



Nuevas estrategias contra el cáncer: el caso de BiOncoTech

Con apenas 17 años de historia, el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) se ha convertido en uno de los mayores productores científicos de este país con varios ejemplos de transferencia de resultados y generación de nuevos proyectos empresariales. En esta ocasión, repasamos el caso de BiOncoTech, empresa que explota los resultados de la investigación de María S. Soengas y Damià Tormo en el campo de la autofagia y sus aplicaciones en la lucha contra cánceres muy agresivos como el de páncreas o el melanoma.

Pese a los grandes avances conseguidos frente al cáncer, existen muchos tumores que aún muestran una gran resistencia frente a los agentes quimioterapéuticos tradicionales. Resulta evidente que para derrotar a esta enfermedad deberán combinarse múltiples abordajes. Una estrategia aún poco explorada por la industria farmacéutica es la **autofagia**.

En biología, se describen tres mecanismos de muerte celular: la **necrosis**, la **apoptosis** y la **autofagia**. La necrosis es la que causan factores externos, como el trauma o las infecciones. La apoptosis y la autofagia son procesos de muerte celular programada. El primero, señalizado por unas proteínas denominadas *caspasas* que inducen el “suicidio celular” mediante la fragmentación de componentes del núcleo, como la cromatina. La apoptosis es fundamental en el desarrollo embrionario pues muchas estructuras se crean mediante un proceso inicial de crecimiento celular seguido de una destrucción selectiva de algunas de las células. Un ejemplo clásico es la formación de los espacios interdigitales que permite el desarrollo de los dedos.

La autofagia es un proceso que permite la degradación y reciclado de componentes celulares. En este proceso, los componentes del citoplasma se separan del resto dentro de una vesícula de doble membrana conocida como ‘*autofagosoma*’. Éste se fusiona con un *lisosoma* que degrada y recicla los componentes desechados. En muchos casos, la autofagia es una respuesta que permite a las células sobrevivir a situaciones de estrés o inanición.

Muchos citotóxicos desencadenan el mecanismo de la apoptosis para provocar la muerte más o menos selectiva de las células tumorales. Sin embargo, en el caso de tumores que aún siguen siendo difíciles de vencer, como el cáncer de páncreas o el melanoma, algunos investigadores habían planteado un nuevo abordaje: intentar desencadenar el mecanismo de la autofagia.

Los investigadores Damiá Tormo y María S. Soengas, del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), se propusieron este reto hace algunos años. El grupo, dirigido por la Dra. Soengas, venía investigando con el melanoma desde hacía tiempo, un cáncer especialmente resistente porque es capaz de inhibir los procesos de apoptosis. Por eso, empezaron a estudiar las posibilidades de utilizar

el mecanismo de autofagia con la esperanza de provocar la muerte de las células tumorales. Los investigadores del CNIO debían vencer un cierto escepticismo en el campo, ya que muchos otros intentos de aprovechar la vía de la autofagia habían fracasado debido a la falta de especificidad de los compuestos ensayados.

El grupo, dirigido por la Dra. Soengas, venía investigando con el melanoma desde hacía tiempo, un cáncer especialmente resistente porque es capaz de inhibir los procesos de apoptosis. Por eso, empezaron a estudiar las posibilidades de utilizar el mecanismo de autofagia con la esperanza de provocar la apoptosis celular.

Un proceso de cribado les llevó a identificar un complejo formado por el ácido poli-inosina-policitidílico (pIC), un mimético de un RNA de doble hebra sintético (dsRNA) y la polietilénimina (PEI) como vehículo de transporte. El grupo ensayó estos complejos “pIC-PEI” en las células de melanoma, un reto considerable pues éstas son extraordinariamente inmunorresistentes.

A la complejidad del reto hay que añadir que los dsRNA, que naturalmente también se encuentran en células afectadas de infecciones víricas y consiguen la respuesta autofágica y apoptótica, muestran cierta toxicidad que podría poner límites a su utilidad terapéutica. En esta ocasión, el éxito de la estrategia parece estar en la utilización de la PEI como vehículo de transporte.

Estos complejos “pIC-PEI” se ensayaron en ratones y se observó eficacia frente al melanoma, sin apreciarse síntomas adversos significativos. A partir de estos resultados, Damiá Tormo impulsó la creación de una *spin-off*, BiOncoTech, que se ha ubicado en el Parque Científico de la Universidad de Valencia. El CNIO le ha licenciado la patente que protege el compuesto pIC-PEI que se ha incorporado a su cartera de proyectos con el código BO-110.

BO-110 es un agonista de la proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA-5) que podría tener utilidad para tratar el melanoma, el glioblastoma y los carcinomas de páncreas y vejiga. El compuesto ha conseguido la designación de medicamento huérfano para la indicación de cáncer de páncreas. La directora general, Marisol Quintero, nos explicó que el proyecto ya ha concluido la fase pre-

clínica y que están a punto de solicitar el IMPD¹ con intención de iniciar el ensayo clínico en el último trimestre de 2015.

Sin embargo, el camino hasta aquí fue más arduo de lo que podría haberse pensado. Según la Dra. Quintero, el desarrollo de un producto biológico es muy complicado para una pequeña empresa. Cuando recibieron el proyecto del CNIO, aún quedaba un camino largo hasta conseguir un producto que pudiera ensayarse en humanos. El desarrollo de un fármaco requiere capacidades específicas que no pueden ser asumidas por un laboratorio de investigación. Por ejemplo, fue necesario desarrollar métodos analíticos que no existían para conseguir un proceso de fabricación reproducible, escalable y transferible a una planta GMP. Tampoco fue fácil encontrar proveedores experimentados capaces de fabricar un fármaco tan complejo. Ahora saben mucho más acerca del mecanismo de acción de BO-110. Quizá para una PYME habría sido más razonable desarrollar una molécula más convencional. Sin embargo, haber conseguido una solución para la fabricación de un producto biológico tan complejo se ha convertido en una oportunidad de diferenciación y una ventaja competitiva.

Al reto del desarrollo, se añade el de buscar el posicionamiento adecuado para BO-110 con el fin de diferenciarlo del arsenal terapéutico ya existente y de las decenas de proyectos que simultáneamente están desarrollando otras empresas farmacéuticas.

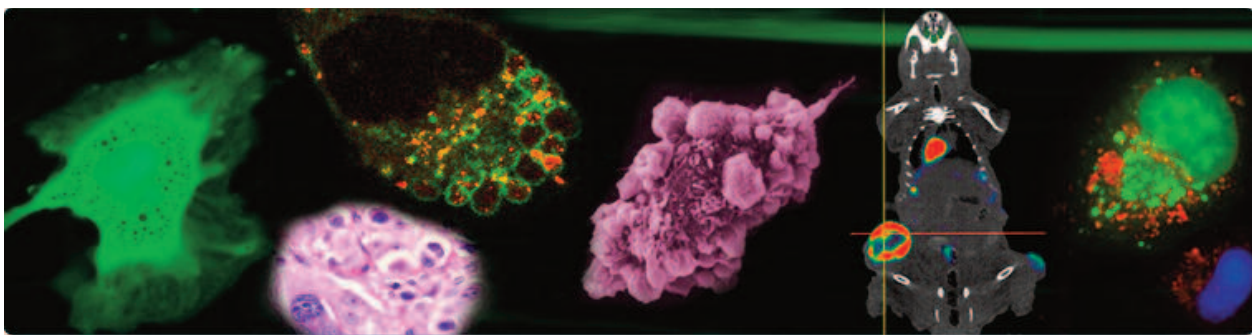
Al reto del desarrollo, se añade el de buscar el posicionamiento adecuado para BO-110 con el fin de diferenciarlo del arsenal terapéutico ya existente y de las decenas de proyectos que simultáneamente están desarrollando otras empresas farmacéuticas. En palabras de Marisol Quintero, «además de la gestión de tu proyecto, tienes que estar mirando cómo te vas a diferenciar de tu competencia». El apoyo de Javier García, profesional con una amplia experiencia en desarrollo de negocio farmacéutico y

consejero de BiOncoTech, está resultando de gran valía en esta labor. La Dra. Quintero trabajó anteriormente como directora de Innovación del CNIO. Esta experiencia le permitió adquirir un mejor conocimiento de la clínica y establecer una útil red de contactos con oncólogos que le han servido para mejorar la credibilidad del proyecto.

En enero de 2015, BiOncoTech ha recibido el respaldo del grupo belga DROIA. Este grupo, creado en 2011 y que cuenta con oficinas en Bruselas y Luxemburgo, constituyó dos fondos de capital riesgo con la finalidad de invertir en empresas que desarrollan terapias antitumorales. Hasta 2015, DROIA ha tomado participaciones en cinco empresas con foco en los campos de la inmunoterapia y el metabolismo celular tumoral. Solo invierten en empresas con pruebas de concepto preclínicas de gran solidez y vocación de realizar investigación de frontera. Su objetivo es financiar empresas hasta la fase de prueba de concepto en humanos (fase 1a o 2a).

La apuesta de DROIA es muy interesante por su alta especialización sectorial. Su equipo les aporta una red de contactos en el campo oncológico y tiene capacidad

¹ IMPD corresponde a las siglas *Investigational Medicinal Product Dossier*, la autorización de la Agencia Europea del Medicamento para realizar los ensayos clínicos.



“La entrada de DROIA en una empresa española es un paso importante en el desarrollo de un ecosistema que haga posible otros proyectos similares”. Marisol Quintero.

de aportar recursos y asesoramiento técnico. Asimismo, permite aumentar el nivel de exposición de la empresa dándole credibilidad ante la comunidad clínica. La Dra. Quintero nos comentó la exigente *due diligence* que les hicieron. «Sin embargo, la experiencia ha merecido la pena porque ha asegurado nuestra financiación para los próximos 4 o 5 años».

Pese a ser una empresa incipiente, el apoyo científico del CNIO y el excepcional apoyo de un fondo de capital riesgo internacional aporta credibilidad al proyecto y un sólido soporte financiero que no está al alcance de muchas empresas tecnológicas españolas. Como afirma la Dra. Quintero, «la entrada de DROIA en una empresa española es un paso importante en el desarrollo de un ecosistema que haga posible otros proyectos similares.»