNBC**

140.000.000 pacientes en todo el mundo aguardan terapias efectivas

# Racionalidad de las indicaciones: STAT3 y Cáncer de mama Triple Negativo



**Los inhibidores de CEAMED son agentes potencialmente importantes para el tratamiento de los cánceres de tipo basal, triple negativos, que sobreexpresan STAT3 activado.**

## Racionalidad de las indicaciones: STAT3 y fenotipo “STEM” (Células madre)

---

- Muchos TNBC presentan altos niveles de celularidad con características de células madre (CD44+, CD24-, “stem”) que son de por sí más difíciles de erradicar, y que constituyen la semilla para futuras recurrencias locales y de metástasis en otros órganos.
- Estudios recientes han demostrado que la inhibición de la señalización mediada por STAT3 reduce la carga de células madre y el potencial tumorigénico y metastásico de los cánceres de mama triple negativo.

***Los inhibidores de la activación de STAT3 son agentes potencialmente importantes para el tratamiento de los cánceres de mama triple negativos con fenotipo “STEM”, tanto primarios como metastásicos.***

# El Programa STEMINIB de CEAMED

---

- Los STAT3 activados están presentes en aproximadamente el 65% de mielomas múltiples, cánceres de páncreas, cánceres de próstata, cánceres de hígado o cánceres de mama resistentes a quimioterapia.
  - Estudios recientes indican que la supresión de la señalización por STAT3 revierte la resistencia a los tratamientos de primera línea en 9 tipos de cáncer.
- El STAT3 activado, y el oncogén cMyc, dependiente de STAT3, están sobreexpresados en muchos tumores sólidos con fenotipo STEM.

## **El Programa STEMINIB de CEAMED:**

***Tiene el propósito de desarrollar inhibidores de la activación de STAT3 como fármacos potencialmente importantes para el tratamiento de cánceres metastásicos, resistentes a tratamientos de primera línea y aquellos que muestren fenotipo STEM de células madre.***

# CM-363 & CM-728

## Compuestos líderes de quinonas naturales fusionadas

---

- Las quinonas naturales se encuentran desde las algas y animales filtradores hasta las plantas superiores.
- Unas pocas “quinonas pequeñas” (Plumbagin, Shikonin...):
  - poseen actividad antitumoral;
  - son inhibidores de la activación de los STAT;
  - muestran una farmacocinética pobre, y elevada toxicidad.
- Algunas quinonas muy modificadas, como Doxorubicin son agentes clínicos muy usados

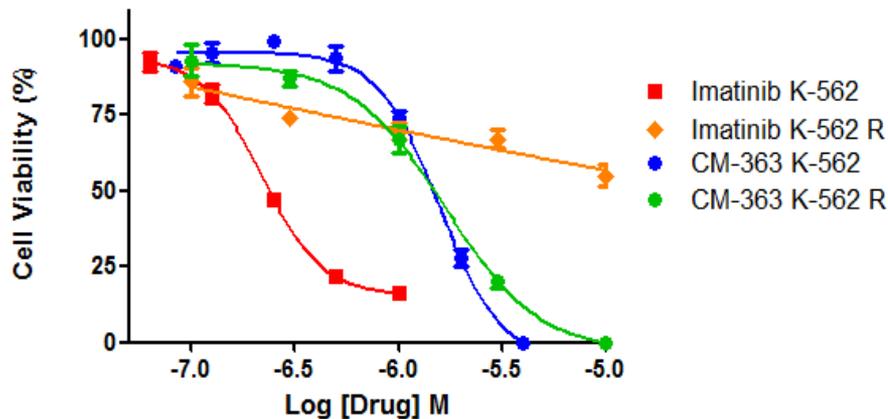
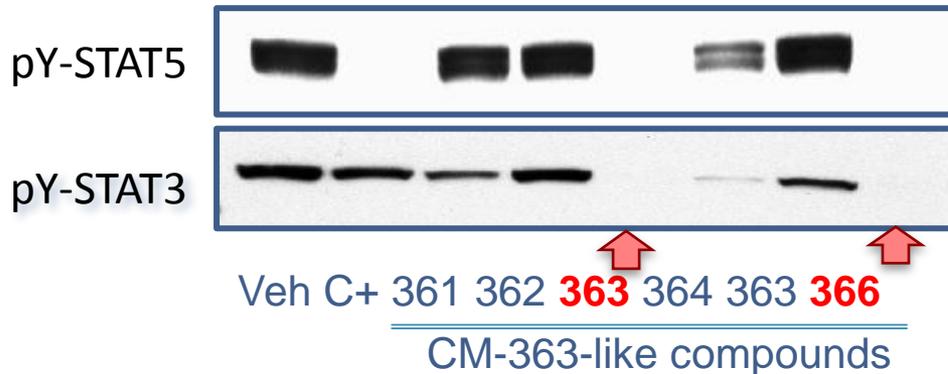
**CEAMED presenta dos nuevas quinonas fusionadas:**

**CM-363, para tumores y leucemias dependientes de STATs, y  
CM-728, para tumores dependientes de STAT3, incluyendo  
Cáncer de Mama Triple Negativo.**

# Producto: CM-363

## Un inhibidor de STAT5 y de STAT3

### HEL cell line (Eritroblast. Leuk)



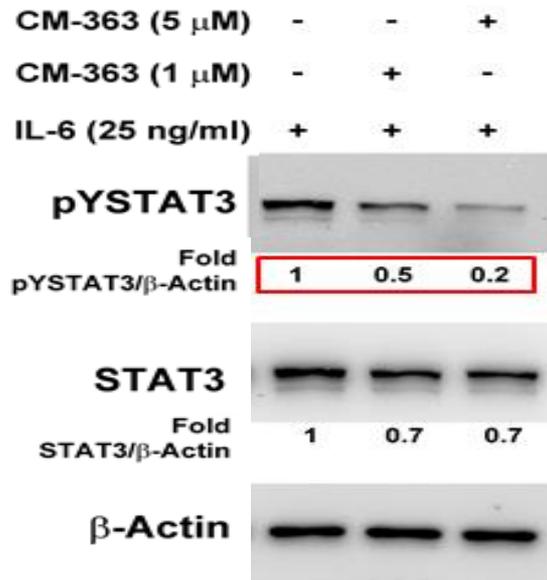
- CM-363 y su familia fueron inicialmente identificados como inhibidores de la transcripción génica dependiente de STAT5.
- CM-363 inhibe tanto la fosforilación de STAT3 como la de STAT5 en células HEL
  - Tienen JAK2 mutada, con actividad constitutiva, que mantiene activos tanto STAT3 como STAT5
- CM-363 fue desarrollado para el tratamiento de leucemias mieloides crónicas dependientes de Bcr/Abl+
  - que también mantienen activado STAT5.

CM-363 demostró ser muy activo tanto sobre las formas normales (K572, verde) de leucemia mieloide crónica, como sobre las resistentes a inhibidores de Tirosinquinasas (Imatinib, K562R, verde)

# Producto: CM-363

## Inhibidor de la activación de STAT5 y STAT3

### T47D ER+ Breast Cancer cell line



CM-363 inhibe todas las maneras estudiadas de activación fisiológica de STAT3 y/o STAT5 por citoquinas (IL-6, GM-CSF) u hormonas (EPO, GH), y tanto “in vitro” como “ex vivo”

CM-363 demostró que en líneas celulares de cáncer de mama es capaz de inhibir: :

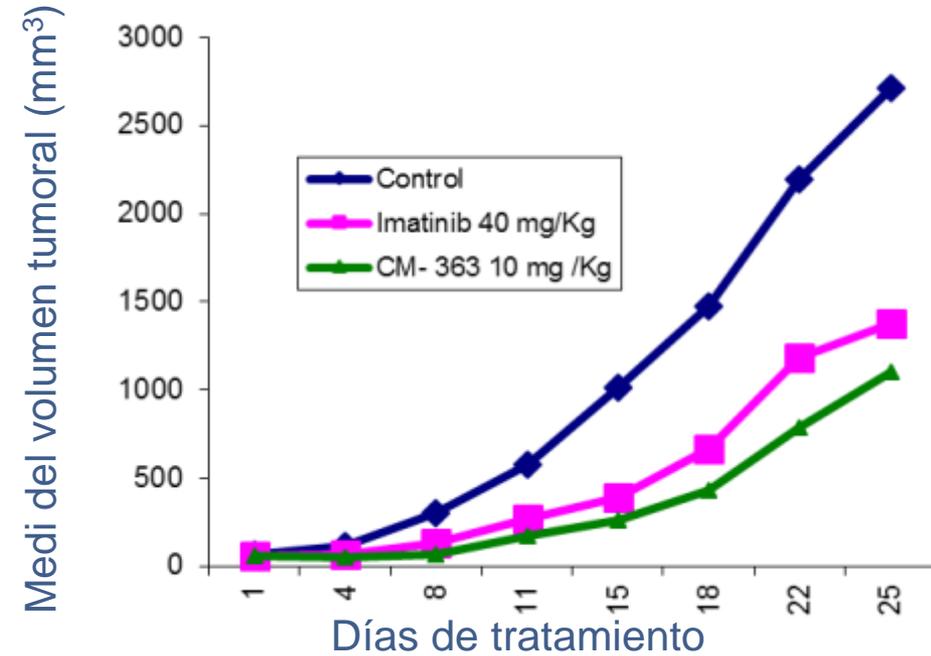
- Activación de STAT3 (T47D, mama ER+PR+) inducida por la citoquina IL-6.
- La activación constitutiva de STAT3 (MDA-MB-231, TNBC)

	Lung	Prostate	Pancreas	Colon
	NCI-H1299	DU-145	PANC-1	HT-29
	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)			
CM-363	1.1	1.6	1.5	5.0
DOXO	nd	>1	1.5	1.3

CM-363 reduce la viabilidad de líneas tumorales de diverso origen que tengan STAT3 activado de manera constitutiva.

# Prueba de concepto: CM-363 inhibe los xenógrafos de LMC

## K562 (LMC humana) xenógrafos en ratón desnudo atímico



CM-363 mostró ser tan efectivo sobre xenógrafos producidos por la línea celular de LMC K562 en ratones desnudos como lo fue el tratamiento de primera línea Imatinib.

CM-363 en este experimento fue menos tóxico que el Imatinib.

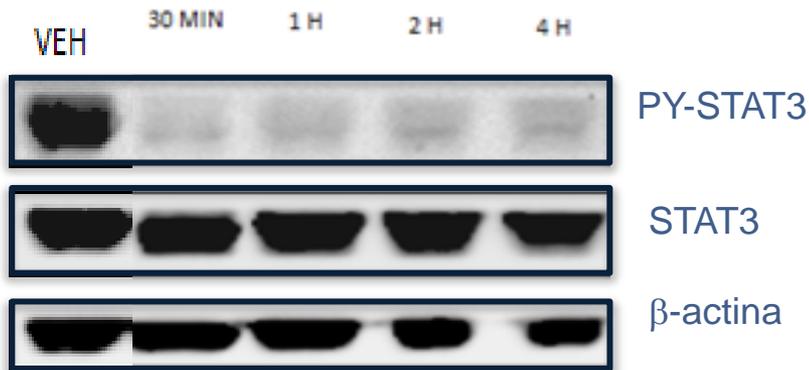
**CM-363 es biodisponible por vía oral**

# Mecanismo de acción innovador

## CM-728: Un inhibidor de la activación de STAT3

### MDA-MB-231 (TNBC)

CM-728 @ 1 $\mu$ M

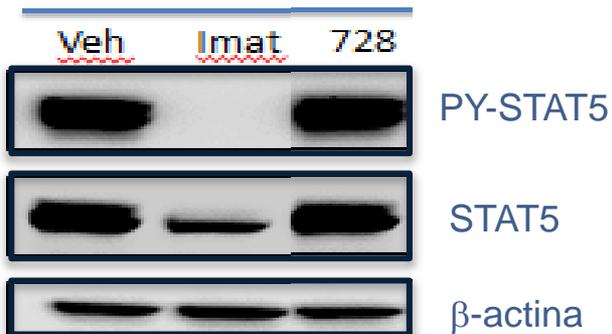


Centenares de modificaciones estructurales de CM-363 han dado lugar a un nuevo compuesto líder más potente y selectivo.

CM-728 causa:

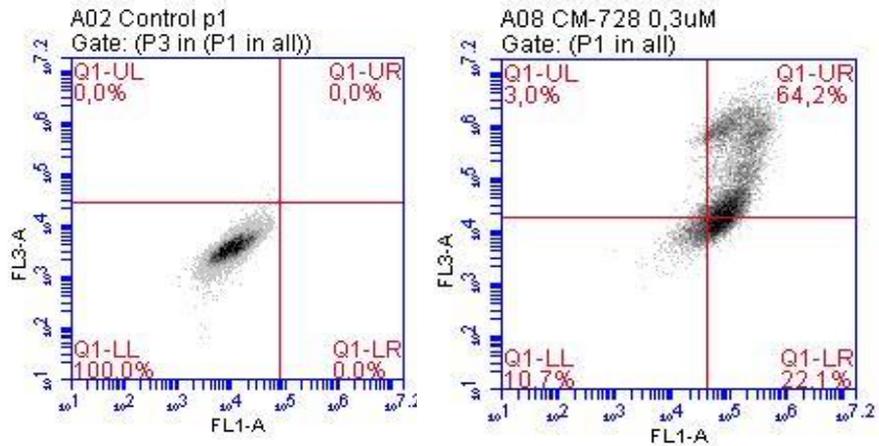
Una rápida desactivación de STAT3 activado en la línea celular TNBC MDA-MB-231.

### K562 (CML)

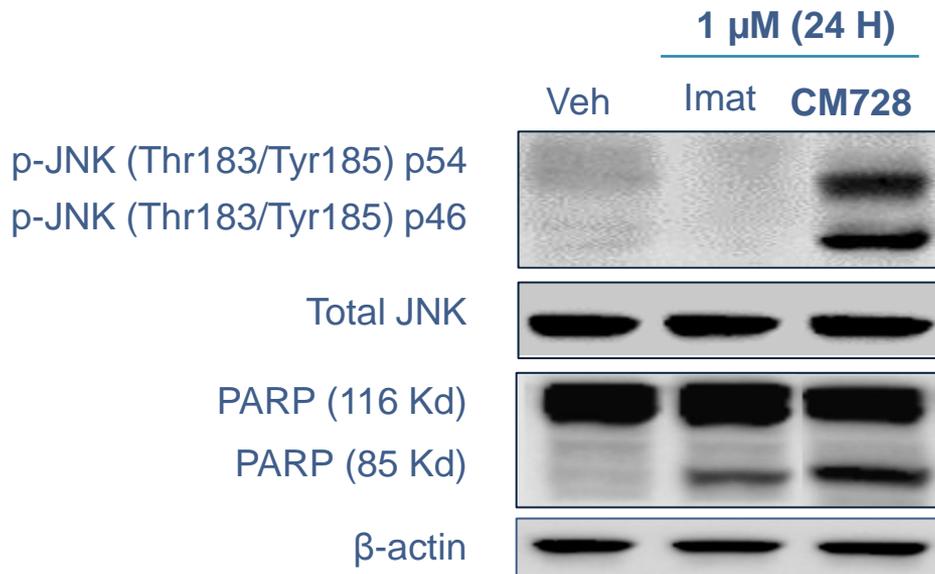


- La inhibición es dependiente del tiempo y de la dosis usadas.
- Pero no afecta al PY-STAT5 o STAT5 en células K562.

# Mecanismo de acción innovador: CM-728 induce apoptosis mediada por JNK and PARP

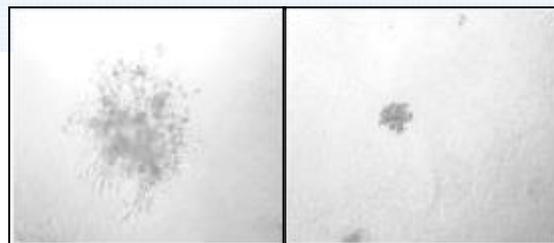
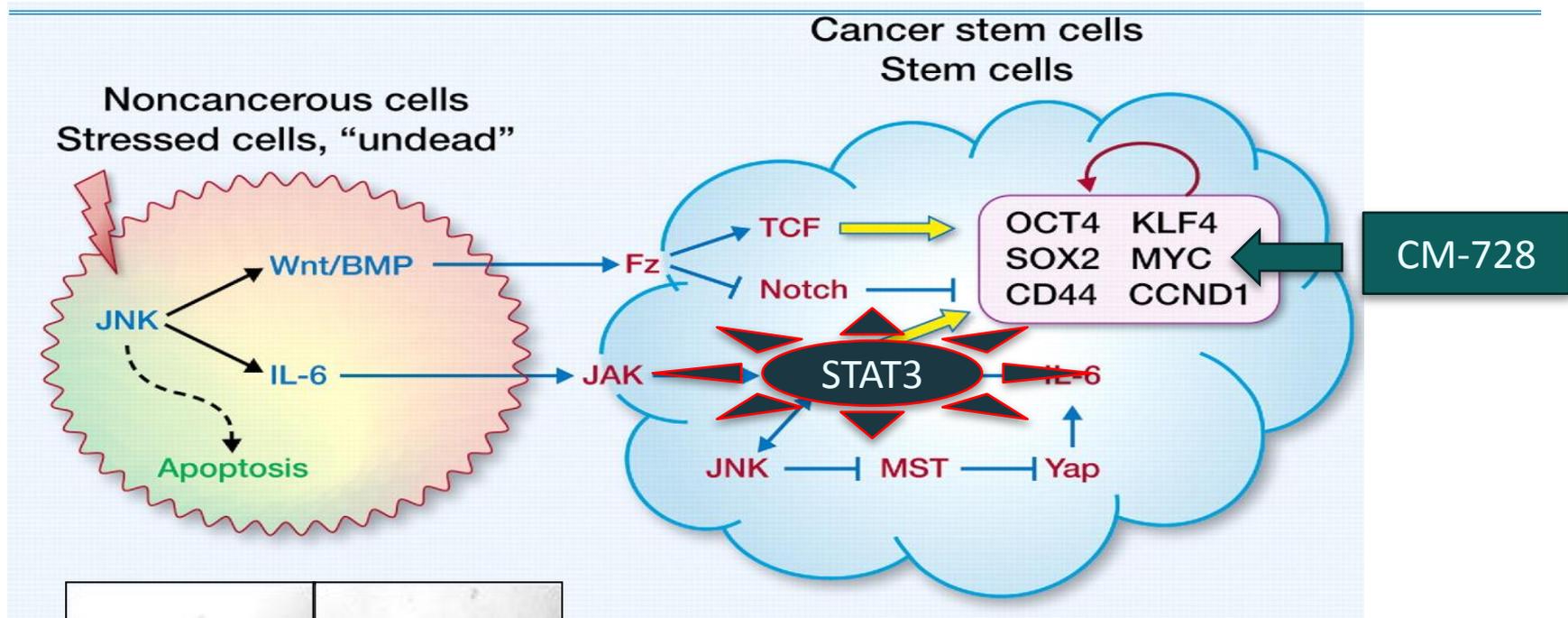


CM-728 a 0,3  $\mu$ M induce un 65% apoptosis en células MDA-MB-231 en 24 h.



CM-728 a 1  $\mu$ M induce una potente activación of p-JNK, y corte de PARP, revelando que la apoptosis es mediada por ambas en las primeras 24Hh

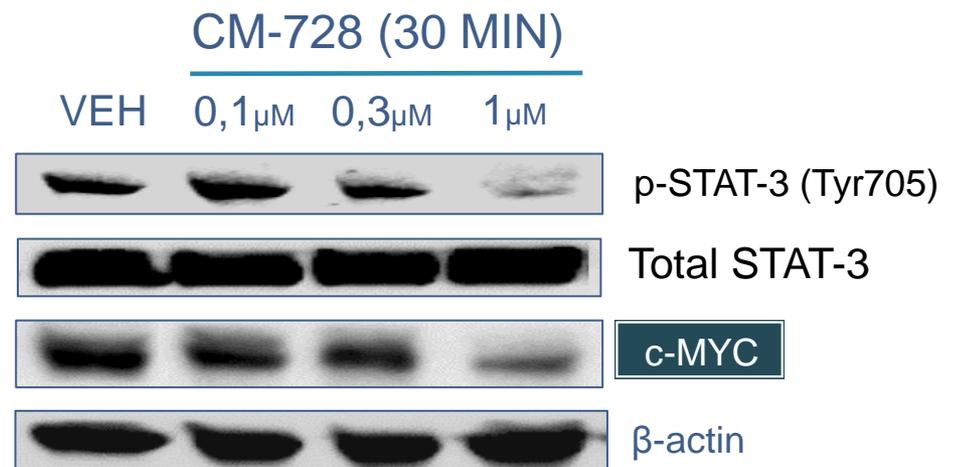
# CM-728 bloquea dianas clave en células madre de cáncer



Vehicle      CM-728

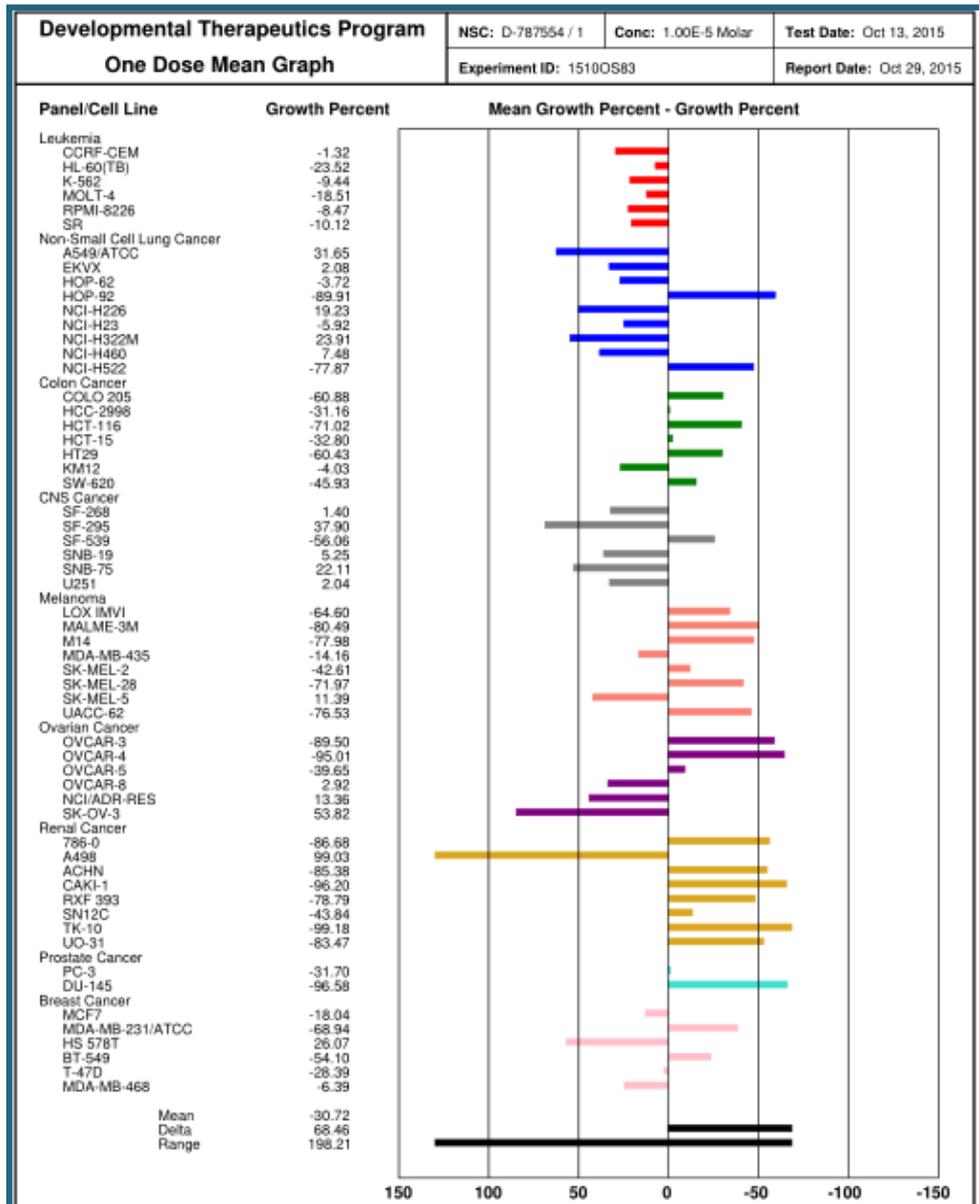
## ENSAYO DE FORMACIÓN DE MICROSFERAS PARA FENOTIPO STEM

CM-728 a 1  $\mu$ M inhibe la formación de microsfemas de MDA-MB-231 (85% stem)



# Mecanismo de acción innovador

## CM-728: NCI 60 panel



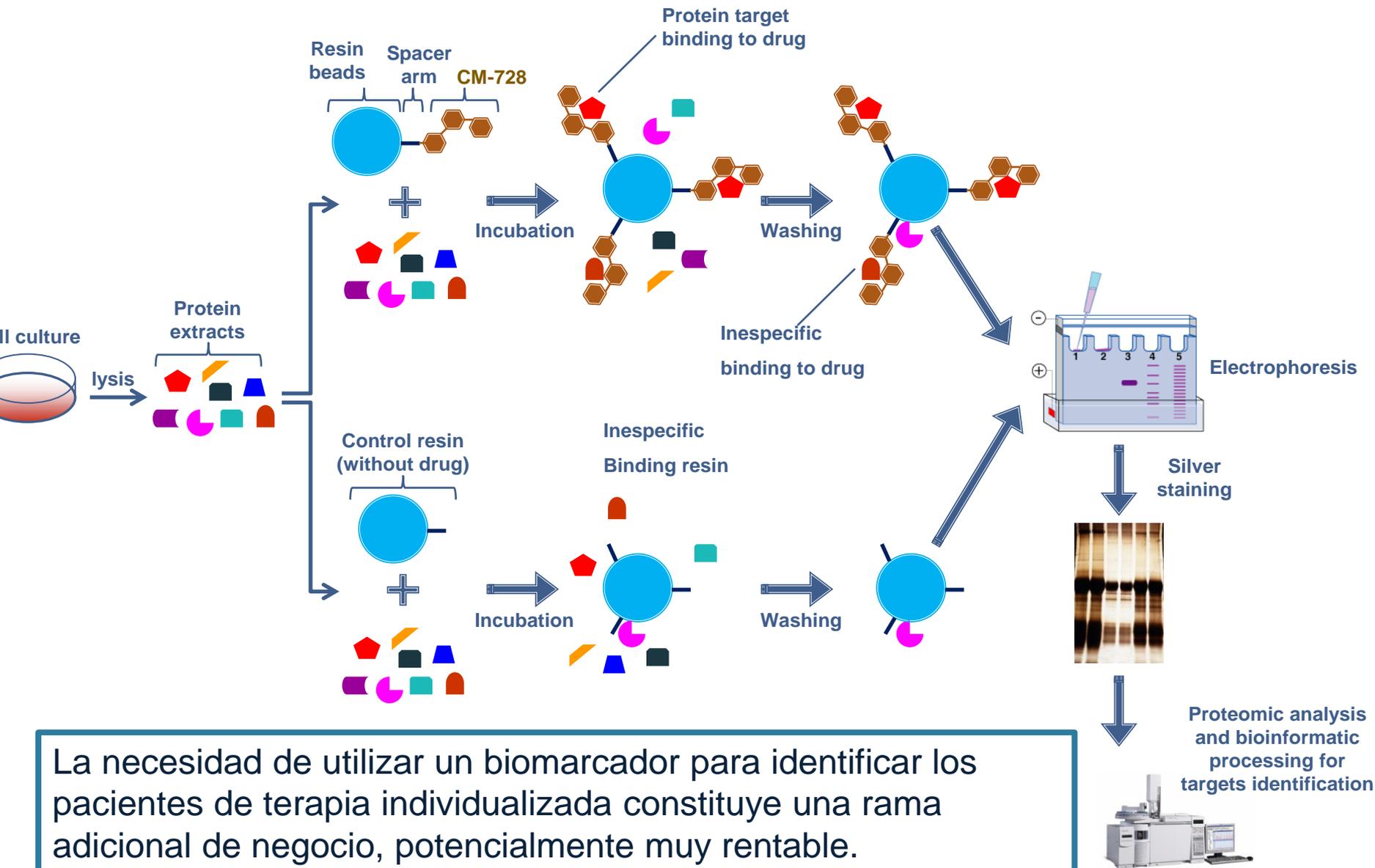
Datos del “NCI 60-cell line panel” (@10 $\mu$ M) revelaron que CM-728:

- Puede diferenciar entre distintos tipos de cáncer;
- Puede diferenciar entre diferentes tipos celulares de un tipo concreto de cáncer

Para ser correctamente desarrollado CM-728 podría necesitar de un biomarcador de actividad que identifique sus tumores diana.

- El biomarcador más adecuado es el que garantice con certeza el éxito de la terapia personalizada con CM-728;

# Buscando biomarcadores para CM-728: Identificación de dianas mediante proteómica



## Mecanismo de acción innovador

# CM-728: Ensayos en CEAMED con sus líneas celulares

---

Cell line	Tissue	CM-728 IC <sub>50</sub> (MTT, 48h)
HT-29	Colon	2.4 $\mu$ M
NCI-H1229	Lung	0.6 $\mu$ M
DU-145	Prostate	0.7 $\mu$ M
PANC-1	Pancreas	0.4 $\mu$ M

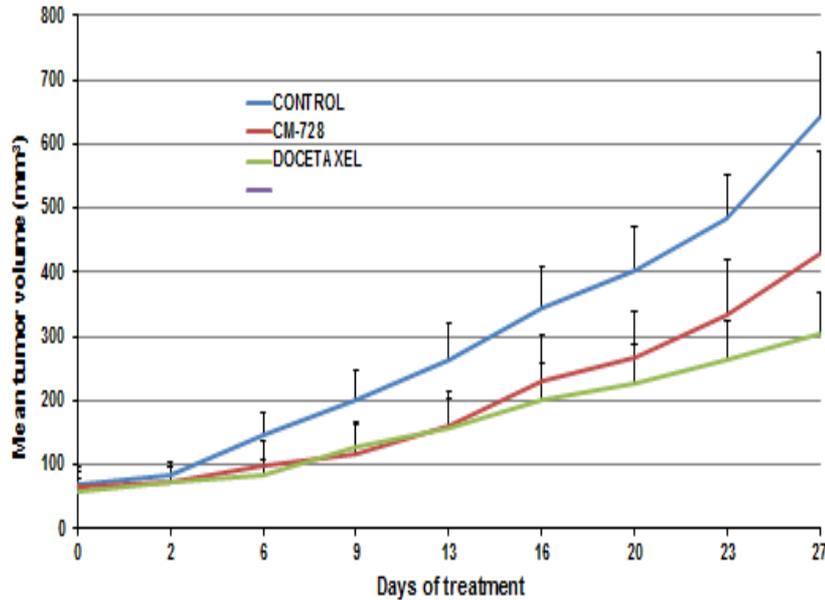
Breast cancer Cell line	Sub- type	CM-728 IC <sub>50</sub> (MTT, 48h)
SK-BR-3	HER2 <sup>+</sup>	0.7 $\mu$ M
MCF7	ER <sup>+</sup>	1.6 $\mu$ M
MDA-MB-231	TNBC	0.3 $\mu$ M
MDA-MB-468	TNBC	1.7 $\mu$ M

Chronic myeloid leukemia	Imatinib	CM-728 IC <sub>50</sub> (MTT, 48h)
K562	Sensitive	0.05 $\mu$ M
K562R	Resistant	0.06 $\mu$ M

Los ensayos realizados en nuestro laboratorio muestran que CM-728 posee:

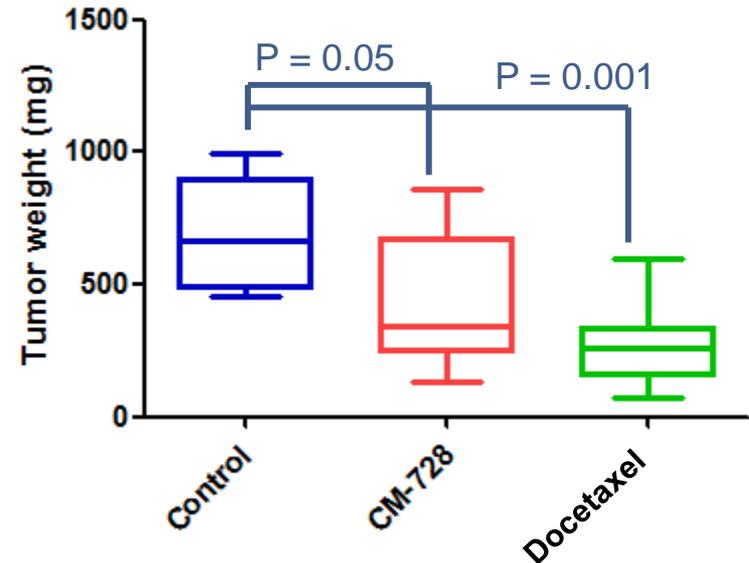
- Valores sub-micromolares de IC<sub>50</sub> en varias líneas celulares.
- Un perfil interesante frente a líneas celulares de diferente tipo.
- Actividad nanomolar frente a líneas celulares de leucemia mieloide crónica resistente a Imatinib,

# Prueba de concepto: CM-728 inhibe el crecimiento de xenógrafos TNBC



La administración oral de una suspensión de CM-728 (5-10mg/kg) produjo una disminución estadísticamente significativa en el crecimiento de xenógrafos trasplantados ortotópicamente, producidos por un clon muy agresivo de células MDA-MB-231 (85% stem).

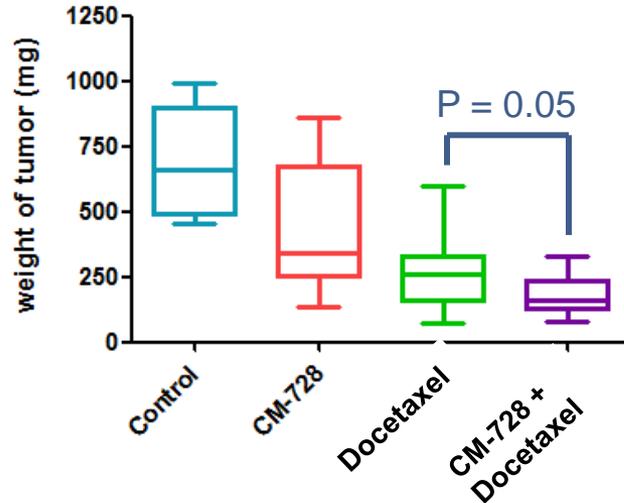
## CM-728 en monoterapia



La media de reducción del tamaño del tumor con CM-728 no fue estadísticamente diferente de la producida por el Docetaxel (estándar oro para TNBC, a 10 mg/kg, IP).

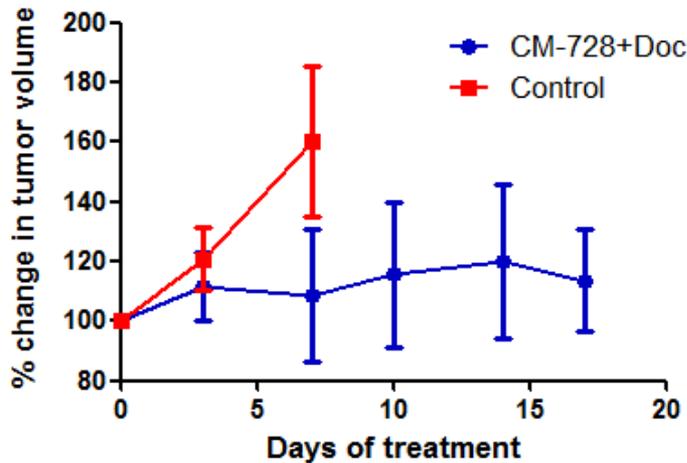
# Prueba de concepto

## CM-728 + Docetaxel inhiben el crecimiento de xenógrafos de TNBC



CM-728 + Docetaxel  
en terapia combinada

La administración de una combinación CM-728 (oral) y Docetaxel (IP) a tumores en fase reciente (60-70 mm<sup>3</sup>) producidas por el subclón de MDA-MB-231 fue más efectiva que cualquiera de los dos compuestos por separado.



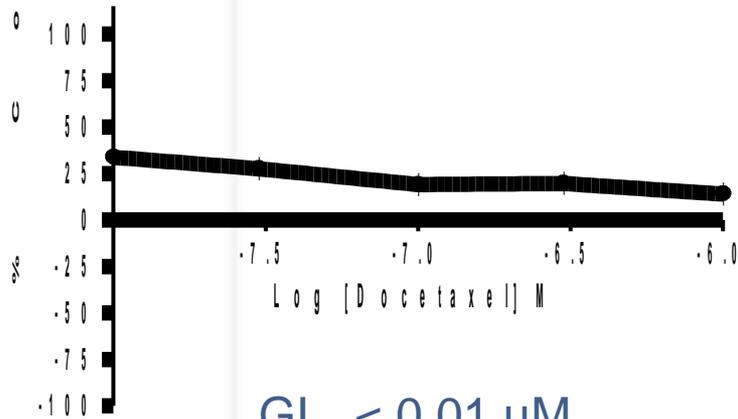
El tratamiento combinado de CM-728 + Docetaxel también fue capaz de inhibir el crecimiento de tumores grandes, bien establecidos (350-450 mm<sup>3</sup>)

# Hechos diferenciales para individualizar el producto

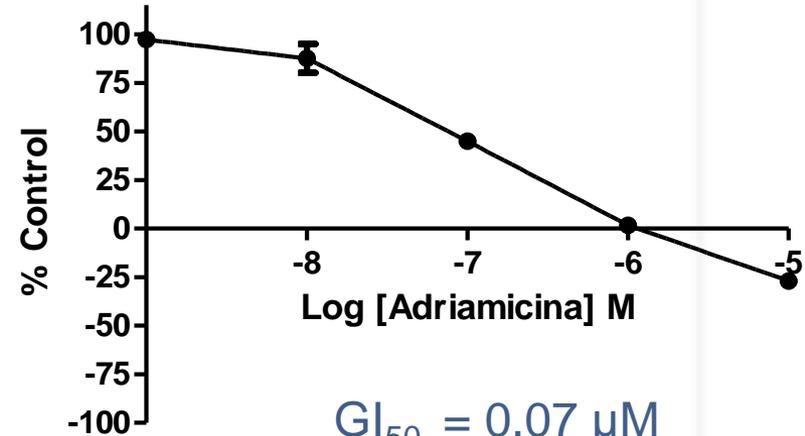
## CM-728 vs. Tratamientos de primera línea para TNBC

MDA-MB-231 APA cells DMEN 10% FBS with PRed  
 SRB assay 1.000cells/poc 96wells/plate 48 h

MDA-MB-231 APA cells DMEN 10% FBS with PRed  
 SRB assay 1.000cells/poc 96wells/plate 48 h

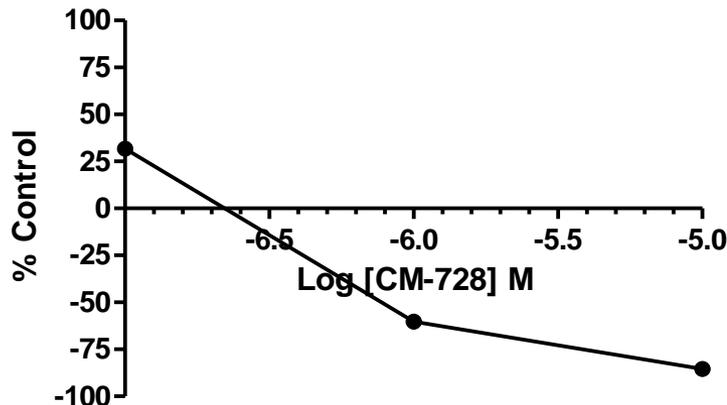


$GI_{50} < 0,01 \mu M$   
 $TGI > 1 \mu M$   
 $LC_{50} > 1 \mu M$



$GI_{50} = 0.07 \mu M$   
 $TGI = 1.1 \mu M$   
 $LC_{50} > 10 \mu M$

### CM-728 MDA-APA



$GI_{50} < 0.1 \mu M$   
 $TGI = 0.2 \mu M$   
 $LC_{50} = 0.8 \mu M$

# Hechos diferenciales para individualizar el producto CM-728 vs. Tratamientos de primera línea para TNBC

	MDA-MB-231 (SRB)		
Test agent	GI <sub>50</sub>	TGI	LC <sub>50</sub>
CM-728	0.1	0.3	0.8
Doxorubicin	0.1	2.2	>10
Docetaxcel	0.001	>10	>10

Values are in micromolar ( $\mu\text{M}$ )

CM-728 reduce y bloquea el crecimiento celular a concentraciones nanomolares (GI<sub>50</sub> = 100nM; TGI = 300nM).

- Doxorubicin requiere concentraciones micromolares
- Docetaxel es incapaz de bloquear totalmente el crecimiento incluso a 10 micromolar.

CM-728 es un orden de magnitud más potente contra TNBC que frente a una línea de fibroblastos no tumorales (MRC-5).

- Docetaxel y Doxorubicin tienen bajos índices de selectividad (efecto sobre tumores/efecto sobre fibroblastos)

# Estado actual

## CM-363 & CM-728

---

- Las investigaciones actuales se centran en los estadíos iniciales de la preclínica regulatoria: ADME, PK y toxicología, necesarios para obtener la autorización de uso en humanos (IND).
- De esos estudios saldrá la conclusión acerca de emprender (o no) la parte de la preclínica regulatoria a realizar por CROs con laboratorios acreditados ante la Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- La manufactura de los compuestos no se prevé complicada. Son obtenidos por síntesis total, usando compuestos disponibles en el mercado a precios asequibles. Se sintetizan de manera convergente en tres pasos.

# Propiedad intelectual

## CM-363 & CM-728

---

- CM-363 iha sido descrito en la siguientes patentes ya publicadas:

Application type	Publication #	Publication Date	Priority Date
European	EP2690094	29.01.2014	24.07.2012
World/PCT	WO2014016314	30.01.2014	24.07.2012

- CM-728 será descrito en una patente el proceso de solicitar el informe previo de patentabilidad.

# Competidores y Riesgo CM-363 & CM-728

---

- No hay inhibidores de STAT3 aún en el mercado.
- Hay varias patentes publicadas de pequeñas compañías y universidades que describen pequeñas moléculas, peptidomiméticos u oligonucleótidos anti-sentido como potenciales inhibidores de STAT3.

## ENSAYOS CLÍNICOS AUTORIZADOS CON INHIBIDORES DE STST3

Clinical trials.gov ID	Sponsor	Agent	Study	Cancer type
NCT01563302	Isis Pharmaceuticals	ISIS 481464 (Antisense Oligonucleotide)	Phase I/II	DLBCL or other advanced lymphomas
NCT02417753	National Cancer Institute (NCI)	AZD9150 (ISIS 481464) (Antisense Oligonucleotide)	Phase I/Ib	Advanced/Metastatic Hepatocellular Carcinoma
NCT01423903	Otsuka Pharmaceutical	OPB-51602	Phase I	Advanced Cancer
NCT01066663	Dana-Farber Cancer Institute	Pyrimethamine	Phase I/II	Treatment of Relapsed CLL/SLL

# Competidores y riesgo

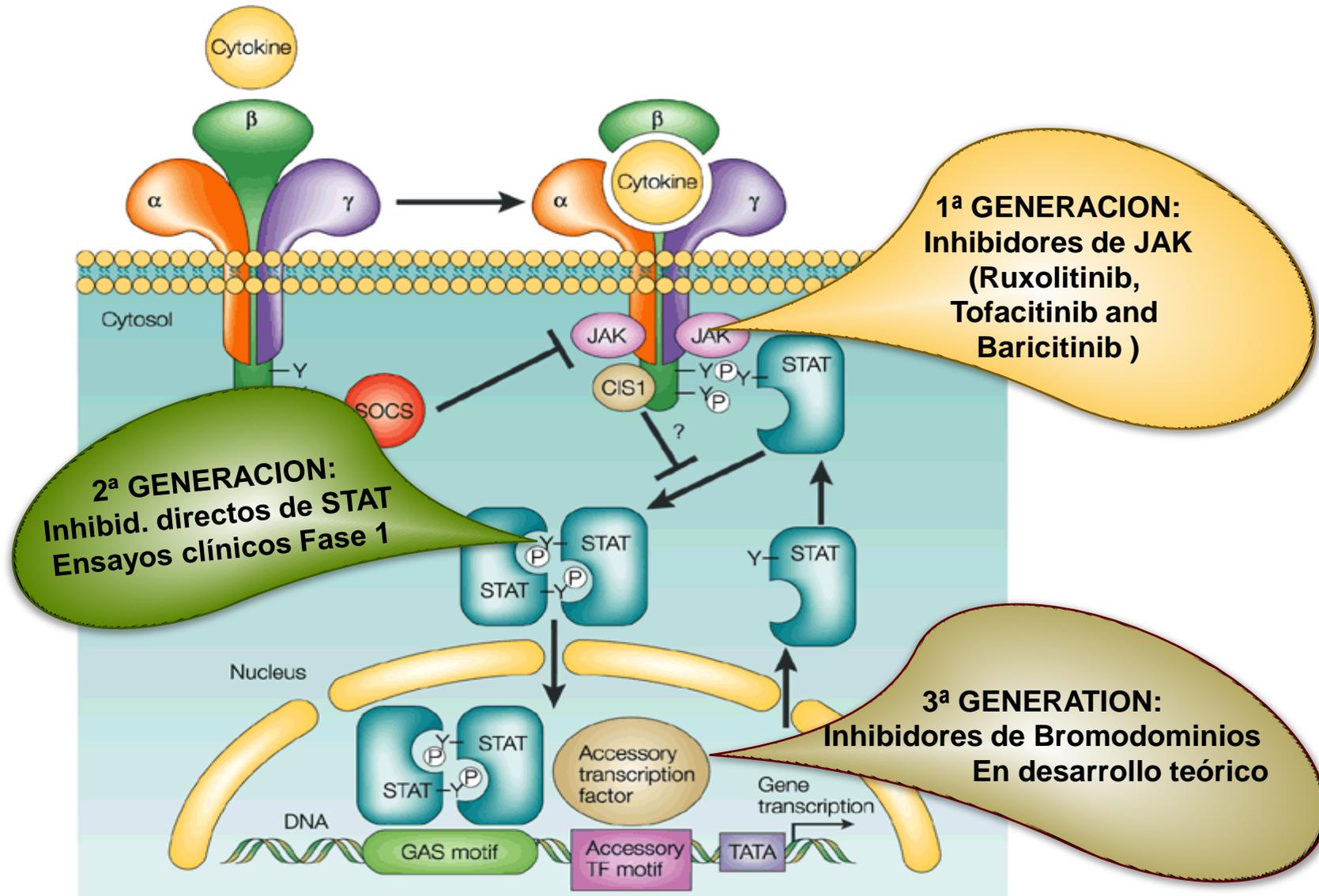
## CM-363 & CM-728

---

- Ya existe abundante evidencia, tanto *in vitro* como *in vivo*, de que la inhibición de STAT3 es una diana oncológica válida en oncología para el tratamiento de diferentes tipos de tumores en diversos tejidos, en particular de aquellos que presentan el fenotipo de célula madre.
- Hasta la fecha hay tres inhibidores de JAK (ruxolitinib, tofacitinib y baricitinib) en el mercado que potencialmente podrían ser usadas para desactivar STAT3. Pero JAK es SOLO UNA DE LAS AL MENOS SEIS KINASAS capaces de activar STAT3. por ahora sabemos que ni JAK2 ni SRC (otra de las quinasas activadoras de STAT3) son responsables de la acción del CM-728.
- CM-728 es una molécula pequeña, con una estructura nueva, y como tal tendrá un perfil farmacológico / toxicológico único, que aún está por definir para seres humanos.
- No obstante, en estudios preliminares de toxicidad se ha demostrado que los ratones soportan bien los tratamientos agudos (hasta 100 mg/kg) y crónicos (5 a 10 mg/kg durante 45 días) cuando el CM728 se administra mediante suspensión oral.

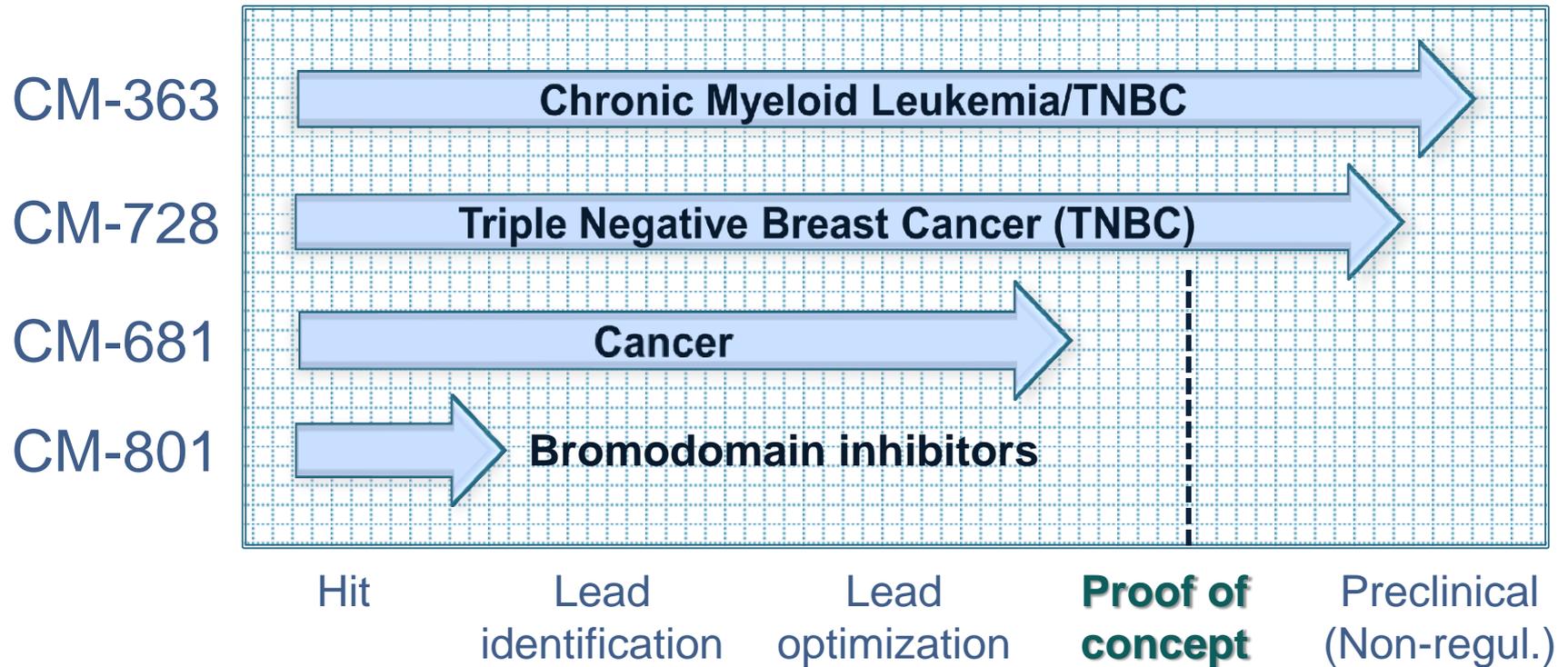
# Oportunidades de partenariado

## Los STATs como dianas clínicas



# Oportunidades de partenariado

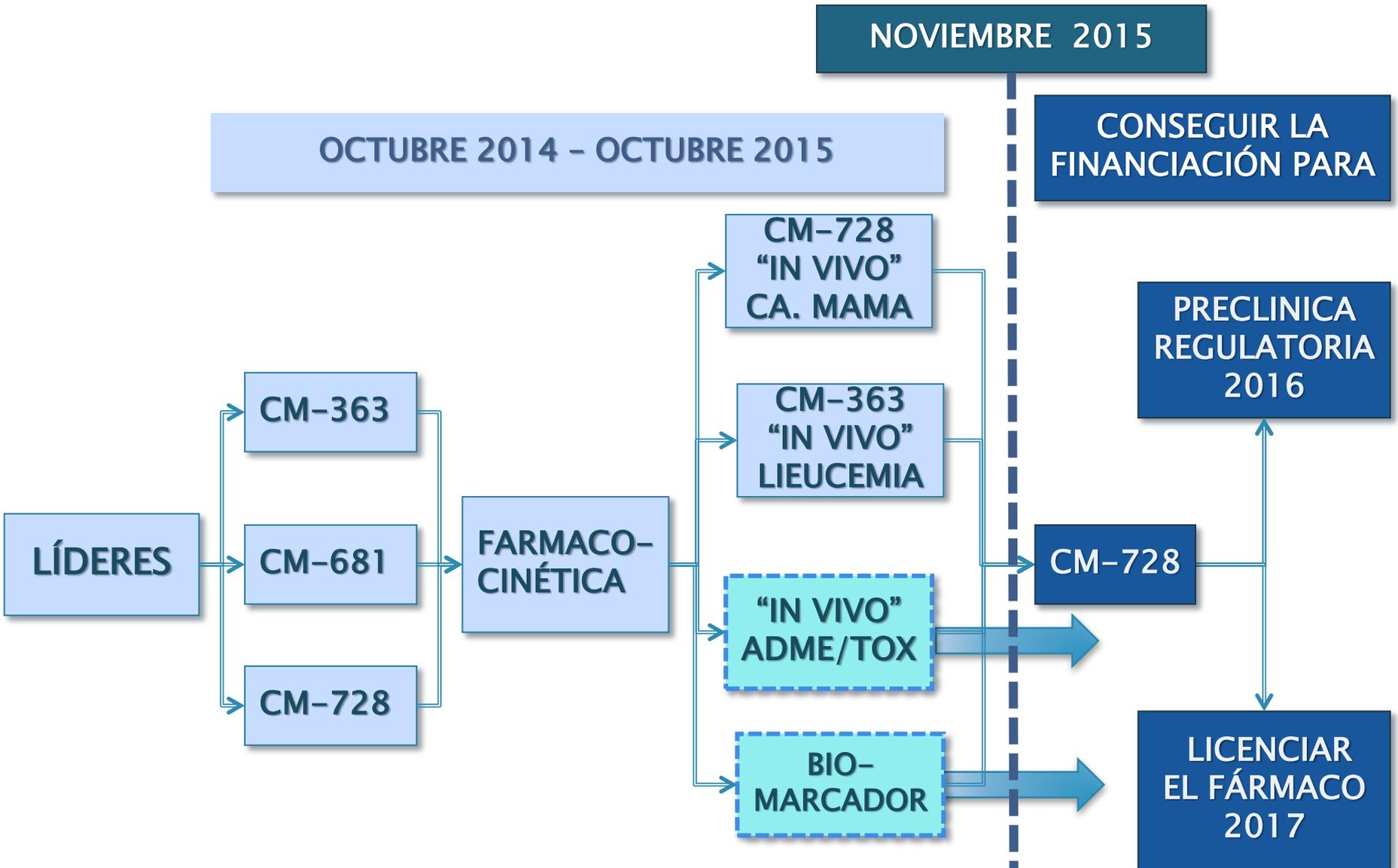
## CEAMED's STEMINIB Program Pipeline



**CM-363 & CM-728:**

**Listos para comenzar la preclínica regulatoria en 2016.**

# Oportunidades de partenariado



# Oportunidades de partenariado

*CEAMED prefiere socios permanentes en su accionariado.  
Eventualmente estudiará la posibilidad de “joint ventures”.*

**Inversión buscada:**

**1.500.000 €**

**(18% del capital de CEAMED)**

**Rentabilidad mínima 4X**

**Preclínica no  
regulatoria**

**Preclínica  
Regulatoria**

**2015**

**2016**

**2017**

**2026**

**Licenciar a las puertas del  
hospital ~ 10.000.000 €**

Sólo quienes sueñan  
tienen derecho a ver  
sus sueños hechos realidad

¡MUCHAS GRACIAS!

