

# CEAMED 2018

---



Sección I+D Nuevos Fármacos  
Centro Atlántico del Medicamento, S.A.

# CEAMED

---

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

# CEAMED 2018

---

## AGENDA:

1. Presentación de la empresa.
2. CEAMED Servicios
3. CEAMED I+D Nuevos Fármacos
  - Familia STATINIB
  - Familia STEMINIB
4. Futuros proyectos
5. ¿Por qué invertir ahora en CEAMED?

# CEAMED SA 2018

---

## Científicos y técnicos:

- 2 Doctores en Química Orgánica,
- 3 Doctores en Biología,
- 1 técnico FP2
- 1 auxiliar administrativa.
- Apoyo externo de Quatrium: Asesoría legal, laboral y contable.

## Socios comprometidos con el desarrollo de proyectos de la empresa.

## Patentes:

- Patentes publicadas: ES2365231; ES2338193; ES2326355; ES2352491
- Derechos de explotación de resultados reconocidos por la UE a favor de CEAMED: EP2690094; WO2014016314

# CEAMED SA 2018

## Colaboraciones:

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

# CEAMED SA 2018

## Colaboración estratégica con la Fundación del Instituto Canario de Investigación del Cáncer (FICIC):

- FICIC y CEAMED comparten espacios y equipos.
- FICIC y CEAMED coinciden en parte en sus estrategia científicas
- CEAMED externaliza parte de su actividad mediante convenios con universidades mediante convenios en los que FICIC desarrolla el contenido económico.
- En el Patronato de FICIC están representadas las universidades de Las Palmas de GC y de La Laguna.
- La FICIC es socio de CEAMED (8,5%).
- ULL y ULPGC son las beneficiarias de esta participación.

# CEAMED SA



## Sede:

Parque Científico y Tecnológico de Tenerife  
(Innovapark, Universidad de 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

## Fondos invertidos:

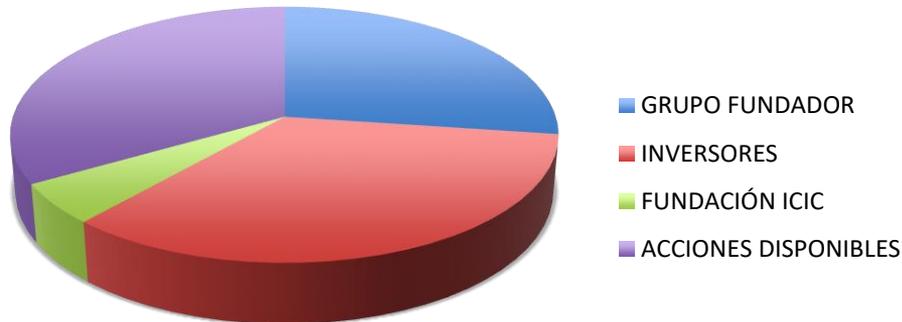
- 1,300.000 € de inversores privados
- 360.000 € crédito del CDTI
- 320.000 € en subvenciones de la ACIISI



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

# CEAMED SA

## ACCIONES



DISTRIBUCIÓN DEL CAPITAL	ACCIONES
GRUPO FUNDADOR	163
INVERSORES	206
FUNDACIÓN ICIC	31
<b>ACCIONES DISPONIBLES</b>	<b>200</b>

**El capital social suscrito de CEAMED SA está dividido 400 acciones.**

- La Junta General autorizó en 2018 la mayor ampliación de capital de su historia:
  - Creación de 200 nuevas acciones
  - Que elevarán a 600 el número total de acciones de CEAMED
- La última suscripción de acciones tuvo lugar en julio de 2016,
  - El precio de suscripción abonado por el último suscriptor en febrero de 2018 fue de 15.000 € por acción, incluyendo la prima de emisión.

# CEAMED Nuevos Fármacos

---

## Misión:

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

## Visión:

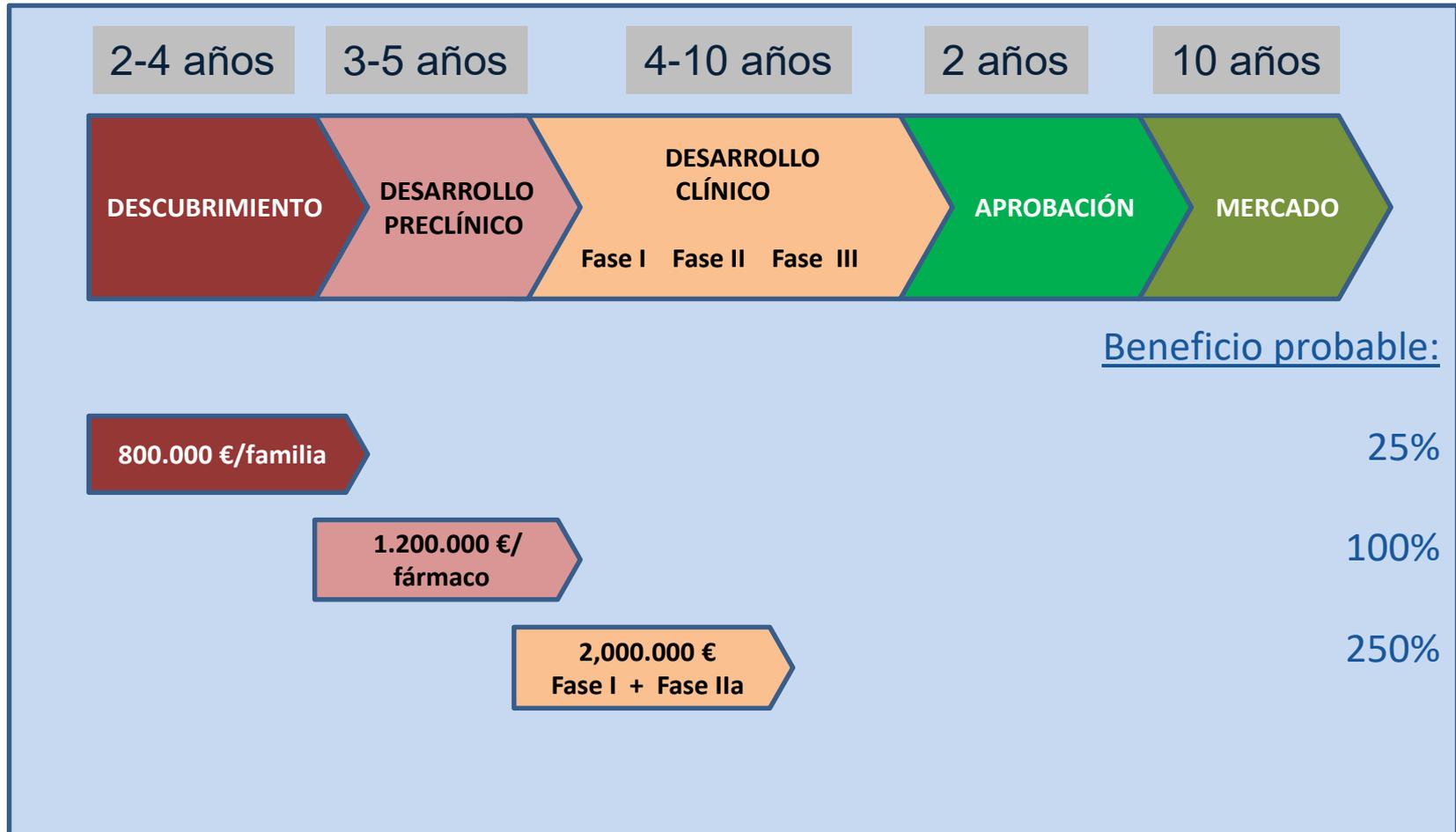
Obtención de fármacos antitumorales contra tumores huérfanos de tratamiento, basados o inspirados en productos naturales de la rica biodiversidad canaria destinados a la industria farmacéutica mundial.

## Objetivo:

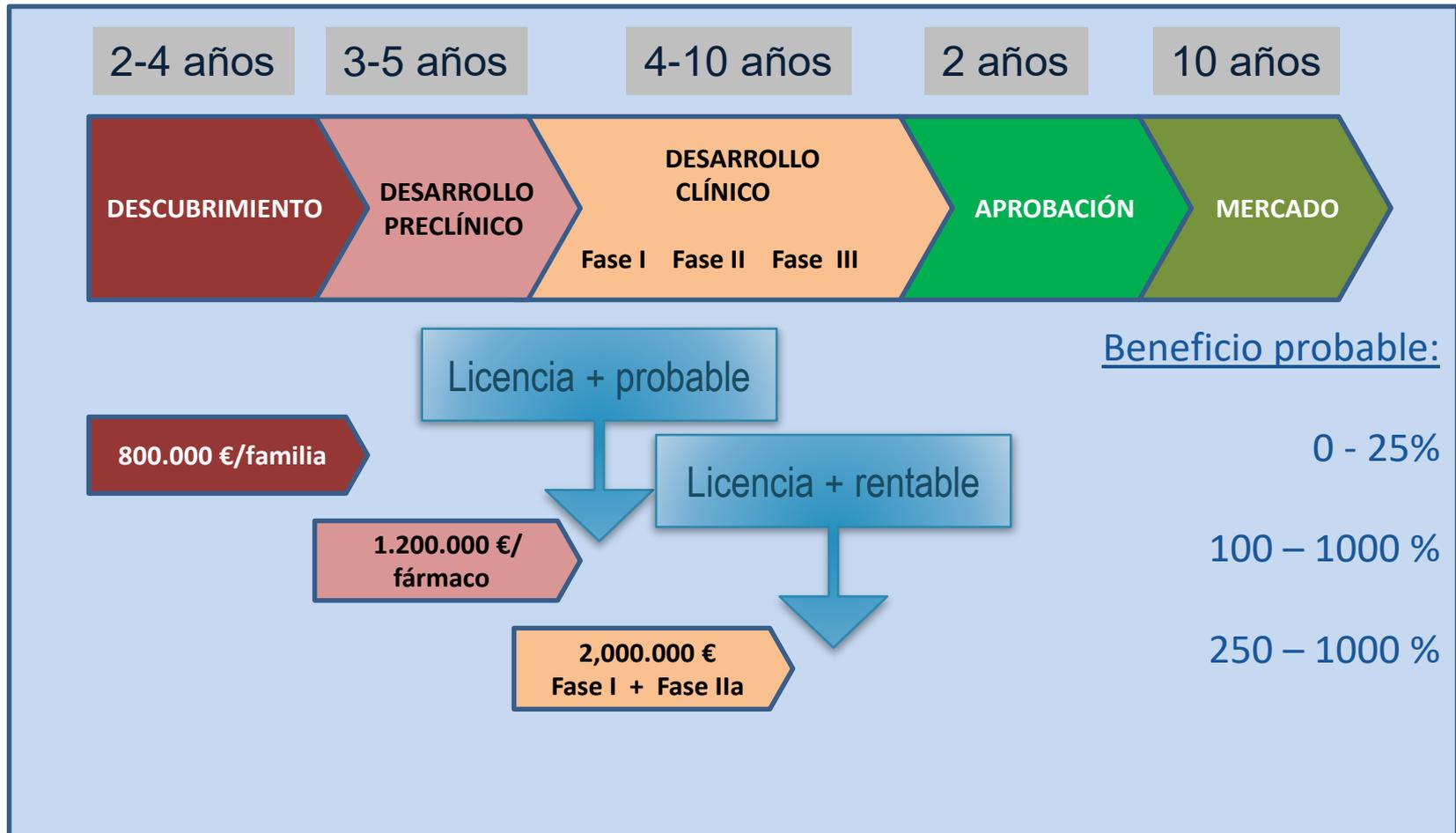
Iniciar en 2020 el primer ensayo clínico con un fármaco antitumoral original de CEAMED.



# FASES DE DESARROLLO DE UN FÁRMACO Y BENEFICIO POTENCIAL

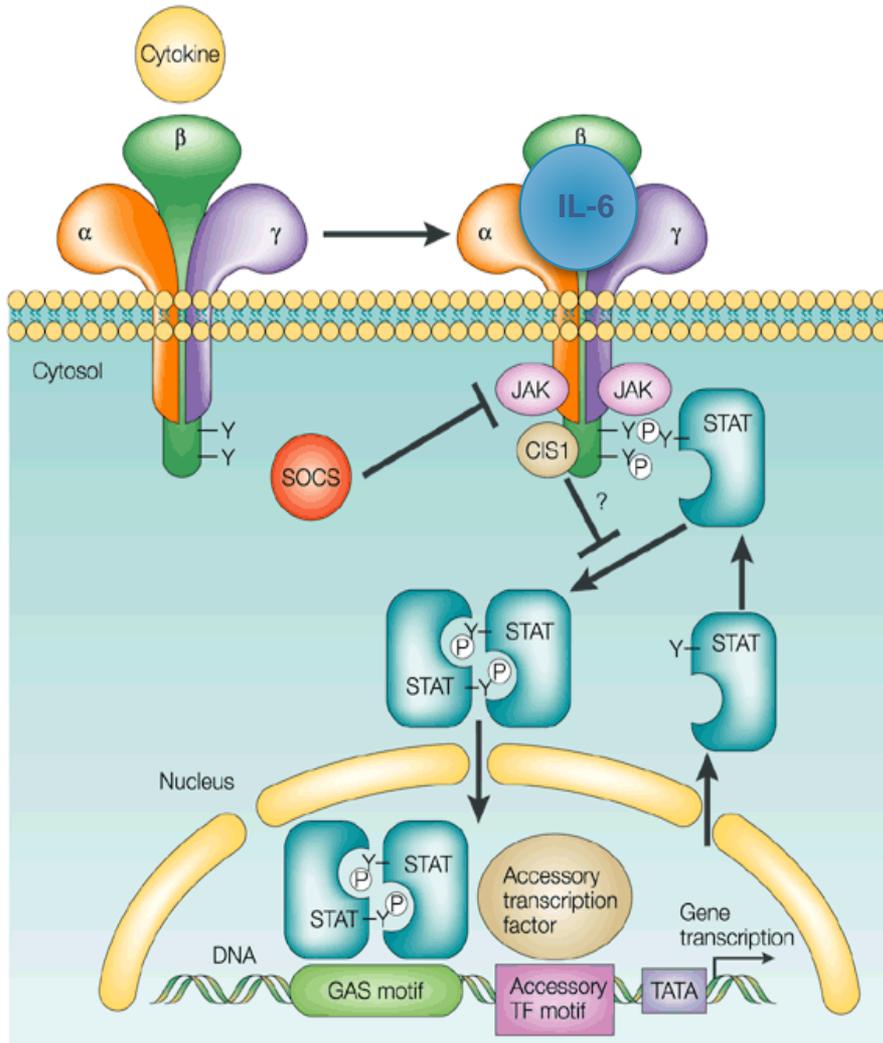


# FASES DE DESARROLLO DE UN FÁRMACO Y BENEFICIO POTENCIAL



# 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;
- Que participan en numerosas funciones fisiológicas (crecimiento, lactación, respuesta inmune, etc)

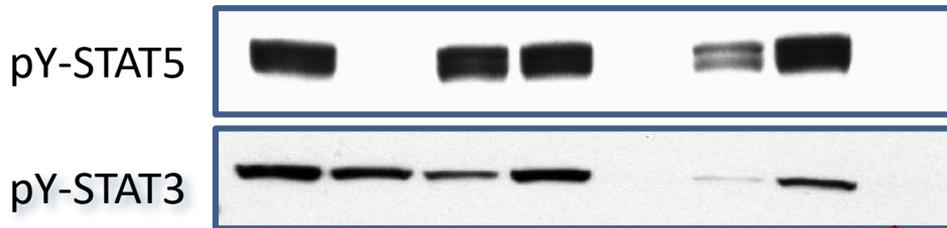
Los STATs son considerados como rutas señaladoras de escape en los tumores resistentes a quimioterapia:

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

# Familia STATINIB

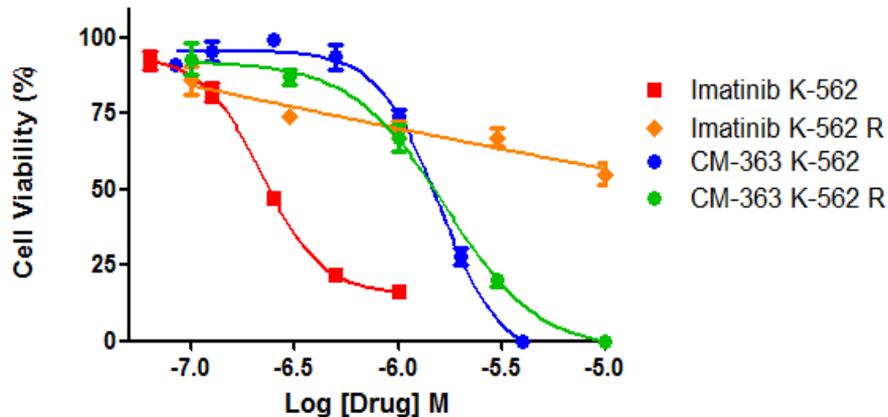
## Un inhibidor de STAT5 y de STAT3

HEL cell line (Eritroblast. Leuk)



Veh C+ 361 362 **363** 364 363 **366**

CM-363-like compounds



La familia STATINIB:

Líderes: CM-363 y CM-645

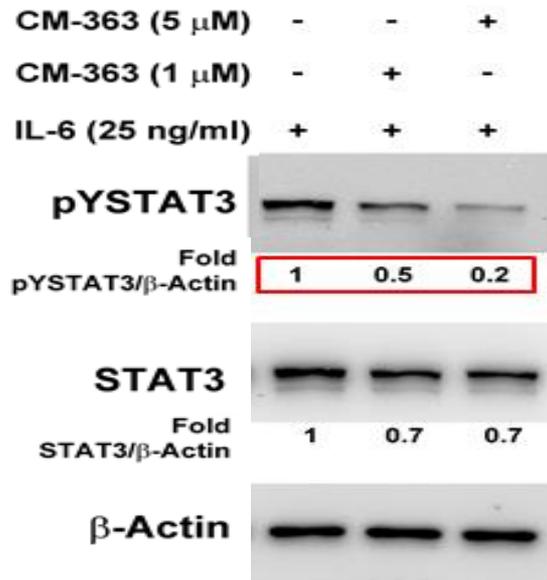
- Inicialmente identificados como inhibidores de la transcripción génica dependiente de STAT5.
- CM-363 inhibe tanto la fosforilación de STAT3 como la de STAT5 en células HEL
- CM-363 fue desarrollado para el tratamiento de leucemias mieloides crónicas dependientes de Bcr/Abl+ que también mantienen activado STAT5.

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

# Producto: CM-363

## Inhibidor de la activación de STAT5 y STAT3

### T47D ER+ Breast Cancer cell line



CM-363 inhibe la activación fisiológica de:

- **STAT3**, por citoquinas como IL-6 o GM-CSF.
- **STAT5**, por hormonas como EPO, GH.

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

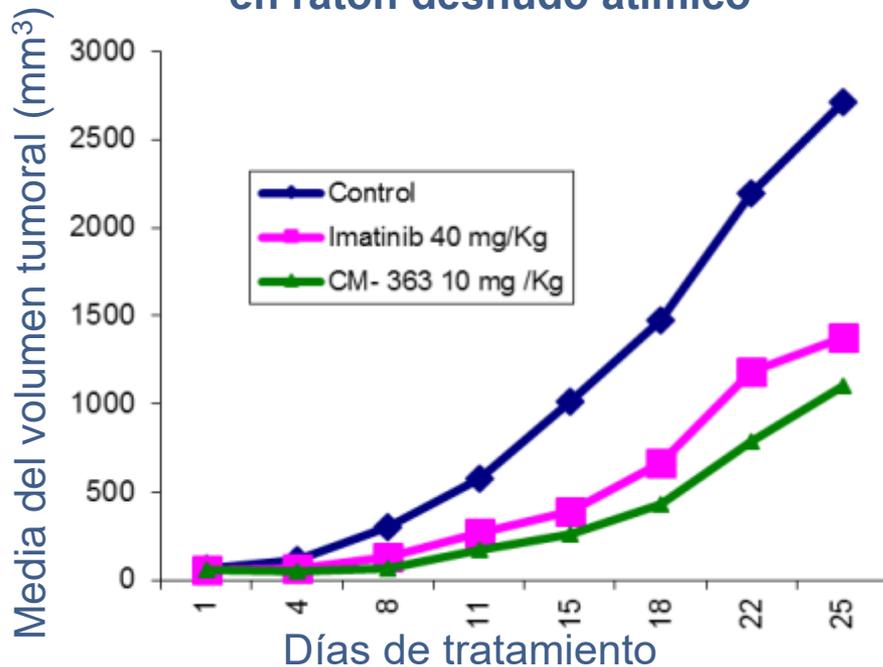
- Activación de STAT3 (T47D, mama ER+PR+) inducida por la citoquina IL-6.
- La activación constitutiva de STAT3 (MDA-MB-231, TNBC)

	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 es biodisponible por vía oral**

En tumores producidos por la línea celular de LMC K562 en ratones atímicos,

**CM-363 mostró ser tan efectivo sobre como lo fue el tratamiento de primera línea Imatinib.**

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

## **NOVEDAD EN LA FAMILIA STATINIB:**

- CM-645 es un derivado de CM-363 más soluble y el doble de activo (IC<sub>50</sub> 0,5  $\mu$ M para K562R).

# Propiedad intelectual

## Familia STATINIB

---

- La familia STATINIB (CM-363 / CM-645) ha sido descrita 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

- Paralelamente CEAMED ha desarrollado la galénica de uso oral con compuestos más solubles y con mejor farmacocinética.
- Muy probablemente CM-670 (derivado de CM-363) será compuesto idóneo para entrar en preclínica regulatoria, que será diseñada para Leucemia Mieloide Crónica resistente a inhibidores de tirosinquinasa.

CEAMED ha obtenido de la Agencia Europea de Patentes los derechos de explotación de la familia STATINIB, validada para cada cada país europeo y para Turquía (40% del mercado mundial).

# ¿DÓNDE ESTAMOS CON EL CM-363?



# Familia STEMINIB:

## Cáncer de mama triple negativo

---

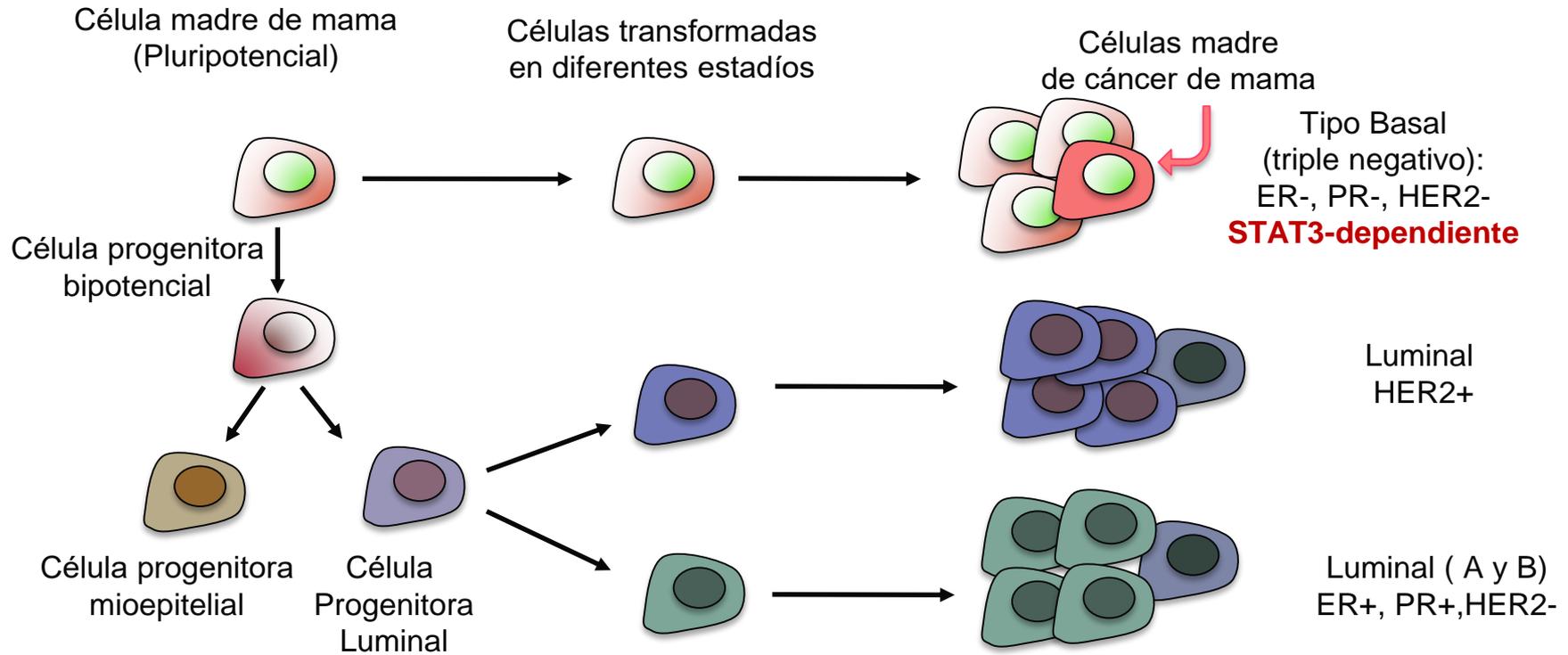
Los cánceres de mama triple negativos (TNBC) son aquellos que no expresan Receptores de estrógenos (ER), ni de progesterona (PR), ni el oncogén HER2.

- Representan el 15-20% de los cánceres de mama.
- Las mujeres con TNBC tienen una tasa mayor de mortalidad (42.2% vs 28.0% las no-TNBC).
- Los TNBC son mayoritariamente resistentes a los tratamientos usados para otros tipo de cánceres de mama

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

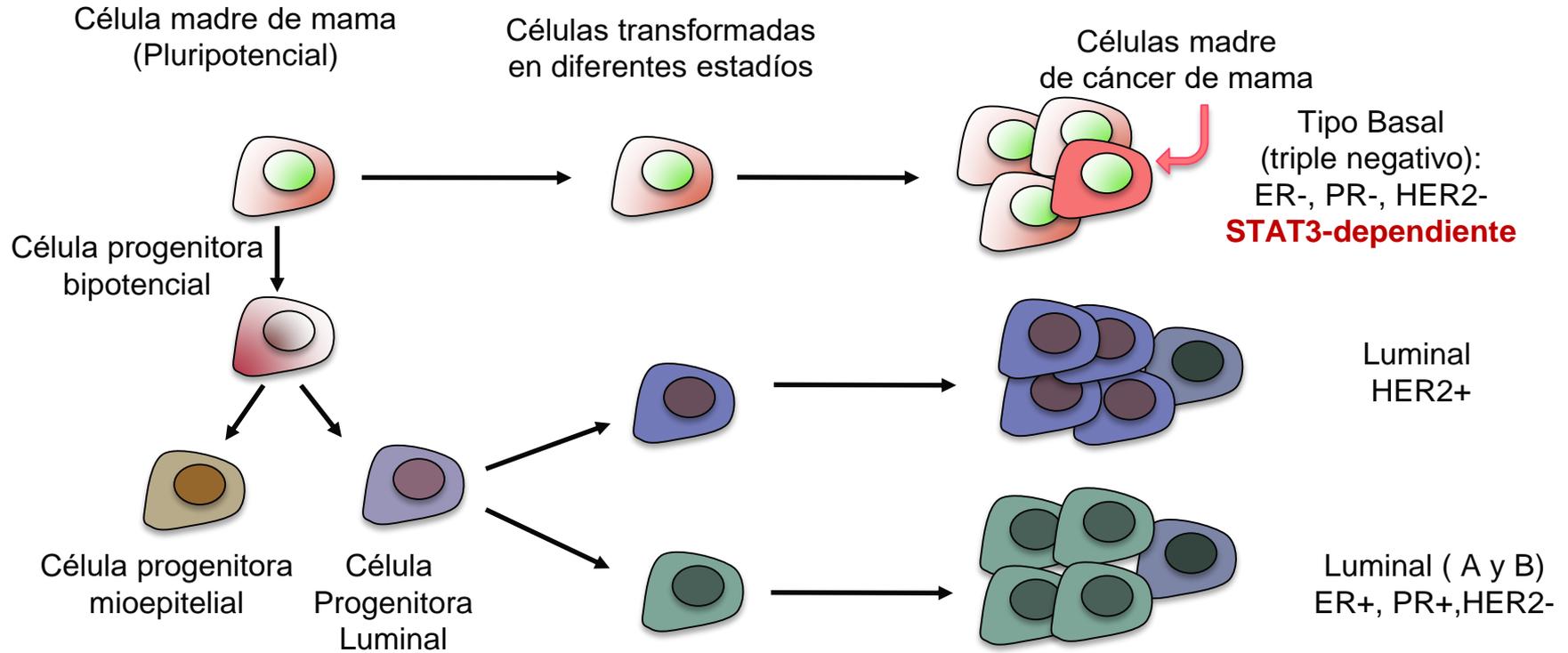
140.000.000 pacientes en todo el mundo aguardan terapias efectivas

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



*Los cánceres de mama se desarrollan a partir mutaciones acumuladas a lo largo de la vida que afectan a células pluripotenciales en diferente grado de diferenciación en la mama adulta. Los de tipo basal son los más indiferenciados.*

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



*Los inhibidores de CEAMED son agentes potencialmente útiles 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 de cáncer** (CD44+, CD24-, “stem”) que:
  - son las más difíciles de erradicar, y
  - 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 compuestos de CEAMED, 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 sobre-expresados en muchos tumores sólidos con fenotipo STEM.

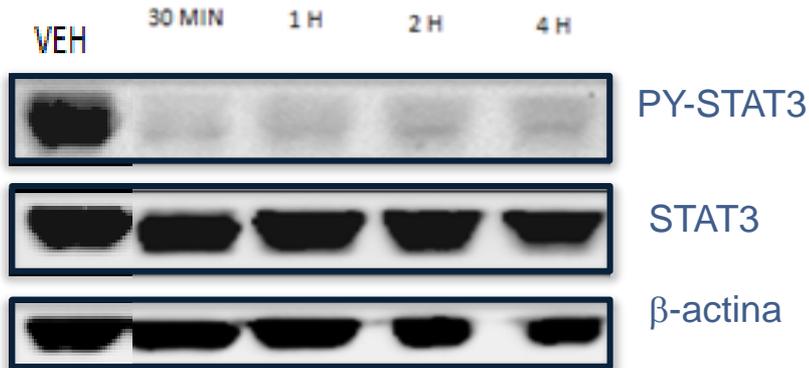
## *El Programa STEMINIB de CEAMED:*

*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.*

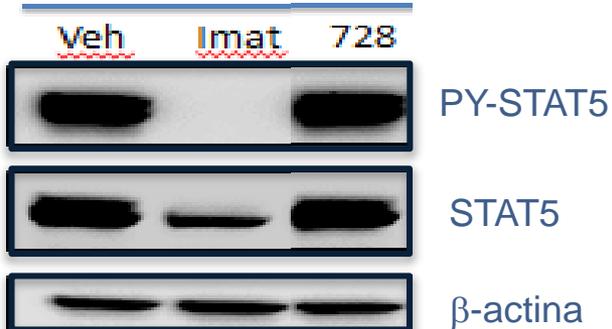
# STEMINIB: Un inhibidor de la activación de STAT3

## MDA-MB-231 (TNBC)

### CM-728 @ 1 $\mu$ M



## K562 (CML)



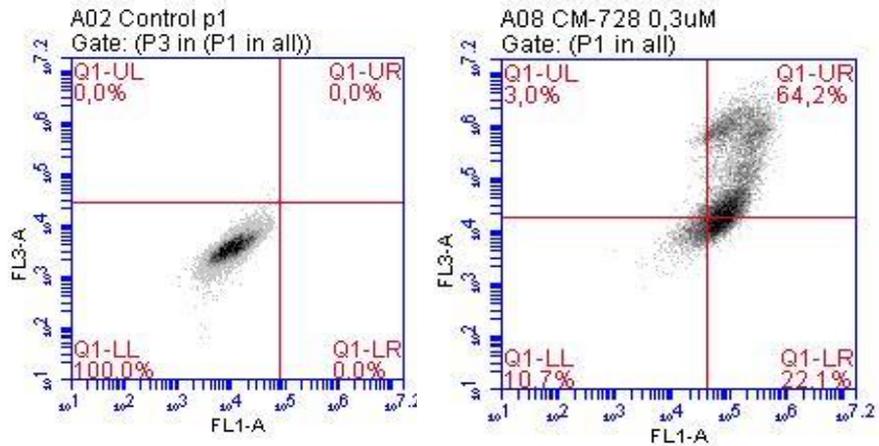
Centenares de modificaciones estructurales de CM-363 han dado lugar a una nueva familia de compuestos totalmente diferente, **STEMINIB** más potentes y selectivos.

### El líder provisional, CM-728 causa:

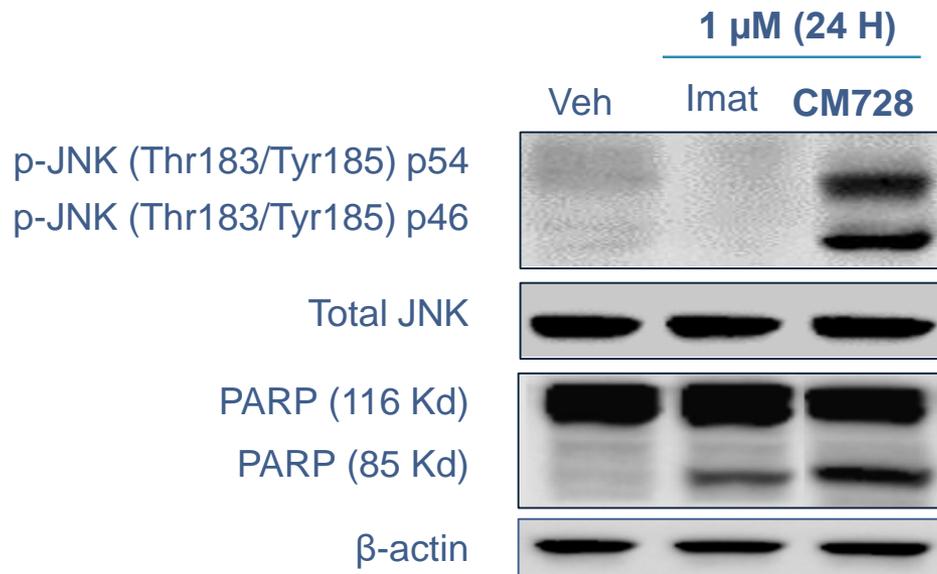
Una rápida desactivación de STAT3 activado constitutivamente en la línea celular TNBC MDA-MB-231.

- 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

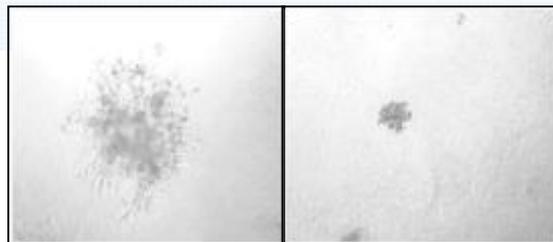
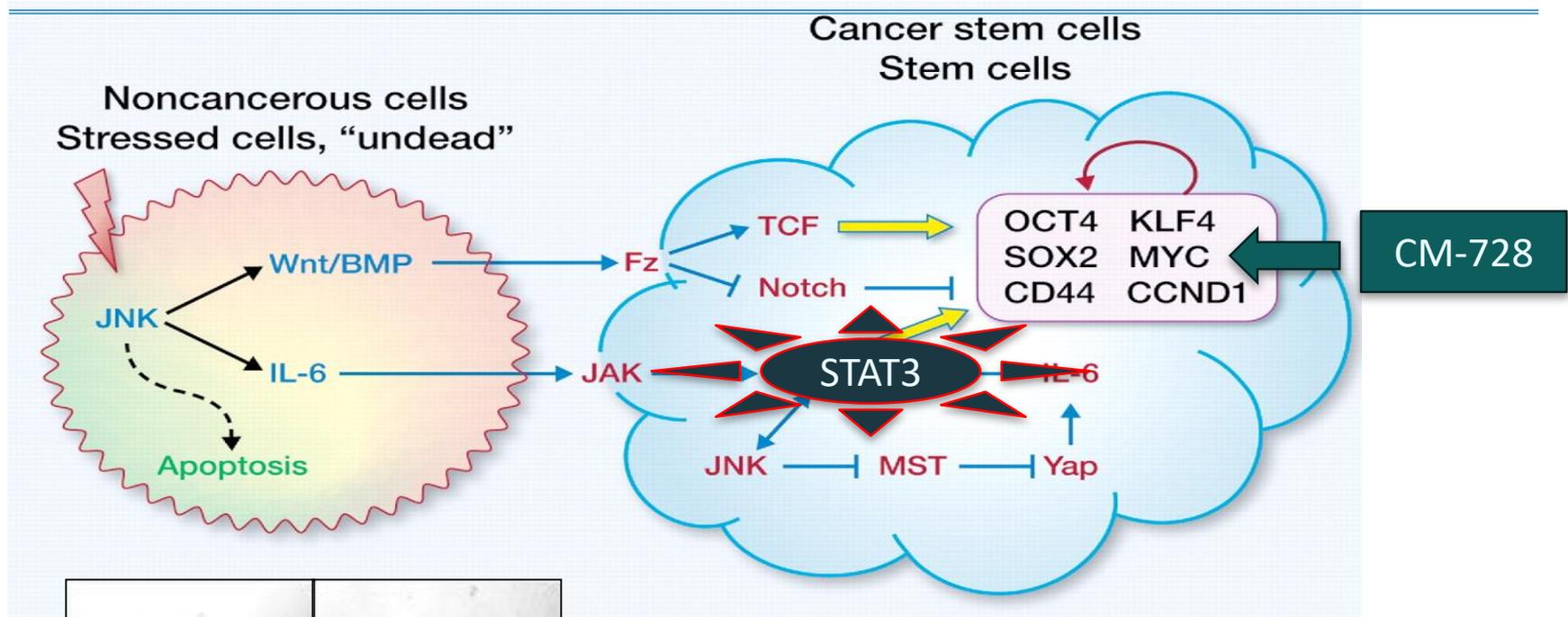


CM-728 a 0,3  $\mu$ M induce un 65% apoptosis en células MDA-MB-231 en 24 h.



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

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

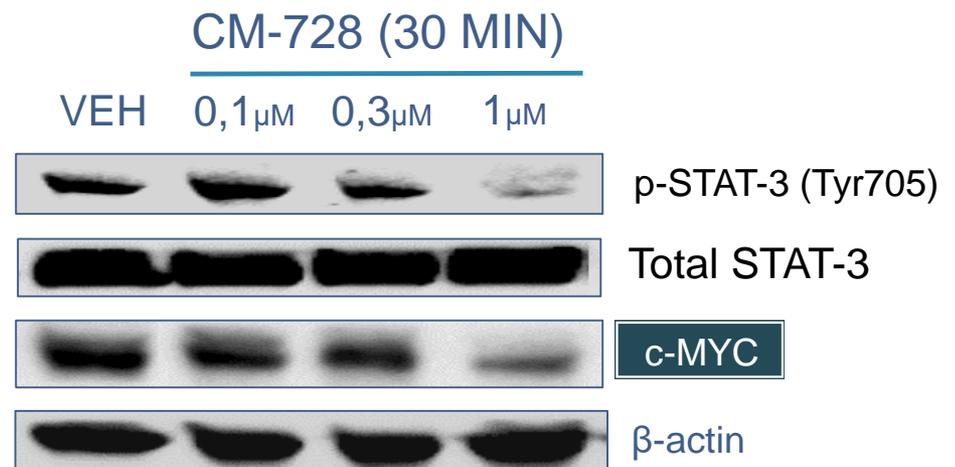


Vehicle

CM-728

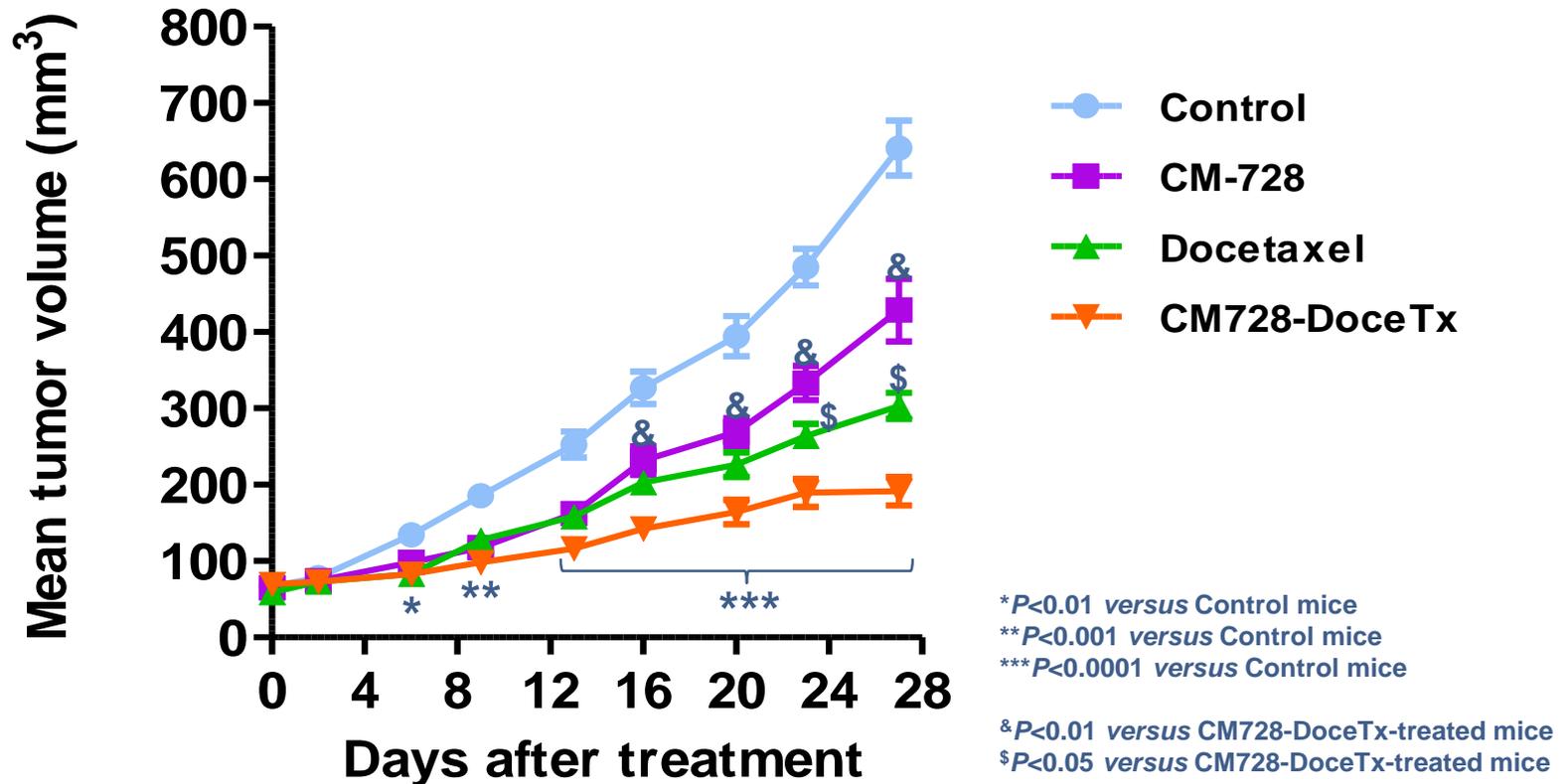
## ENSAYO DE FORMACIÓN DE MICROSFERAS PARA FENOTIPO STEM

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



# Prueba de concepto

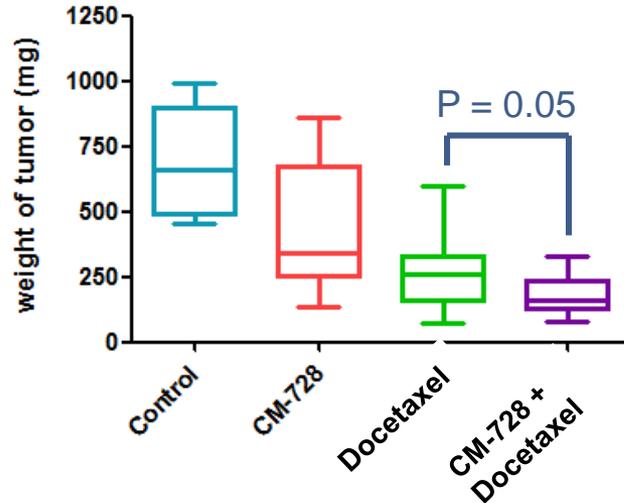
## Modelo de xenotrasplante: Un clon de MDA-MB-231



*El compuesto CM-728, inhibidor de la activación de STAT3, disminuye significativamente el crecimiento de un clon de la línea celular TNBC, MDA-MB231 crecida en ratones inmunodeficientes, y tiene un efecto sinérgico con el docetaxel, tratamiento inespecífico actual de los tumores TNBC*

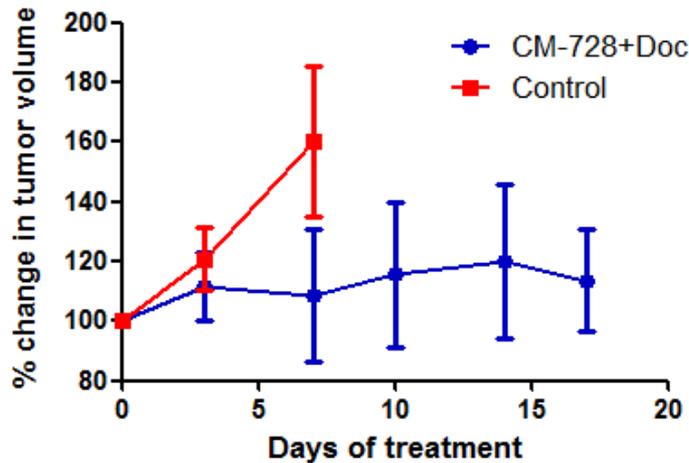
# Prueba de concepto

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



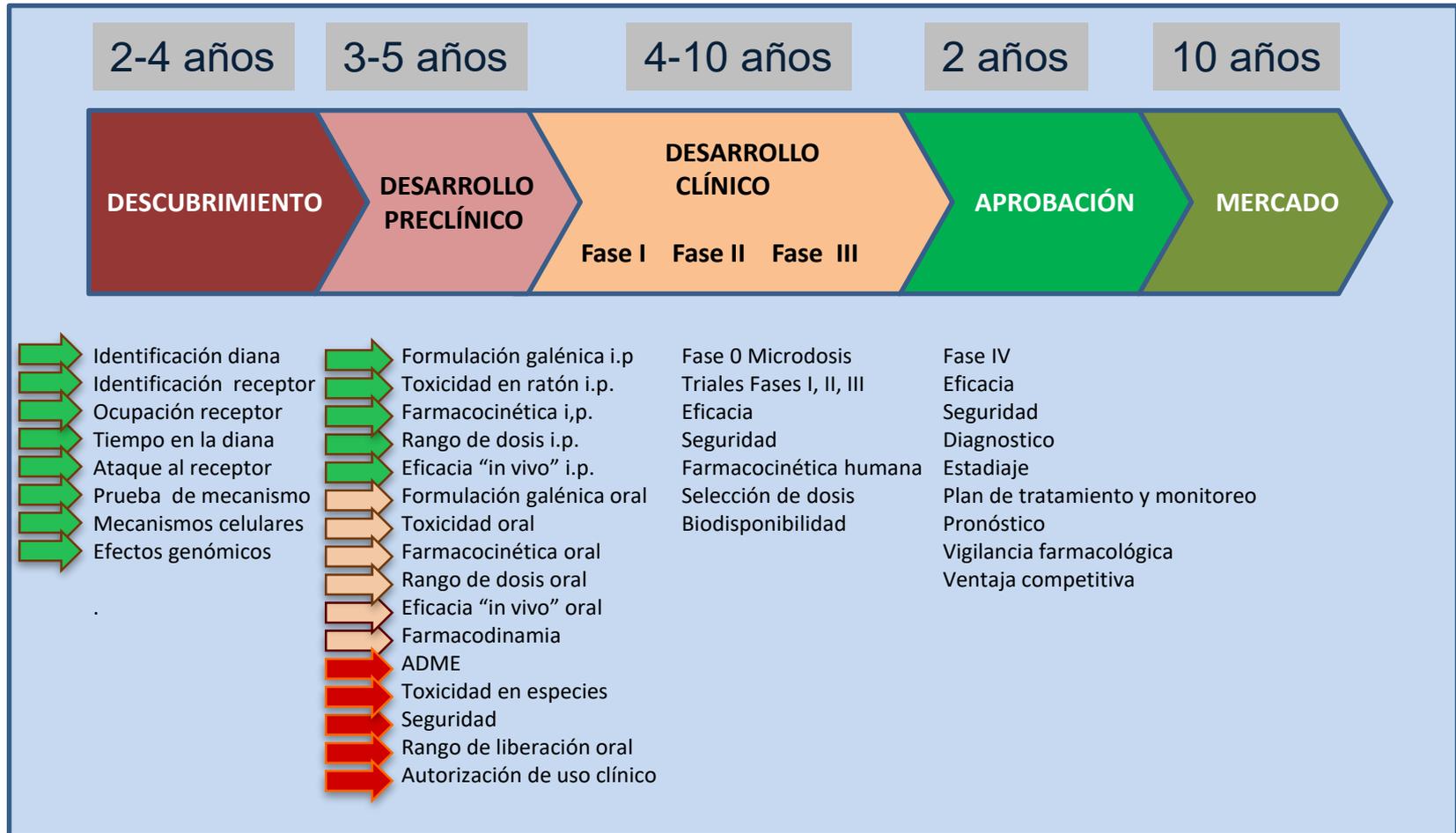
CM-728 + Docetaxel  
en terapia combinada

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 de tamaño entre 350-450 mm<sup>3</sup>

# ¿DÓNDE ESTAMOS CON EL CM-728?



# Familia STEMINIB

---

La familia del CM-728 será descrita en una patente, que ya está en progreso:

CEAMED dispone del INFORME PREVIO DE PATENTABILIDAD POSITIVO realizado por la empresa HOFFMAN.

- Los compuestos de la familia CM-728 están en proceso de mejoras tendentes a mejorar su galénica o su farmacocinética. Probablemente CM-728 no sea el elegido finalmente, pues tenemos compuestos más solubles y con mejor farmacocinética.
- CEAMED ya ha llevado a cabo un estudio de las relaciones estructura / actividad con los potenciales líderes de la familia STEMINIB y está en disposición de generar compuestos que mantienen la actividad con cambios sustanciales de la estructura.

# 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 STAT3

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 considerada valida 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 SEIS KINASAS (al menos) capaces de activar STAT3. Por ahora sabemos que dos de las principales, JAK2 y SRC no son afectadas aparentemente por CM-728 en el proceso de inactivación de STAT3.
- 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 CM-728 se administra mediante suspensión oral.

# 4.- CEAMED Próximos proyectos

---

## 4.1: Expectativas de nuevos desarrollos

Resultados del National Cancer Institute con 13 compuestos de CEAMED sobre 60 líneas celulares

## 4.2: Biomarcador

Un biomarcador permite seleccionar pacientes que responderán a los fármacos, y es un ensayo basado en la detección de una diana terapéutica presente en el tumor

## 4.3: Proyecto Resistinib

Obtención de fármacos antitumorales contra la quinasa PIM-1, la más activa en cánceres resistentes a tratamientos, tanto inespecíficos como específicos.

## 4.1 RESULTADOS DEL 60-NCI PANEL

---

The National Cancer Institute ofrece un servicio de cribado que analiza la citotoxicidad de compuestos que consideren de interés, basado en el criterio de originalidad de la estructura química del compuesto.

- En la primera aproximación, analizan el efecto de una sola concentración 10 $\mu$ M del compuesto sobre el panel de 60 líneas celulares, representativas de las principales localizaciones tumorales en el ser humano:
  - Leucemia (6 líneas celulares)
  - Cáncer de colon (6 líneas celulares)
  - Cáncer de pulmón (9 líneas celulares)
  - Cáncer de Ovario (7 líneas celulares)
  - Cáncer del Sistema Nervioso Central (CNS, 6 líneas celulares)
  - Cáncer Renal (6 líneas celulares)
  - Melanoma (8 líneas celulares)
  - Cáncer de mama (6 líneas celulares)
  - Cáncer de próstata (2 líneas)
- Los compuestos que proporcionan buenos resultados en el primer cribado pasan a un segundo ensayo.

# 60-NCI PANEL

---

- En el segundo ensayo, el NCI analiza el efecto citotóxico de los compuestos seleccionados utilizando cinco concentraciones crecientes:
  - 0,001  $\mu\text{M}$  ( $10^{-9}$  M)
  - 0,01  $\mu\text{M}$  ( $10^{-8}$  M)
  - 0,1  $\mu\text{M}$  ( $10^{-7}$  M)
  - 1  $\mu\text{M}$  ( $10^{-6}$  M)
  - 10  $\mu\text{M}$  ( $10^{-5}$  M)
- El ensayo se lleva a cabo sobre el mismo panel de 60 líneas celulares, con el método SRM (Sulpho-Rhodamine Method), que proporciona datos de tres variables relevantes para cada combinación de compuesto / Línea celular.
  - GI50: Representa la concentración que inhibe el 50% del crecimiento frente a control.
  - TGI: Concentración que inhibe el 100% del crecimiento.
  - LD50: Concentración que mata el 50% de las células en cultivo.
- Los compuestos que produzcan buenos resultados pasan a la siguiente ronda, que supone la repetición por segunda vez del ensayo a cinco concentraciones de compuesto.

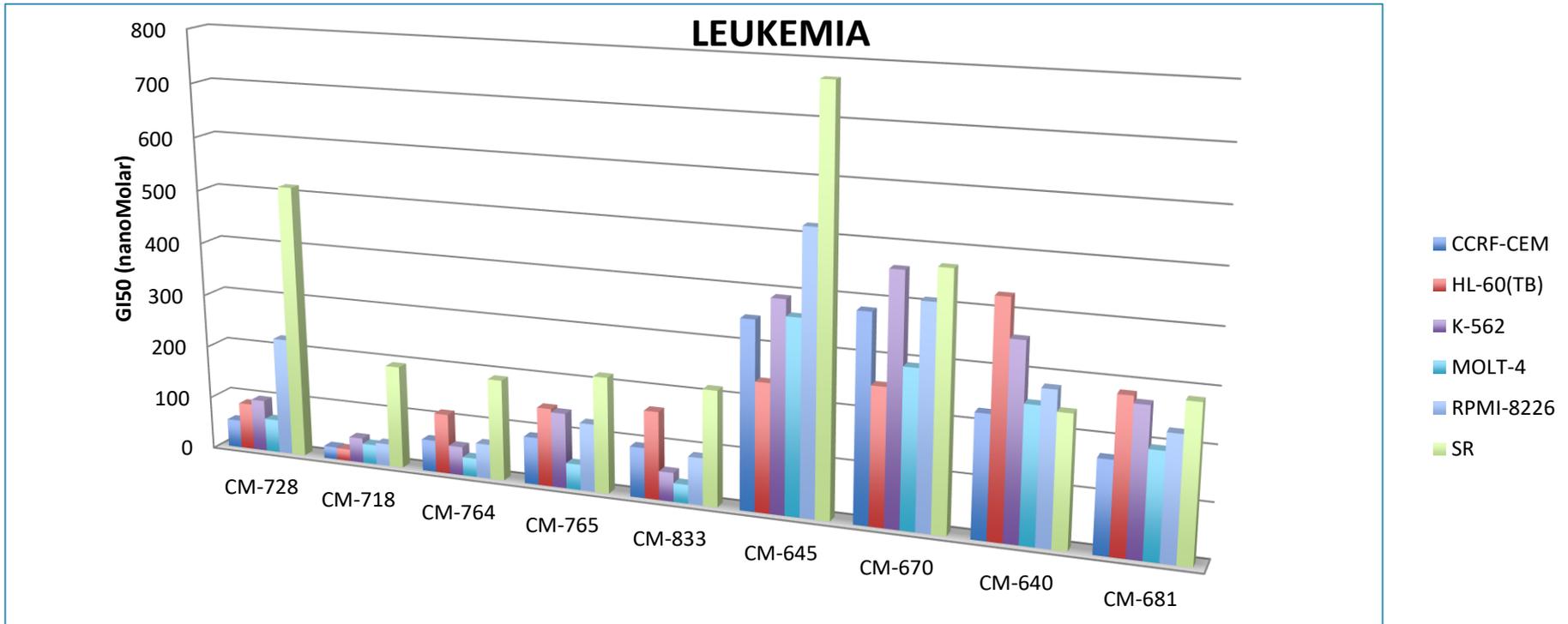
# 60-NCI PANEL RESULTS

---

CEAMED solicitó, y obtuvo respuesta positiva, la posibilidad de analizar 13 de sus compuestos en cuatro tandas sucesivas, utilizando el 60-NCI Panel Service:

- Tres STATINIB (Fused Quinones, abreviadas FQ, protegidas por patente UE):
  - CM-363, CM-645 y CM-670
- Tres Maleimides:
  - CM-640, CM-664, CM-681
- Siete STEMINIB (Non-Quiral Fused Quinones, Abreviadas NQFQ):
  - CM-718, CM-728, CM-731,
  - CM-759, CM-764, CM-765, CM-833
- **Las diapositivas siguientes muestran un análisis de los resultados obtenidos en el NCI entre febrero de 2015 y septiembre de 2016.**
  - **Sólo se muestran resultados de GI50, la variable más informativa.**

# RESULTADOS EN LEUCEMIA

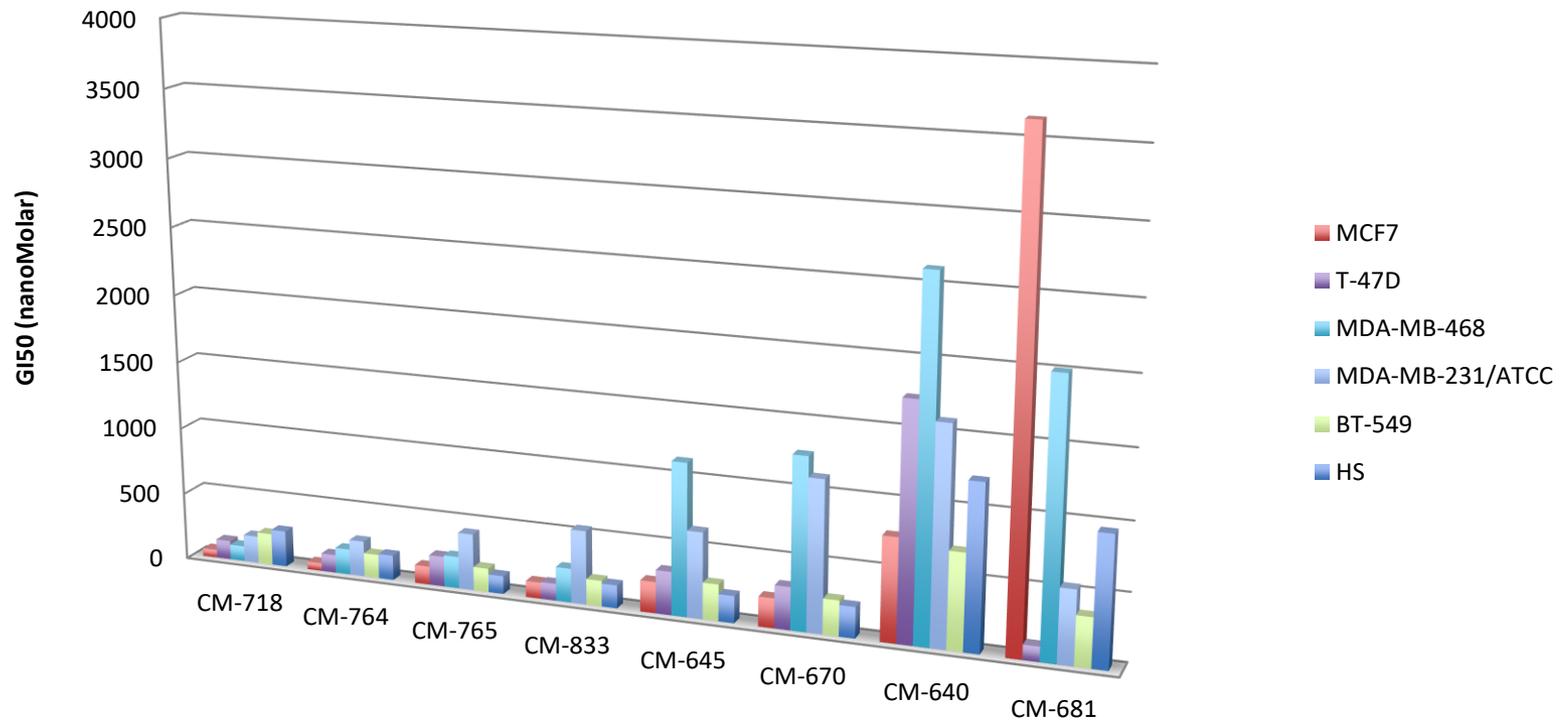


Los compuestos NQFQ se mostraron muy activos en líneas celulares de Leucemia, con GI50 < 100 nM en la mayoría de los casos.

Los FQ y Maleimidias también se mostraron muy activos, con GI50 < 500 nM en la mayoría de los casos.

Estos resultados se suman a la evidencia previa obtenida en el Lab de CEAMED de que ya se dispone de compuestos lo suficientemente activos como para culminar con éxito el Proyecto STATINIB, destinado a producir un fármaco para tratar Leucemias resistentes a los tratamientos disponibles actualmente.

# RESULTADOS EN CÁNCER DE MAMA (GI50 10<sup>-9</sup>M)



Cuatro de los siete compuestos NQFQ, y dos de los FQ proporcionaron los mejores resultados en cáncer de mama ( $GI_{50} \leq 0,5 \mu\text{M}$  y  $1 \mu\text{M}$  respectivamente).

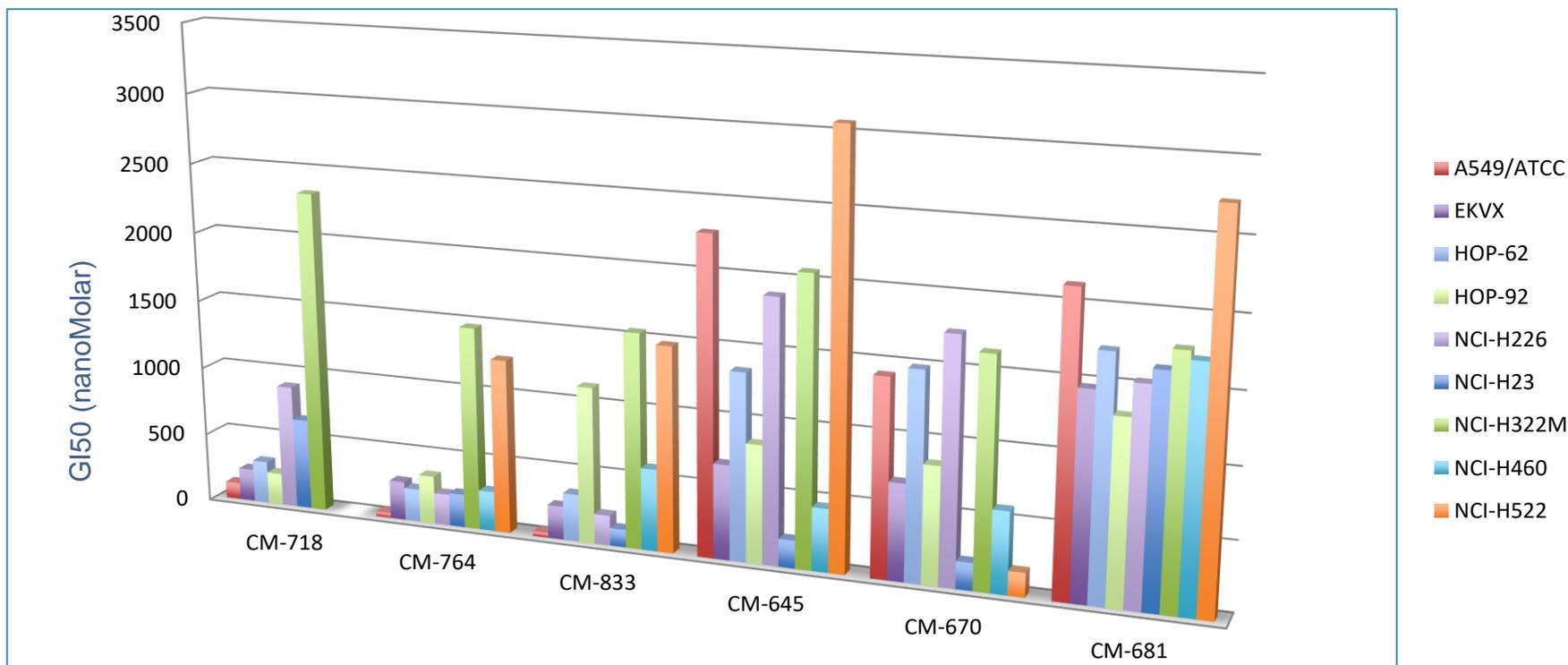
Las Maleimidias fueron optimizadas para Leucemias, y aún pueden ser mejoradas.

Los resultados del NCI en cáncer de mama reafirman la validez de dos proyectos de CEAMED:

- STEMINIB: un fármaco para el cáncer de mama triple negativo, el más agresivo, y
- LETROZINIB: un fármaco para tratar cáncer de mama ER+PR+ resistente a Letrozole.

# RESULTADOS EN CÁNCER DE PULMÓN (GI50 10<sup>-9</sup> M)

## LUNG CANCER



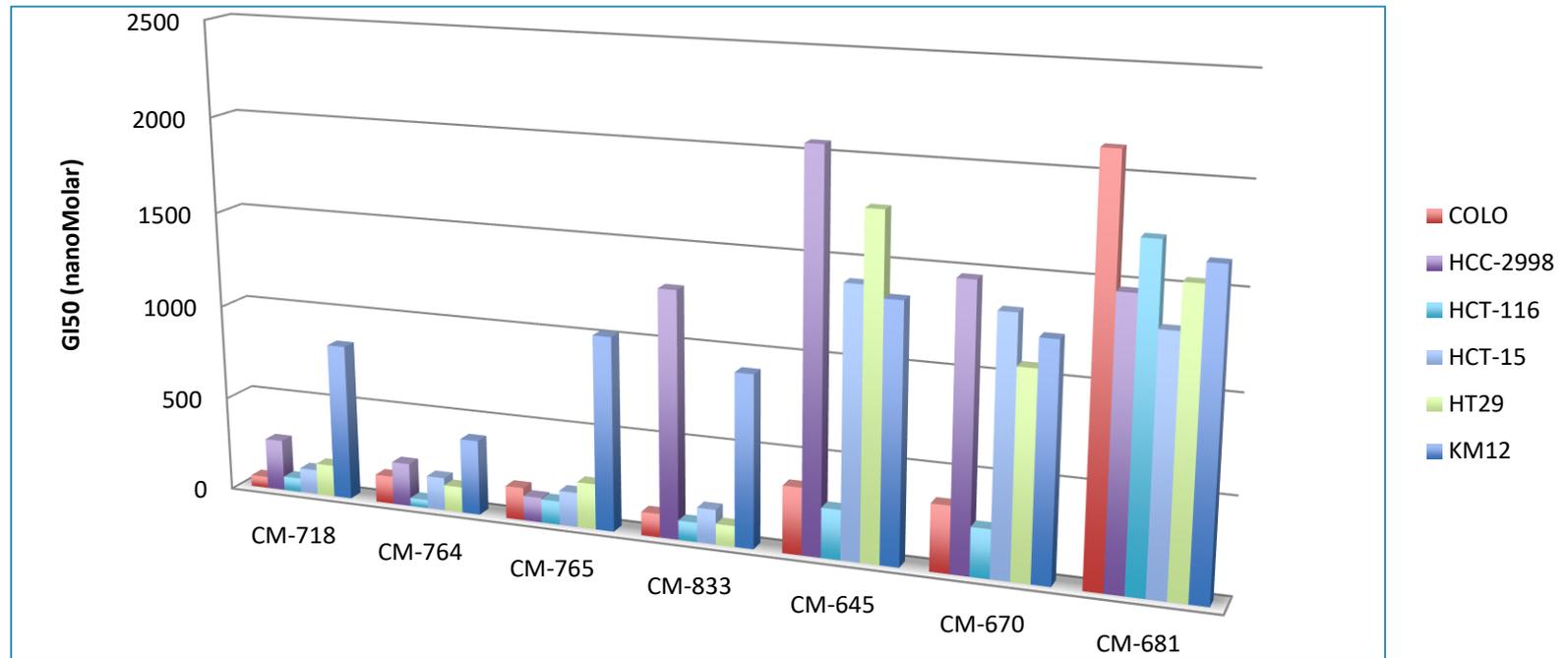
Los compuestos NQFQ mostraron los mejores resultados en cáncer de pulmón, con GI50 < 500 nM para seis líneas celulares. Los FQ y Maleimidas parecen algo menos potentes, pero ninguno de ellos ha sido optimizado para tumores sólidos.

Estos resultados proporcionan la evidencia de que CEAMED tiene bases sólidas para emprender un proyecto destinado a desarrollar un fármaco para el cáncer de pulmón.

La variabilidad de respuestas presagia que será necesario desarrollar un proyecto paralelo de Biomarcador de sensibilidad al fármaco.

# RESULTADOS EN CÁNCER DE COLON (GI50 10<sup>-9</sup> M)

## COLON CANCER

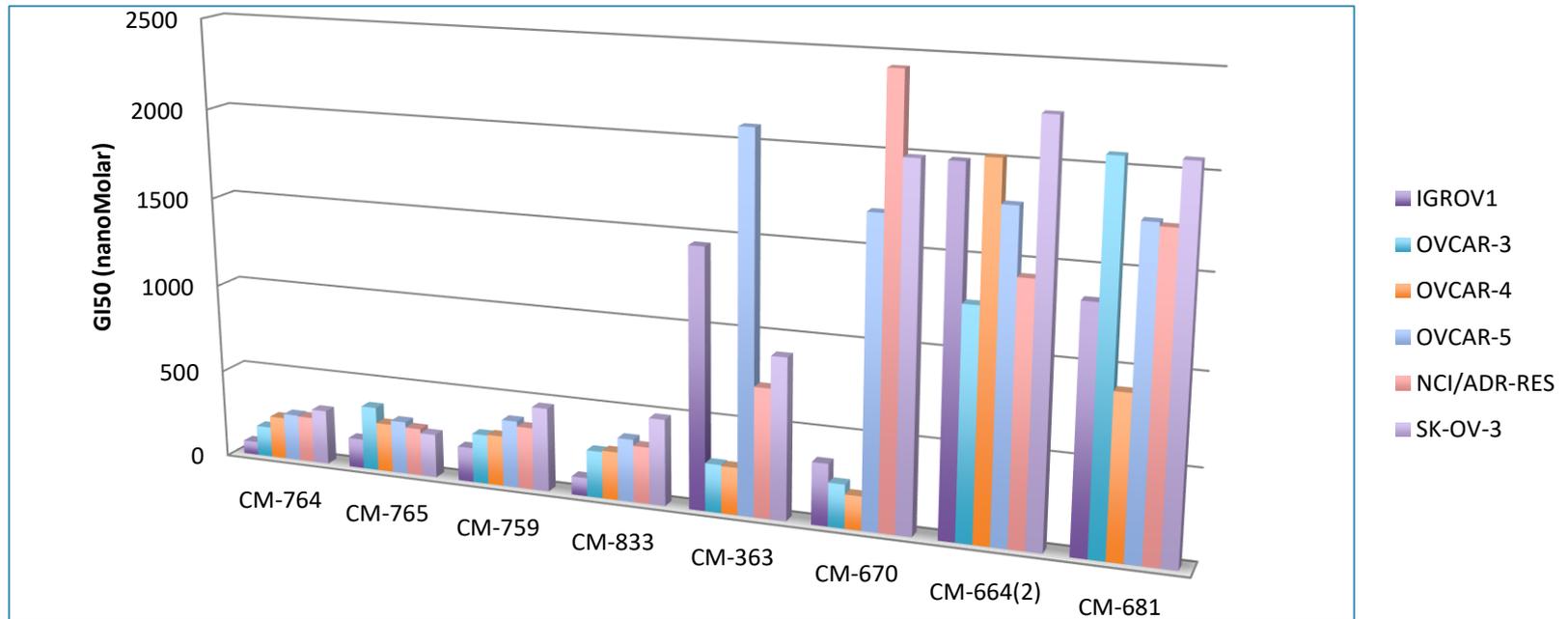


Los compuestos NQFQ mostraron los mejores resultados en cáncer de colon. Los FQ y Maleimidas también mostraron resultados interesantes con varios GI50 < 1,5µM.

En conjunto estos datos indican que CEAMED dispone de una sólida base para iniciar un proyecto de desarrollo de un fármaco para tratar el cáncer de colon.

# RESULTADOS EN CÁNCER DE OVARIO (GI50 10<sup>-9</sup> M)

## OVARIAN CANCER

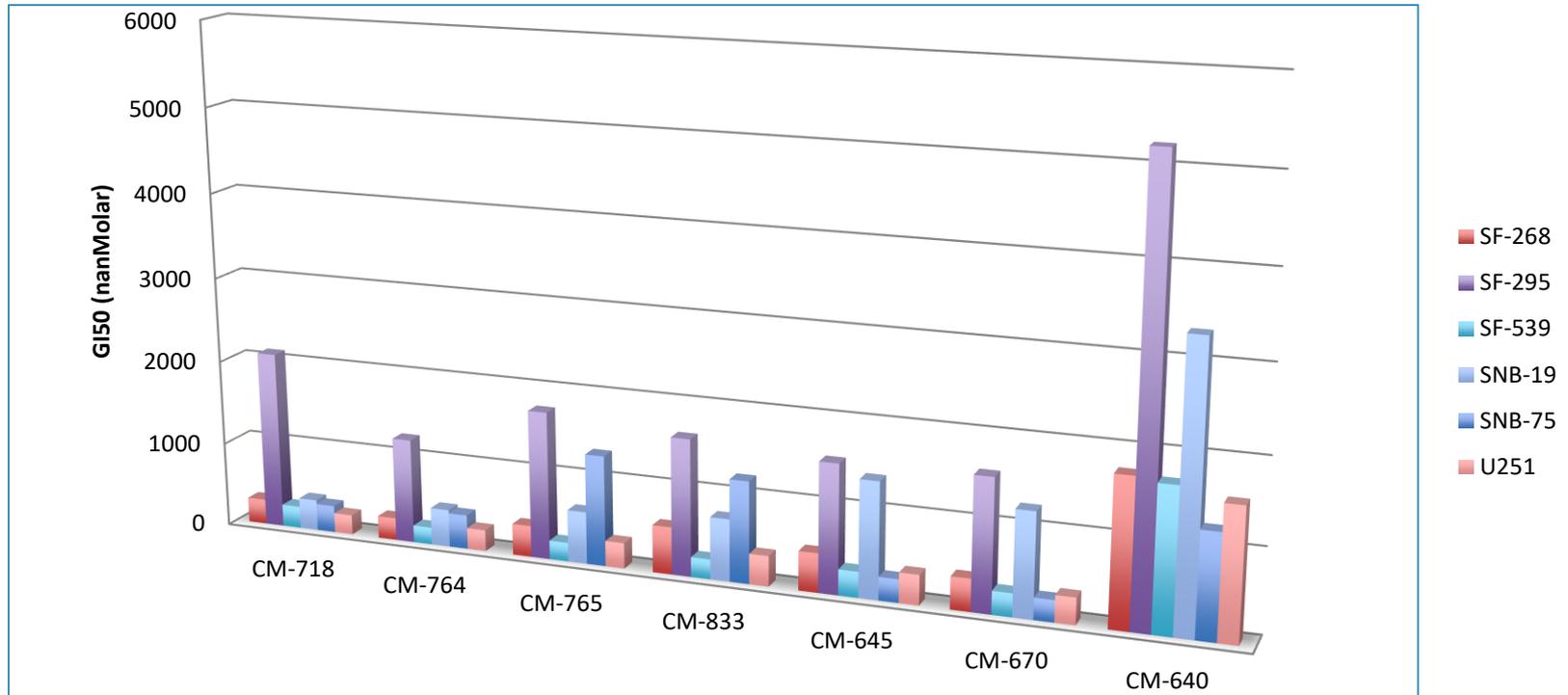


Los compuestos NQFQ han proporcionado excelentes resultados en cáncer de ovario. Los FQ y Maleimidias también mostraron resultados interesantes con varios GI50 < 1,5µM (muy potentes para este cáncer)

En conjunto estos datos indican que CEAMED dispone de una sólida base para iniciar un proyecto de desarrollo de un fármaco para tratar el cáncer de ovario.

# RESULTADOS EN CÁNCER DEL SISTEMA NERVIOSO (GI50 10<sup>-9</sup> M)

## CNS CANCER

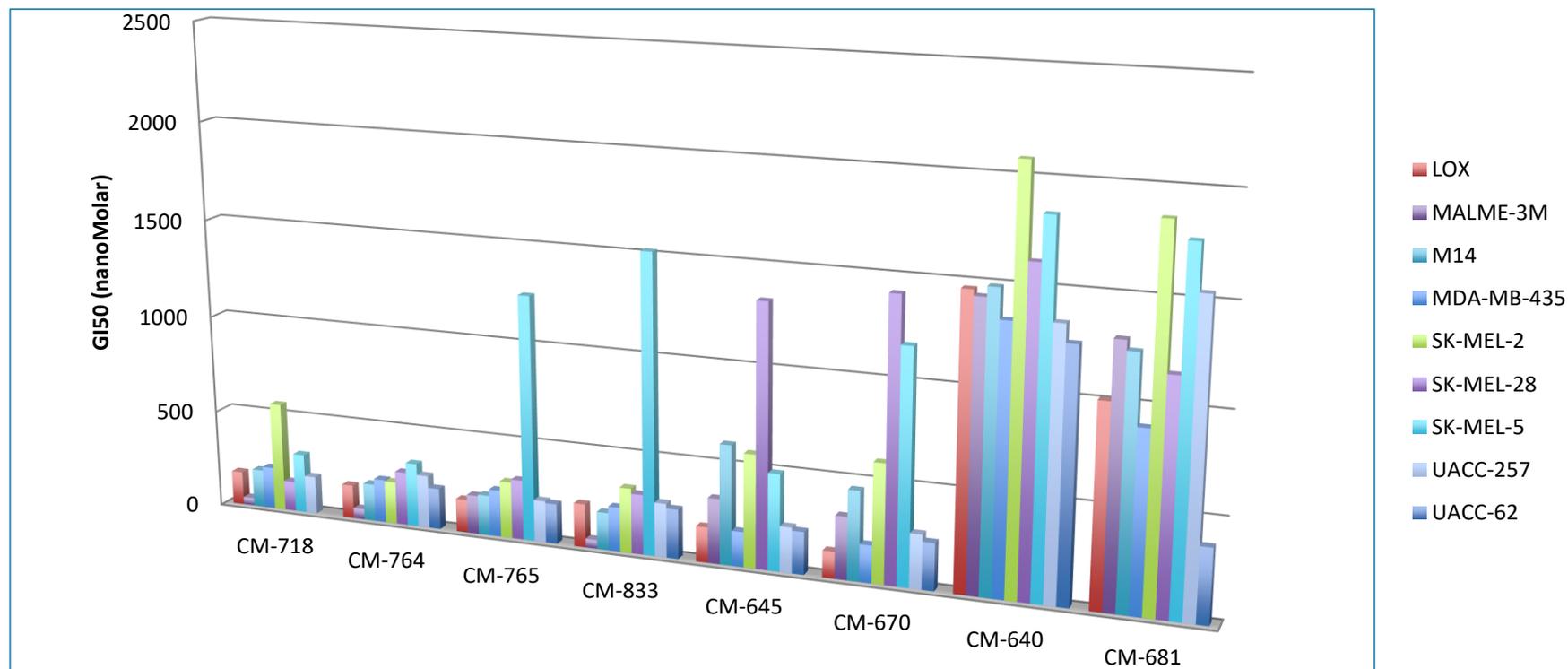


Los compuestos NQFQ y NQ mostraron mejores resultados en líneas celulares de cáncer del SNC. Las maleimidias no dieron tan buenos resultados, pero no han sido diseñadas para tumores sólidos.

Estos resultados proporcionan un buen punto de partida para el caso de que CEAMED decida iniciar un proyecto para el tratamiento del cáncer del sistema nervioso central.

# RESULTADOS EN MELANOMA (GI50 10<sup>-9</sup> M)

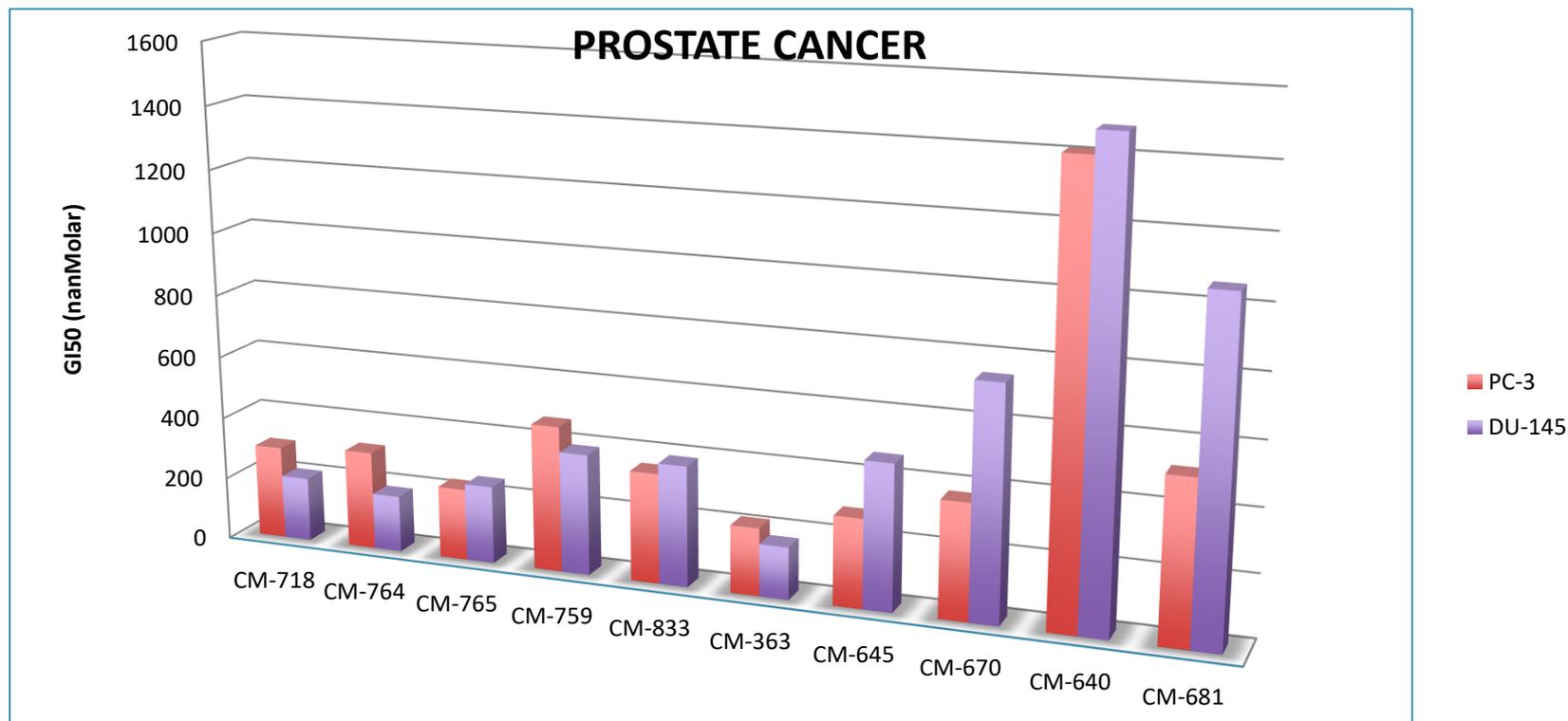
## MELANOMA



También en Melanoma los compuestos FQ y NQFQ mostraron los mejores resultados, Las Maleimidas mostraron resultados de GI59 entre 1 y 2  $\mu\text{M}$ , lo que está muy bien para Melanoma.

Estos resultados muestran que CEAMED dispone de una buena base para iniciar un proyecto destinado a desarrollar un fármaco para el tratamiento del Melanoma.

# RESULTADOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA (GI50 10<sup>-9</sup> M)



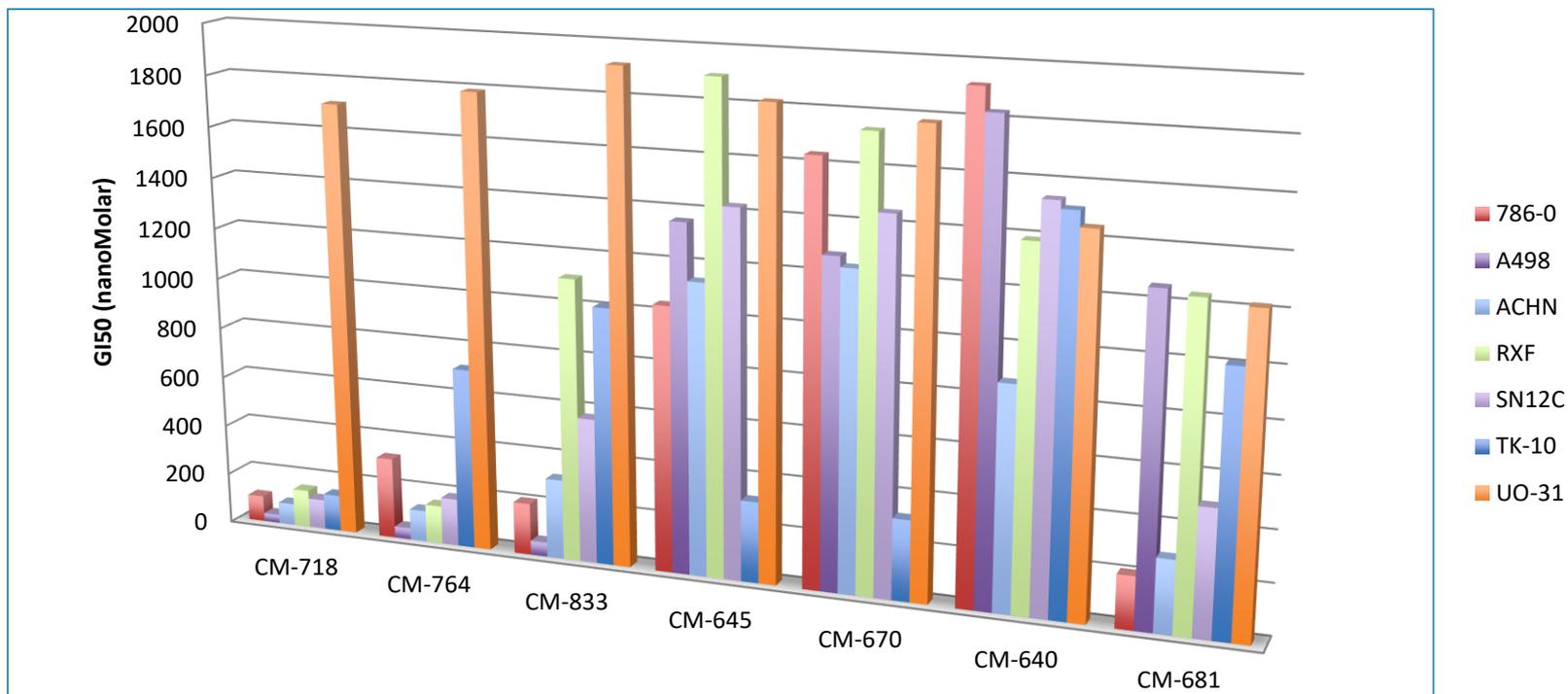
Los compuestos NQFQ y FQ mostraron los mejores resultados en cáncer de próstata.

En particular el FQ CM-363 (patentado por CEAMED, con derechos ya reconocidos para su explotación) mostró excelentes resultados. Las Maleimidias también mostraron buenos resultados con casos de GI50 < 1,5  $\mu$ M.

Los resultados son muy atractivos, y sugieren claramente la posibilidad de desarrollar en CEAMED un compuesto para el tratamiento del cáncer de próstata, un mercado gigantesco.

# RESULTADOS EN CANCER RENAL (GI50 nanoMolar)

## RENAL CANCER



Los compuestos NQFQ mostraron los mejores resultados en cáncer renal

Los compuestos FQ y las Maleimidas mostraro GI50 < 2  $\mu$ M en algunos casos, y pordrían sustituir a los NQFQ si estos tuvieran problemas,

Los resultados son un punto de partida para iniciar un estudio sobre cáncer renal.

El rango de sensibilidades de las líneas celulares de cáncer renal augura la necesidad de desarrollar paralelamente un Biomarcador.

# RENAL CANCER RESULTS (GI50 nanoMolar)

**UAB**  
Universitat Autònoma de Barcelona

**Vall d'Hebron**  
Institut de Recerca  
VHBR

Estudio del efecto de un nuevo  
inhibidor específico de STAT3 (CM-728)  
en líneas celulares de carcinoma renal  
de célula clara (ccRCC)

Máster en Investigación Biomédica Traslacional

Universidad Autònoma de Barcelona

Septiembre 2017

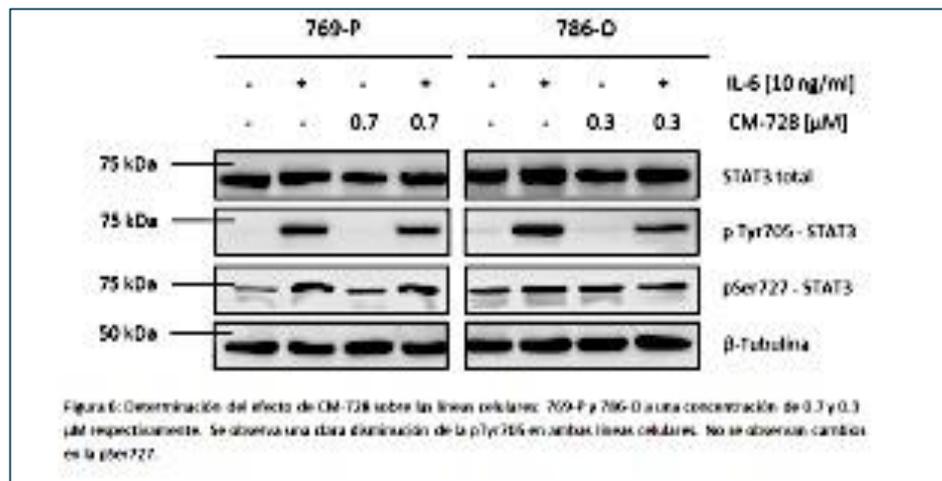
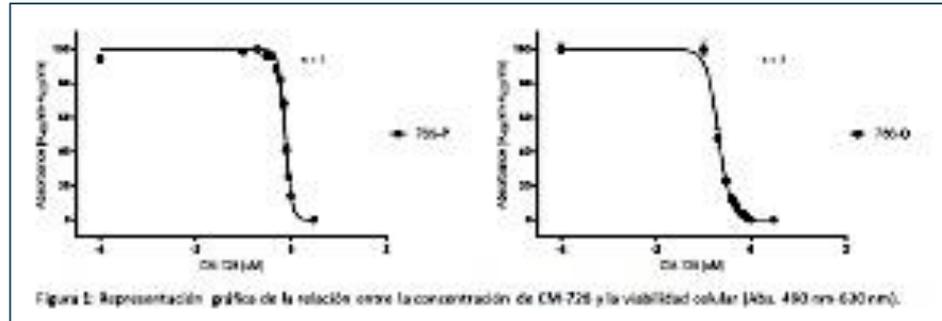
Aina Areny Balagueró

Director

Dra. Anna Meseguer Navarro

Tutor académico

Dra. Maria Jose Pérez García



En 2016 CEAMED inició un proyecto de colaboración con la Dra Anna Meseguer del Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, para estudiar los efectos de CM-728 sobre la activación de STAT3 en cáncer renal de células claras, el tipo más agresivo y para el que no hay tratamiento específico.

# CONCLUSIONES DEL NCI-60 PANEL

---

En adición a los dos proyectos actualmente activos en el seno de CEAMED:

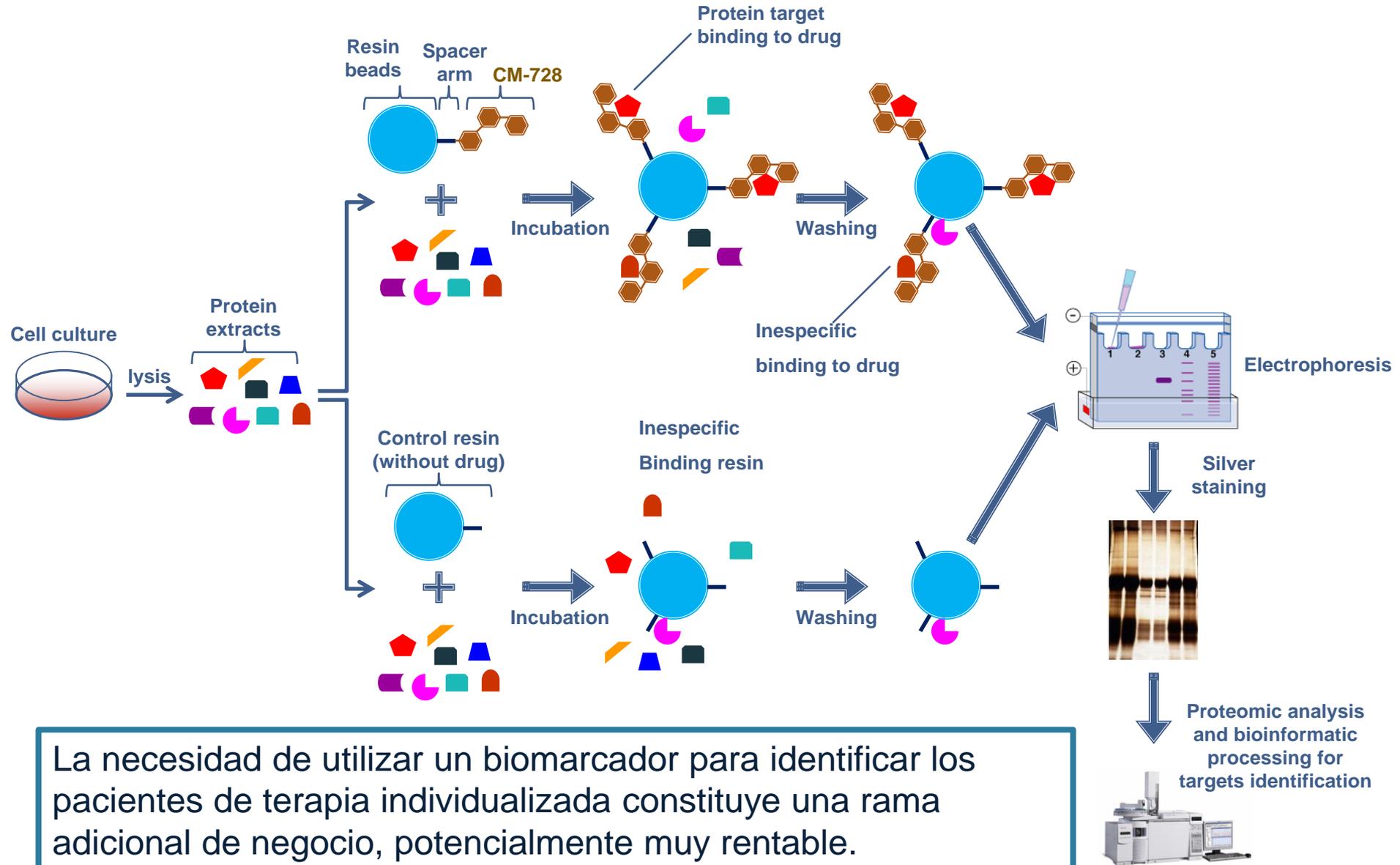
- STATINIB (Leucemia resistente)
- STEMINIB (Cáncer de mama triple negativo)

Los resultados del NCI-60 panel han demostrado que CEAMED es propietaria de varios compuestos que podrían ser desarrollados con alta probabilidad de éxito para tratar al menos:

- Cáncer renal de células claras
  - En desarrollo con Hospital Vall d'Hebrón
  - Ya se ha presentado una tesis de Máster con CM-728
- Cáncer de Próstata (Proyecto en marcha, ULPGC / Daneses)
- Cáncer de Pulmón (en busca de socios)
- Cáncer de Ovario (en busca de socios)
- Melanoma (en busca de socios)

Los desarrollos para algunos de estos tipos tumorales deberían incluir el desarrollo paralelo de Biomarcadores, que es una reama independiente de negocio, con potencial rentabilidad por sí mismo.

# Identificación de dianas mediante proteómica



La necesidad de utilizar un biomarcador para identificar los pacientes de terapia individualizada constituye una rama adicional de negocio, potencialmente muy rentable.



**Experimento  
8.1.16**

MDA-MB231  
LBL15

Epoxy acti.  
Control(C)  
60  $\mu$ l

Epoxy acti. CM-  
728 (728)  
60  $\mu$ l

3 mg

3 mg

Resina después de eluir  
con CM728 libre

20  $\mu$ l de muestra  
después de eluir y  
concentrar

50  $\mu$ g CM728  
1h30

3 mg

6 mg

**Gel grande  
10%-15%**

C 728

C 728

C 728

C 728

C 728

250-  
150-  
100-  
75-  
50-  
37-  
25-  
20-  
15-  
10-

120  
80  
60  
44



**POSIBLES  
DIANAS  
IDENTIFICADAS**

## 4.2 Buscando un biomarcador para CM-728:

---

CEAMED ha incluido la búsqueda de un biomarcador en el proyecto en la solicitud del proyecto RETOS solicitada al MINECI en diciembre de 2018

### *Desarrollo de fármacos antitumorales inhibidores de JAK/STAT y PIM-1 para cánceres huérfanos de tratamiento.*

- **Objetivo 4. Diseñar y desarrollar un biomarcador efectivo para identificar a los pacientes con tumores susceptibles de responder a los tratamientos con el nuevo fármaco.**
  - La cultura de tratamiento de cáncer de mama se basa en la existencia de biomarcadores (RE,RP, HER-2) que permiten seleccionar las pacientes susceptibles de responder al tratamiento.
  - No se concibe que un nuevo fármaco para el cáncer de mama intente siquiera entrar en el mercado mundial si no va acompañado de un biomarcador específico.
  - Este objetivo permite el desarrollo de una nueva metodología que sea utilizable en terapias antitumorales personalizadas para tratar los cánceres de mama triple negativos.

## 4.2 Proyecto RESISTINIB

### Inhibidores específicos de PIM-1

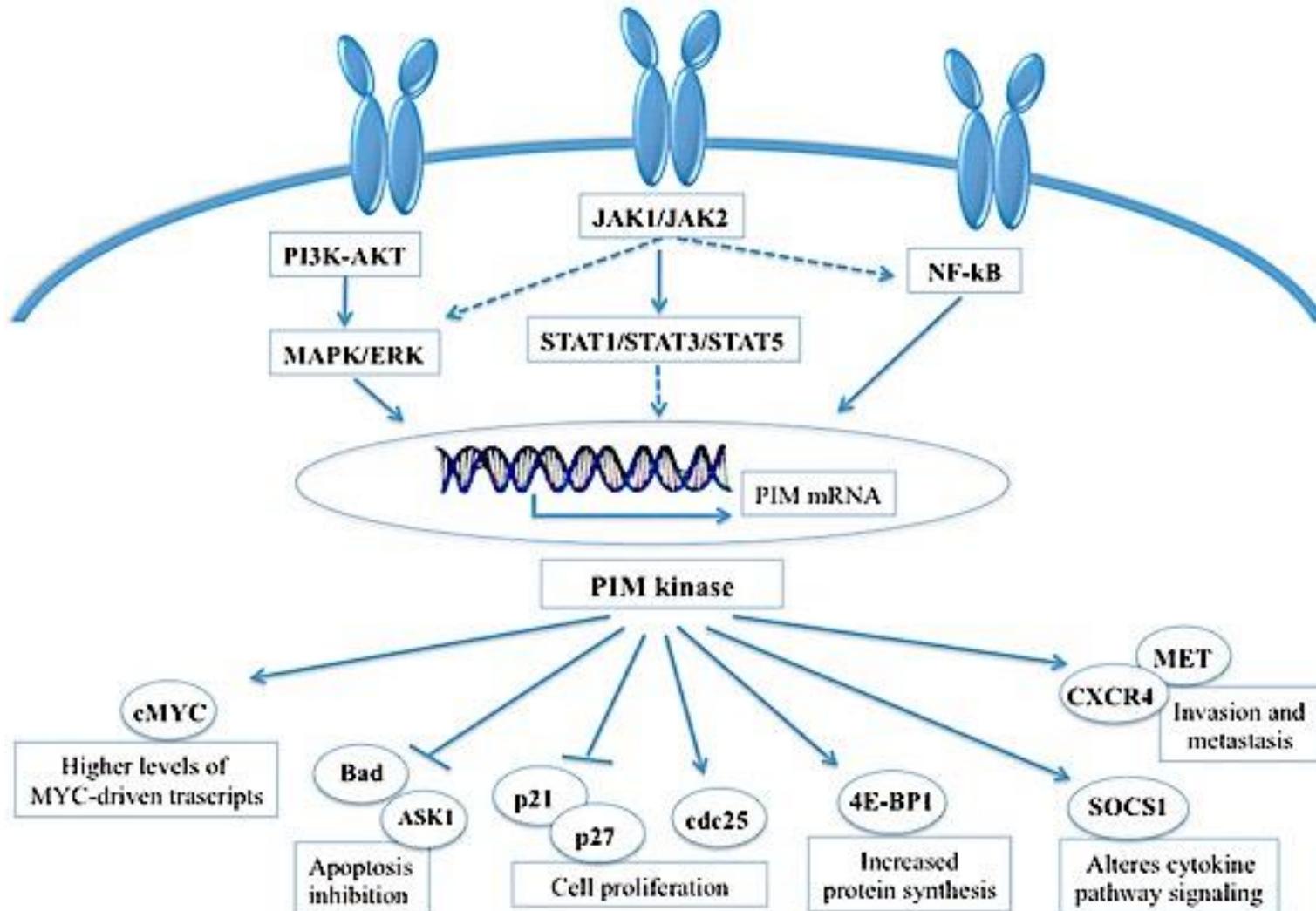
---

- PIM-1 es un proto-oncogén que codifica una quinasa con un importante papel en el desarrollo de la oncogénesis.
- Las quinasas PIM son constitutivamente activas.
- Su actividad celular de esta proteína se regula principalmente por el equilibrio entre su síntesis y degradación.
- Su expresión puede ser inducida, entre otros, por STAT5 en cánceres hematológicos, y por STAT3 en tumores sólidos.
- La activación de PIM-1 se ha visto asociada al desarrollo de resistencia a fármacos en varios tipos de cáncer.

# 4.2 Proyecto RESISTINIB

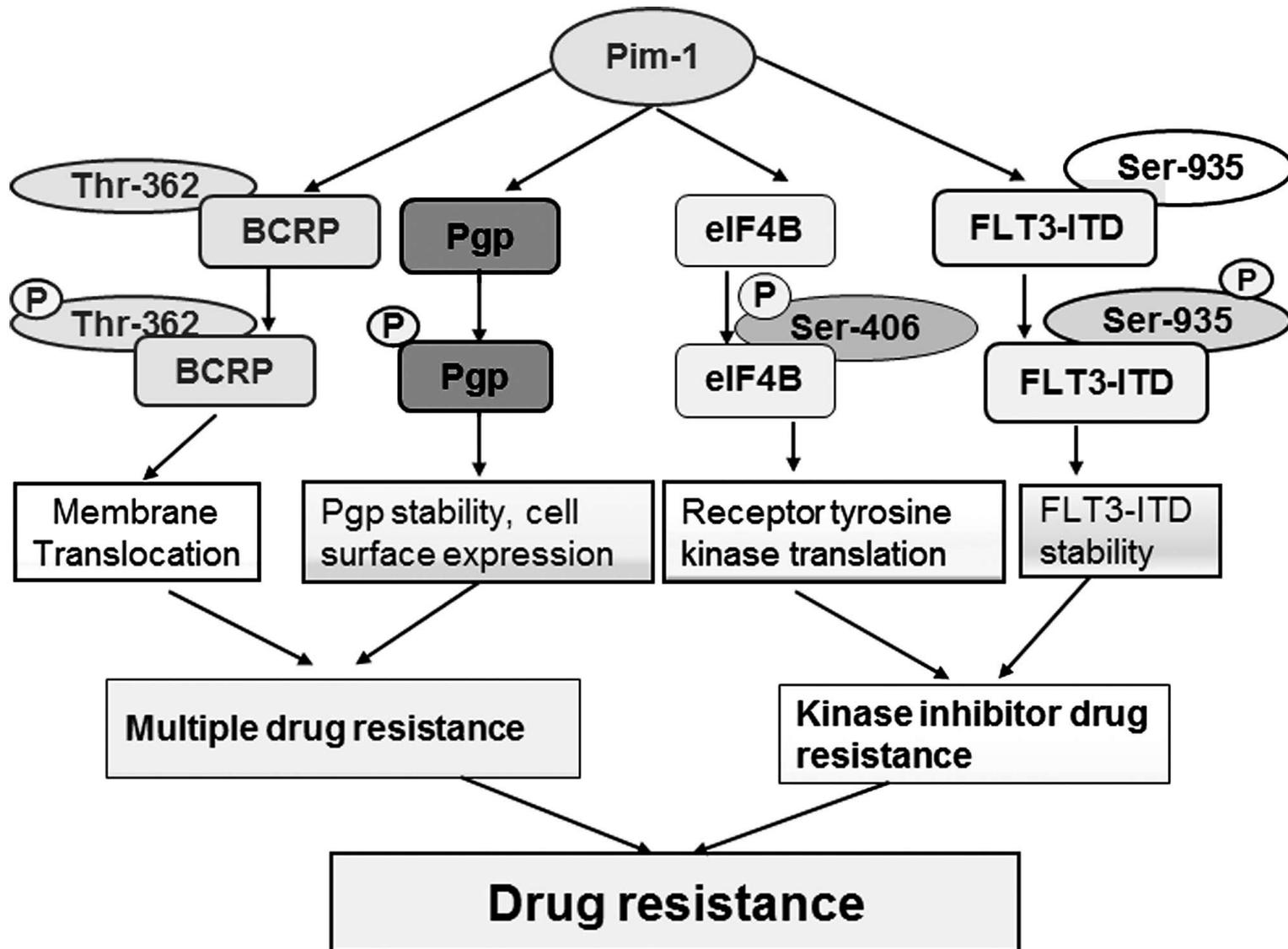
## Inhibidores específicos de PIM-1

Several ligand/receptors: IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, GM-CSF, GCSF, PRL, EGFR, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ .



## 4.2 Proyecto RESISTINIB

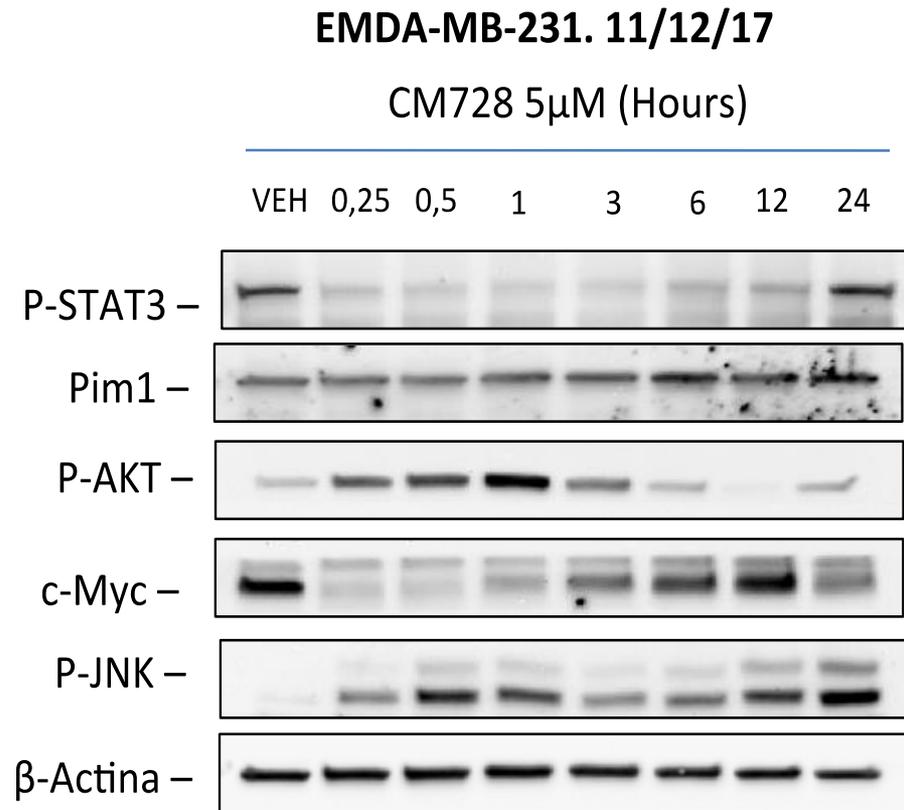
### Inhibidores específicos de PIM-1



## 4.2 Proyecto RESISTINIB

### Inhibidores específicos de PIM-1

- PIM-1 es sobreexpresado por las células TNBC, pero no en células epiteliales mamarias no malignas;
- Es necesario para la proliferación y protección de las células TNBC de la apoptosis;
- La depleción de PIM-1 indujo la muerte celular a través de la vía apoptótica mitocondrial.
- *STAT3 induce a PIM-1, y este a cMyc, dando lugar a una “adicción a oncogenes activos” en células TNBC que las convierte en resistentes a los tratamientos actuales.*



*CM-728 inhibe la activación de STAT3, y toda la ruta que conduce a la inducción de cMyc y PIM-1 en células TNBC.*

## 4.2 Proyecto RESISTINIB

### Inhibidores específicos de PIM-1

---

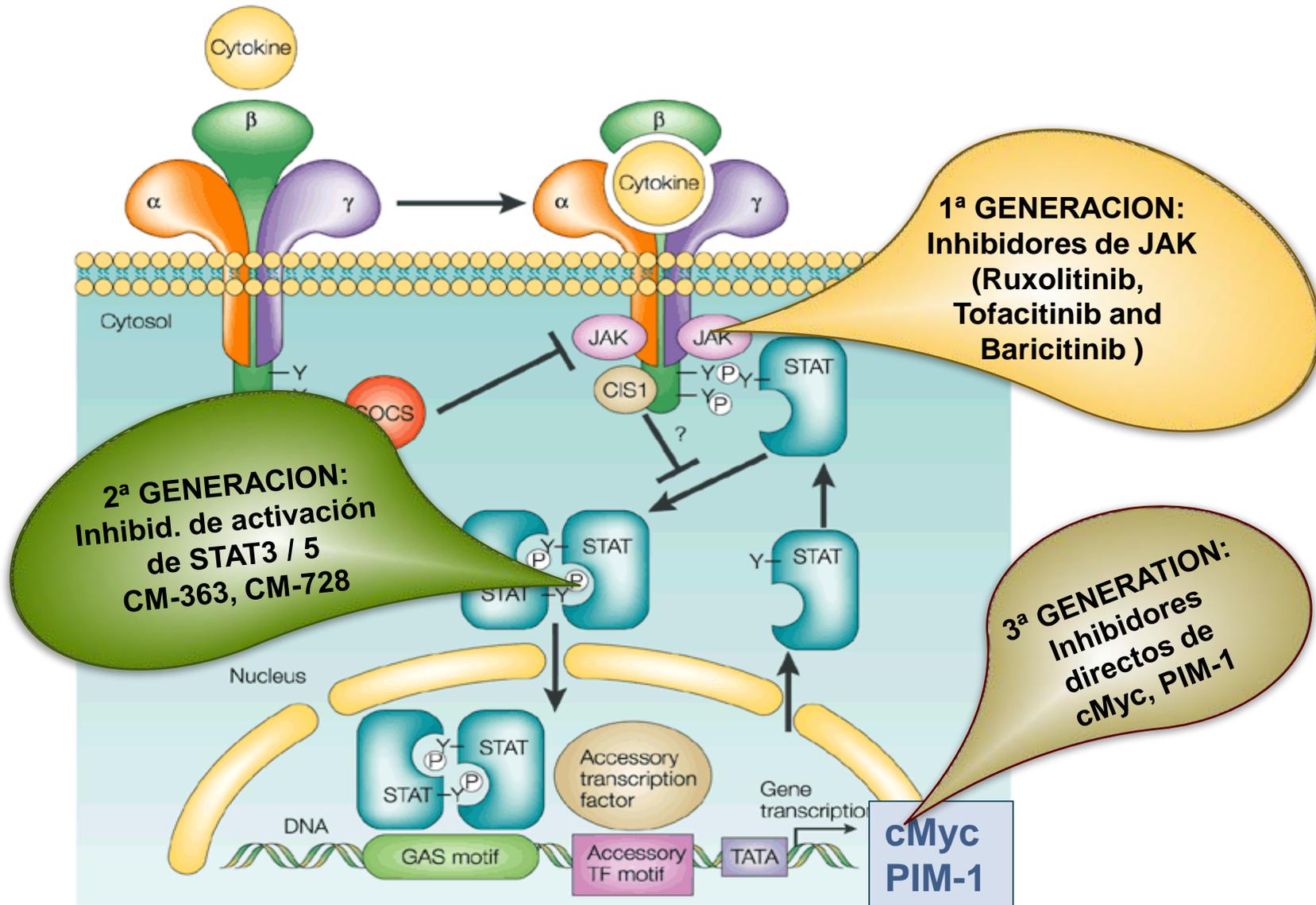
CEAMED ha incluido ese proyecto en la solicitud del proyecto RETOS solicitada al MINECI en diciembre de 2018

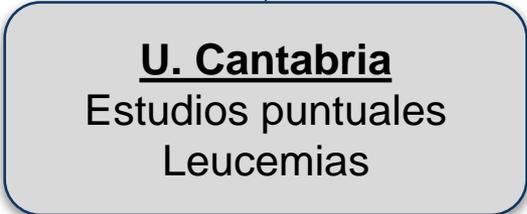
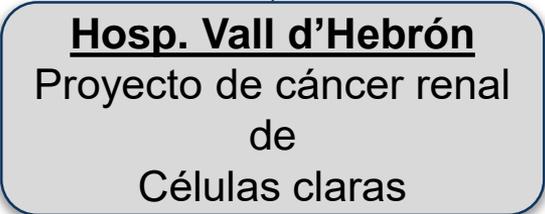
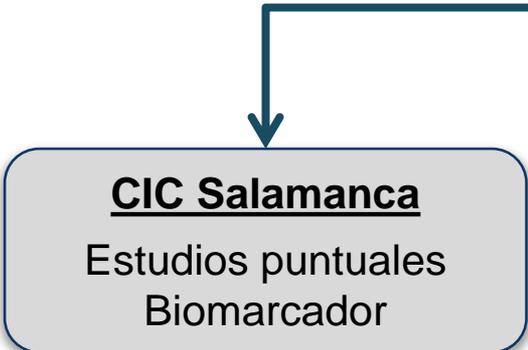
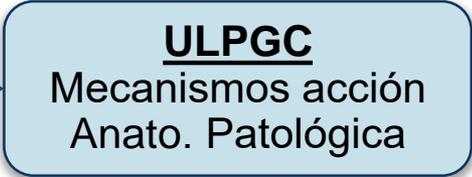
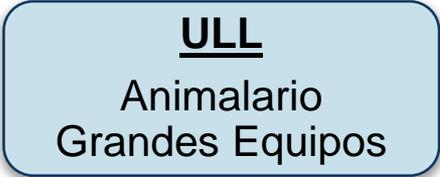
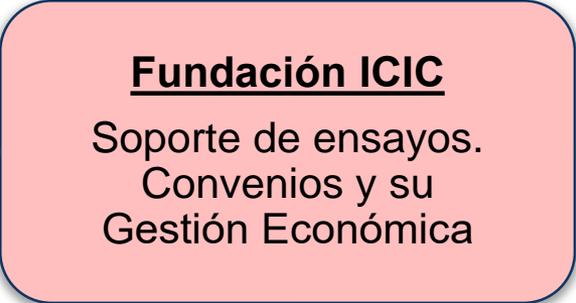
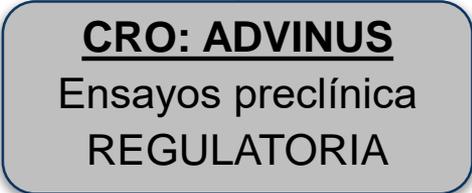
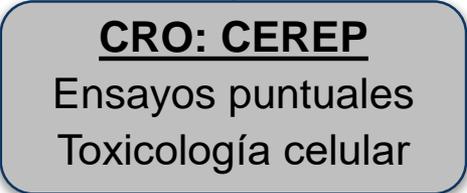
### *Desarrollo de fármacos antitumorales inhibidores de JAK/STAT y PIM-1 para cánceres huérfanos de tratamiento.*

- **Objetivo 2. Obtener nuevas familias de compuestos activos a nivel nanomolar, capaces de inhibir la quinasa PIM-1, revirtiendo la resistencia a las terapias actuales.**
  - Dada la relación de PIM-1 con el desarrollo de resistencias en el cáncer, estas moléculas podrían usarse potencialmente para frenar ese proceso.
  - No tendrían competencia en el mercado, ya que no existen inhibidores comercializados de PIM-1.
  - Supondrían una innovación en la industria farmacéutica y el área de la salud, a nivel global.

# Oportunidades de partenariado

## Los STATs como dianas clínicas





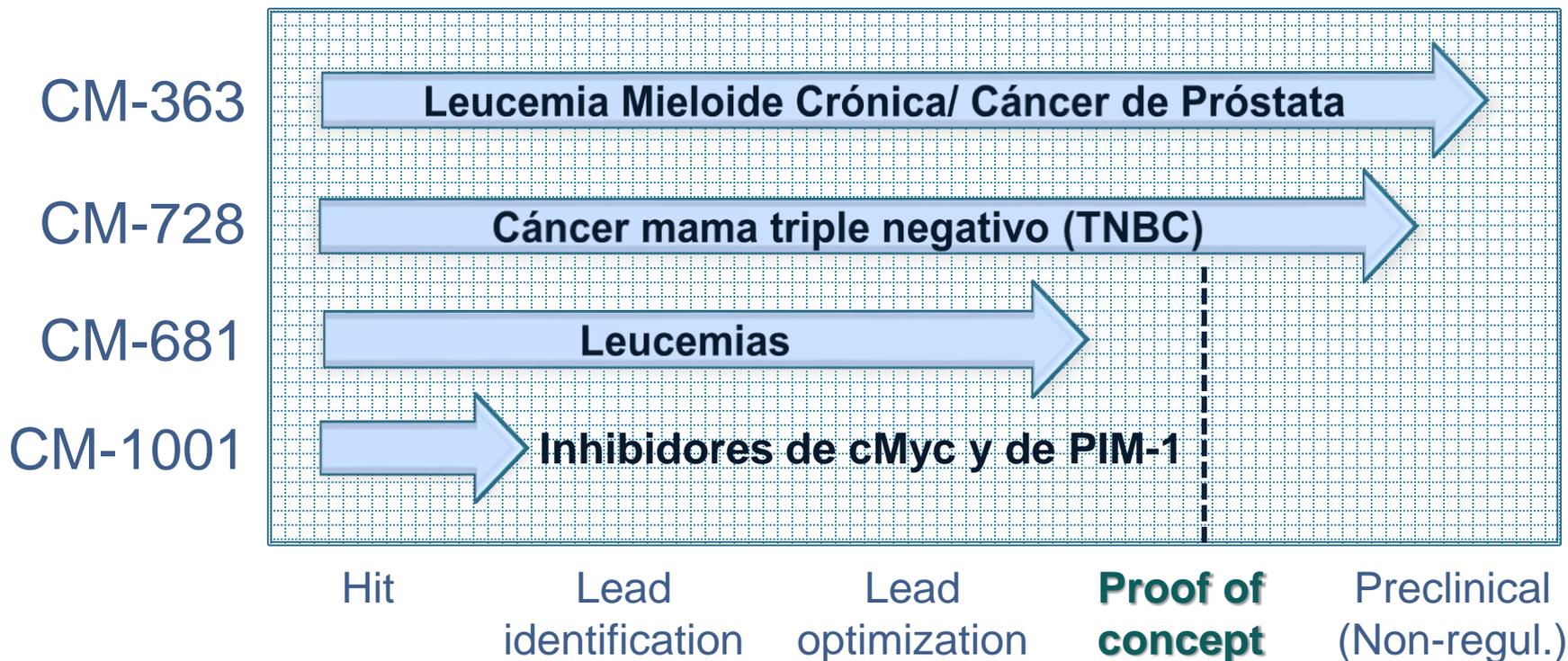
# CEAMED es una compañía muy eficiente y relativamente poco endeudada

<b>PRESUPUESTO DE CEAMED 2018</b>		
<b>GASTOS</b>	<b>ACTUAL</b>	<b>IDEAL</b>
PERSONAL	169.000	380.000
FUNGIBLE	23.000	70.000
OTROS	25.000	85.000
AMORTIZACIÓN DEUDA	60.403	60.403
REGULATORIA	-	185.000
<b>SUMAS</b>	<b>277.403</b>	<b>780.403</b>
<b>INGRESOS</b>	<b>ACTUAL</b>	<b>IDEAL</b>
APOR.SOCIOS	37.500	100.000
SUBVENCIÓN ACIISI	48.000	24.000
SERVICIOS	39.903	60.403
ACCIONES PACTADAS	60.000	60.000
NUEVAS INVERSIONES	92.000	560.000
<b>SUMAS</b>	<b>277.403</b>	<b>804.403</b>

<b>TOTAL DEUDA DE CEAMED CON SUS SOCIOS E INSTITUCIONES</b>					
<b>CUADRO DE AMORTIZACIÓN GENERAL DE LA DEUDA</b>					
<b>Nº</b>	<b>CDTI</b>	<b>ACIISI</b>	<b>SOCIOS</b>	<b>CONS. DELEGADO</b>	<b>TOTAL</b>
2.018	47.736	7.042	5.625		<b>60.403</b>
2.019	47.736	7.042	70.625		<b>125.403</b>
2.020	47.736	7.042	69.000		<b>123.778</b>
2.021	47.736	7.042	97.375		<b>152.153</b>
2.022	47.736	3.521			<b>51.757</b>
2.023	47.736				<b>47.736</b>
<b>SUMA:</b>	<b>286.416</b>	<b>31.689</b>	<b>242.625</b>	<b>97.000</b>	<b>657.730</b>

## 5. ¿Por qué invertir ahora en CEAMED?

### CEAMED's STEMINIB Program Pipeline



*Al menos un compuesto líder de una de las familias de STATINIB o STEMINIB estará listo para comenzar la preclínica regulatoria durante 2018, y si tiene éxito podría iniciar la fase clínica en 2020.*

## ¿Es posible invertir de inmediato en CEAMED?

- **La Junta General de CEAMED celebrada el 28 de junio aprobó la mayor ampliación de capital de su historia, con la creación de 200 nuevas acciones.**
  - CEAMED SA busca activamente nuevos inversores con el propósito de captar hasta 3,000.000 €.
  - El objetivo es llevar el más prometedor de sus más de 1.000 compuestos propios antitumorales a la Fase Clínica I en 2022.
  - En Canarias, CEAMED ofrece una gran oportunidad de materialización de la Reserva de Inversiones a empresas y profesionales que tengan la necesidad de hacerlo.
- **Contactar con: [inversiones@ceamedsa.com](mailto:inversiones@ceamedsa.com)**
- **Tel 609 457600**

Llegados a este punto de conocimiento de los compuestos de CEAMED, cada día que se pierda en proseguir su desarrollo será un día de ventaja para sus competidores.

**¡MUCHAS GRACIAS!**

