



Next generation medicines!

LIPOPHARMA

Lipopharma es una empresa biofarmacéutica pionera que centra sus actividades en el diseño racional, investigación y desarrollo clínico de nuevas moléculas sobre la base de una nueva estrategia terapéutica: la **Terapia Lipídica de Membrana (TLM)**.

El proyecto de Lipopharma surge como un “spin-off” universitario (empresa surgida de un conocimiento específico de la universidad que se traduce en un desarrollo empresarial) para desarrollar las aplicaciones industriales de los resultados de la Investigación realizada a lo largo de más de 20 años por un destacado grupo de investigación que forma parte del Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud (IUNICS), de la Universidad de las Illes Balears (UIB). Desde febrero de 2007 Lipopharma dispone de un local en la **Incubadora de Empresas de Base Tecnológica del ParcBIT**, parque tecnológico situado en un solar anexo al Campus de la UIB en Palma de Mallorca.

Misión

Lipopharma desarrolla productos farmacéuticos y nutracéuticos de nueva generación sobre la base de una innovadora plataforma tecnológica (TLM) que utiliza como blancos de las moléculas diseñadas a los lípidos de membrana, en lugar de dirigirse a las proteínas celulares, que constituyen el destino de la gran mayoría de fármacos y complementos nutracéuticos empleados actualmente.

Terapia Lipídica de Membrana, una Innovación Disruptiva.

Los avances científicos más recientes ponen de manifiesto que un número importante de patologías como el cáncer, el Alzheimer, lesiones medulares y otras enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares y metabólicas, etc. tienen una relación muy directa con interacciones moleculares y desajustes que se producen a nivel de las membranas celulares, desde las que se inician o regulan la mayor parte de las funciones celulares.

La **Terapia Lipídica de Membrana (TLM)** es una plataforma tecnológica única e innovadora basada en conocimiento científico muy especializado que ha sido desarrollado por un equipo de investigadores de reputación mundial a lo largo de los últimos 20 años y que nos permite afrontar con un elevado nivel de garantías el diseño racional de nuevas moléculas que regulan la estructura y la función de los lípidos de las membranas celulares, así como la actividad y expresión de las proteínas periféricas de transducción de señales. Esta aproximación innovadora nos ha facilitado la posibilidad de desarrollar estrategias terapéuticas alternativas totalmente novedosas para varias patologías muy importantes como el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas, los desajustes metabólicos o los procesos inflamatorios.

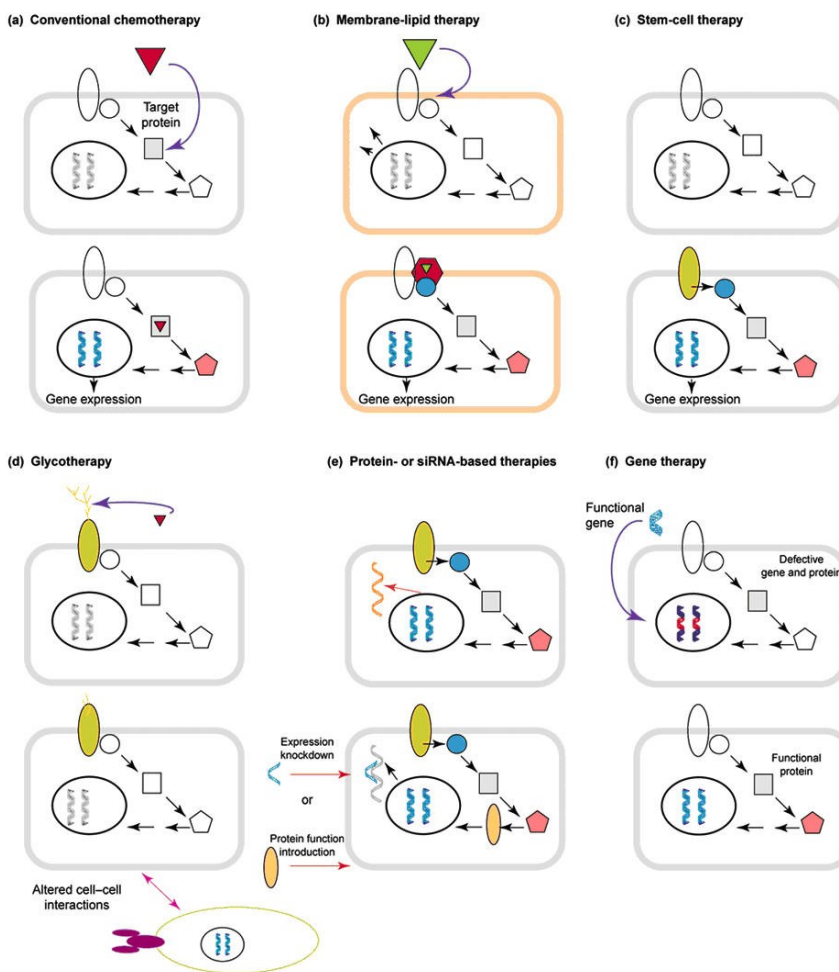


Figura 1. La terapia lipídica de membrana. Cada sección representa las diferentes terapias usadas actualmente o en desarrollo. Los paneles superiores corresponden a células con patología y los inferiores indican el efecto del tratamiento. La quimioterapia convencional (a) se caracteriza por la interacción de fármacos con proteínas, regulando directamente la actividad de una proteína y de las que están "corriente abajo" en su secuencia de señales (en color). En la terapia lipídica de membrana (b), el fármaco se une a los lípidos, regulando su ordenación en la membrana y la interacción y actividad de proteínas de membrana. En la terapia con células madre (c), se reemplaza una célula defectuosa por una sana. La glicoterapia (d) actúa sobre los glúcidos de la superficie celular, implicados en las interacciones célula-célula. Las terapias con proteínas o siRNA (e) buscan introducir o reprimir una determinada función, respectivamente. La terapia genética (f) intenta introducir genes para recuperar una función perdida.

Productos

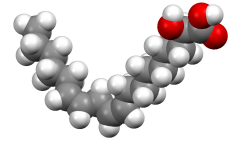
Sobre la base de la TLM, Lipopharma ha diseñado varias familias de lípidos sintéticos que están siendo investigados y desarrollados para el tratamiento de enfermedades con necesidades terapéuticas muy importante, como diversos tipos de cáncer, Alzheimer, procesos inflamatorios, lesión de médula espinal o enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Estos productos conforman un portafolio terapéutico ambicioso e innovador, que está demostrando un gran potencial por su inusual combinación de práctica ausencia de toxicidad con un potente perfil de eficacia, incluso en patologías muy agresivas como son los tumores cerebrales malignos, el cáncer de páncreas o el cáncer de pulmón.

PIPELINE		DEVELOPMENT PHASE							
PRODUCT	THERAPEUTIC AREA	RESEARCH	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II	PHASE III	REGIST.	PHASE IV	
Minerval®	Cancer	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
LP226A1	Alzheimer's Disease, CNS pathologies	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
LP204A1	Inflammation	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
LP10218	Cancer*	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
LP20104	Cancer*	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
LPA181	Spinal Cord Injury	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
LP205A1	CNS, Metabolic & Cardiovascular diseases	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
LP30171	Metabolic disorders, Cancer	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	

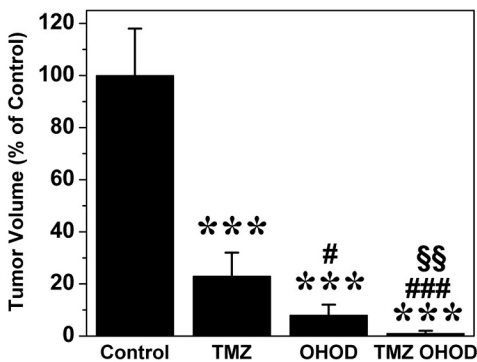
* Licenciado a AB-Therapeutics

Las investigaciones básicas necesarias para realizar los desarrollos regulatorios de estos productos se realizan en colaboración con centros de investigación en la **Universidad de las Islas Baleares** (programas de oncología, inflamación, Alzheimer y enfermedades metabólicas) y con el **Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo** (programa en Lesión de Médula Espinal). También se están realizando proyectos de investigación compartida con el departamento de Química Orgánica de la **Universidad de Alicante** (síntesis de nuevos compuestos en investigación), con la **Universidad de León** (enfermedades cardiovasculares), con el **Biological Research Center** de Szeged, en Hungría (lipidómica) o con la **Universidad de Salerno**, en Italia (modelos por ordenador y diseño de nuevas moléculas). A continuación se resumen los principales detalles de los programas en desarrollo más importantes.

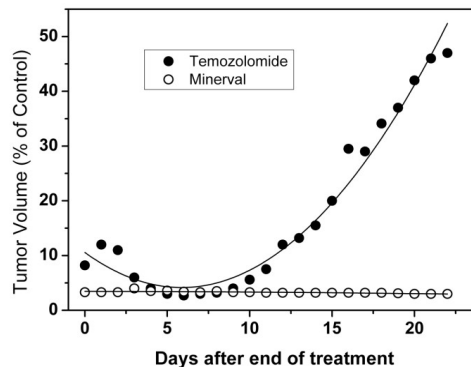
Minerval® en Oncología



Minerval® es un análogo del ácido oleico que es capaz de intercalarse en las membranas celulares, aumentando la presencia de Esfingomielina en las membranas y provocando la traslocación de **Ras** de la membrana al citosol, lo que conlleva la **inhibición de la vía de las MAP Kinasas**, una vía de señalización específica de proliferación celular que está sobre-activada en células tumorales de diversos tipos de cáncer. **Minerval®** y sus aplicaciones en cáncer es el principal proyecto de Lipopharma y ya se han finalizado los estudios preclínicos de toxicología regulatoria así como los de formulación y calidad del Principio Activo. En 2011 se realizarán los primeros estudios clínicos en voluntarios sanos y se están preparando los protocolos de los ensayos clínicos en pacientes con tumores cerebrales, a iniciar en el primer trimestre de 2012. En numerosos estudios realizados en modelos celulares y en modelos animales se ha demostrado que **Minerval®** es significativamente más eficaz en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, como gliomas, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata o cáncer de mama, combinando una gran potencia antitumoral con ausencia de toxicidad a dosis terapéuticas.

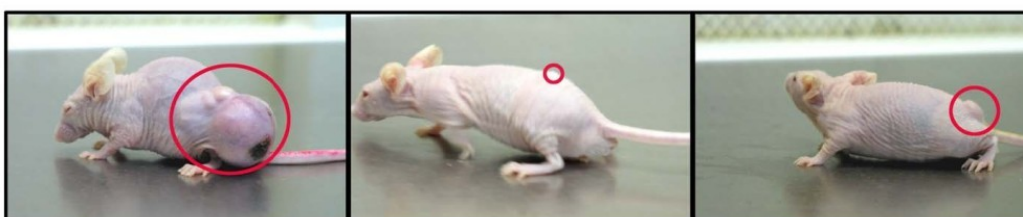


Human glioma (SF767) cells in Nu/Nu mice



Efecto antitumoral del Minerval® en modelos animales. Efecto sobre el volumen de tumores en ratones tratados con Minerval® (600 mg/kg), temozolomida (TMZ) o la combinación de los dos (TMZ OHOD) 50 días. Izquierda arriba

Sólo en los animales tratados con TMZ los tumores volvieron a crecer a los pocos días de interrumpir el tratamiento derecha arriba

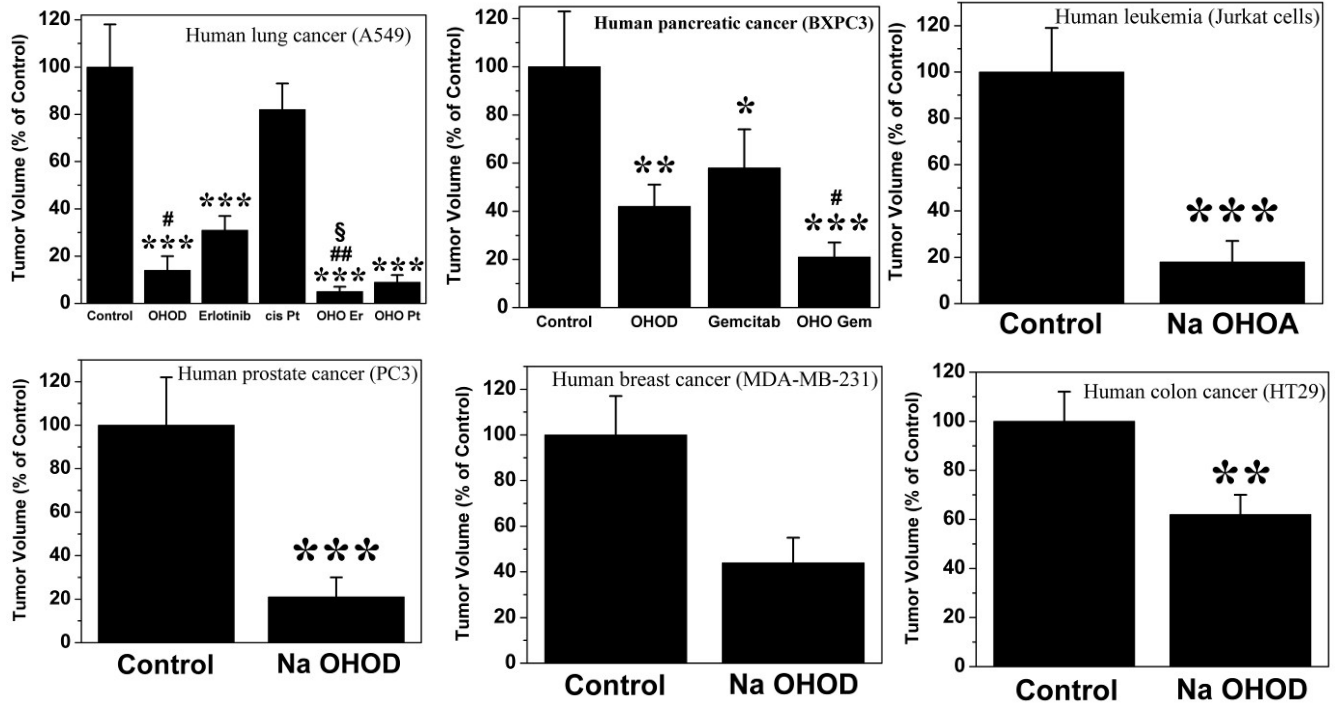


Control

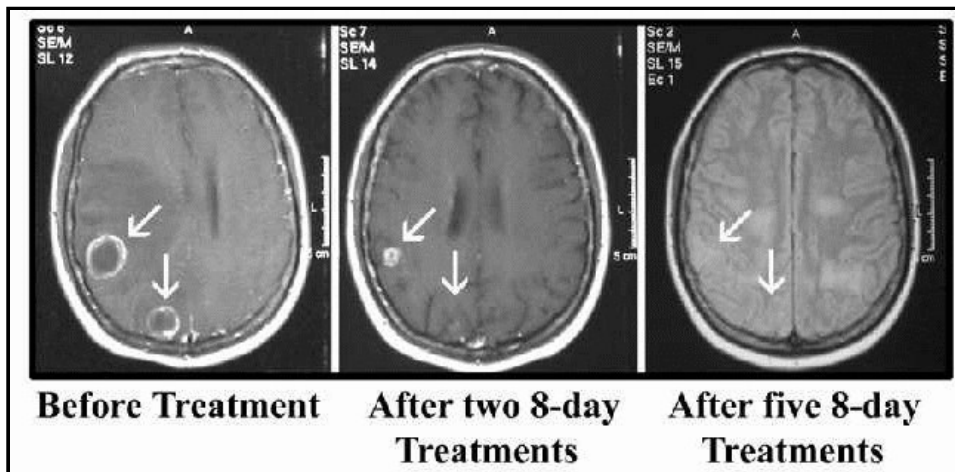
Minerval

Temozolomide

Abajo: fotos representativas de animales tratados con vehículo (control), Minerval® y temozolomida.



Efectos antitumorales del Minerval® en modelos animales (II) (OHOD ó OHOA ó OHO, 600 mg/kg, oral, 50 días; Na hace referencia a la sal de sodio del Minerval®, forma habitual de uso empleada en todos los estudios) sobre diferentes tipos de tumores en modelos animales de cáncer humano en ausencia o presencia de erlotinib, cis-platino (cis Pt ó Pt) o Gemcitabina.

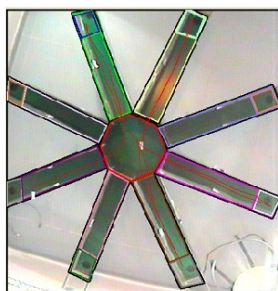


Efecto de Minerval® sobre tumores cerebrales en humanos. La resonancia magnética muestra el efecto de 5 ciclos de tratamiento (8 días por ciclo) en tumores cerebrales humanos

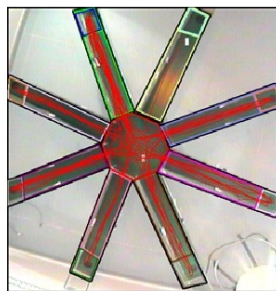
Lipopharma ha obtenido Europa La Agencia Europea del Medicamento (EMA) la designación de **Fármaco Huérfano** para las aplicaciones en el tratamiento de tumores cerebrales malignos (glioma) con el Minerval®

LP226A1 en Neurodegeneración (Alzheimer)

El sistema nervioso central contiene la mayor cantidad de lípidos del organismo, después del tejido adiposo y es conocido que los lípidos juegan un papel crucial en la correcta funcionalidad de neuronas y nervios. Lipopharma ha diseñado el LP226A1 (un derivado del lípido cerebral DHA) para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la enfermedad de Alzheimer. Después de estudios iniciales en modelos celulares, que pusieron de manifiesto la importante actividad neuroprotectora del LP226A1, se están realizando estudios en modelos animales donde el compuesto está demostrando una importante capacidad de parar el deterioro cognitivo en modelos de ratones que incorporan 5 mutaciones genéticas que causan Alzheimer en humanos. Por las propiedades estructurales de esta familia de Ácidos Grasos Poliinsaturados modificados podría tener también importantes aplicaciones en otras enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o la Esclerosis Múltiple, todo y que las investigaciones para desarrollar estas aplicaciones aun no se han podido iniciar, ya que los recursos disponibles se están priorizando hacia los programas críticos y estratégico para la compañía.



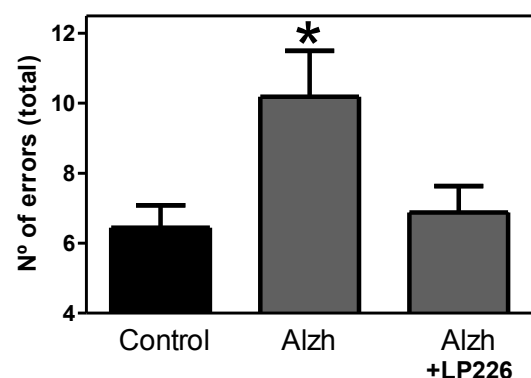
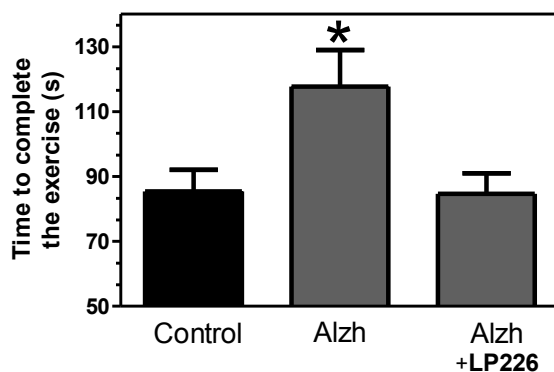
Healthy Control (B6) Mice



Alzheimer's Disease (5XFAD) Mice

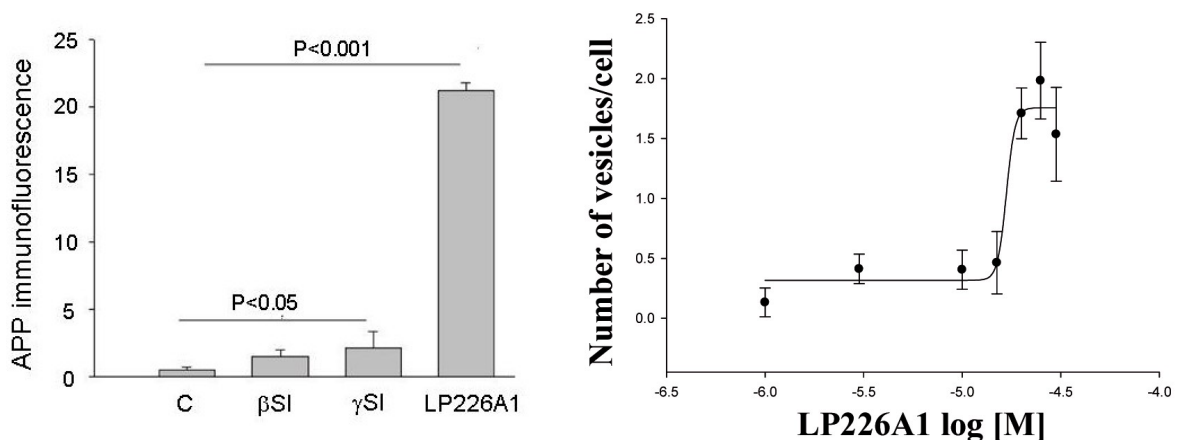


5XFAD Mice treated with LP226A1

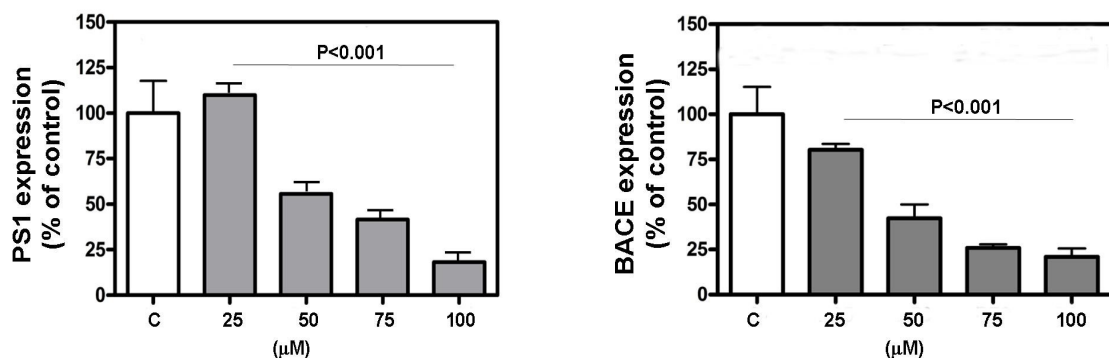


Efecto del LP226A1 contra el desarrollo de Alzheimer. Ratones B6 sanos (control) y ratones 5XFAD enfermos de Alzheimer (Alzh) se trataron con vehículo (agua). Un grupo de ratones con Alzheimer se trataron con LP226A1 (p.o, durante 3 meses). Los animales se sometieron a un ejercicio en el laberinto radial y se midió el tiempo y número de errores cometidos antes de finalizar el ejercicio. Los valores presentados son medias \pm SEM de valores medidos en grupos de 8 animales de 6-7 meses de edad.

El **mecanismo de acción** del LP226A1 se basa en la inhibición de la actividad y la expresión de las **secretasas**, unos enzimas neuronales que cortan la proteína APP de forma errónea, dando lugar a péptidos amiloides que forman agregados sobre las membranas de las neuronas, impidiendo su actividad y terminando por destruirlas. En la figura inferior se muestra cómo esta molécula tiene una actividad muy superior a la de los mejores inhibidores de las secretasas descubiertos hasta ahora. Este resultado es de gran importancia para establecer el mecanismo de acción de este compuesto y apunta a un significativo potencial terapéutico en el ámbito de la enfermedad de Alzheimer, en línea con los resultados obtenidos en modelos animales descritos anteriormente.



El LP226A1 inhibe la **actividad** de las **secretasas** β y γ . El procesamiento incorrecto de las secretasas se ha relacionado con la formación de placas seniles en el cerebro y la posterior degeneración neuronal. El LP226A1, a través de la regulación de la estructura de membrana, modifica la actividad de estos enzimas de forma más pronunciada que los inhibidores conocidos y desarrollados como medicamentos contra el Alzheimer, β SI y γ SI. En la figura, aparece el nivel de procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP) en ausencia (control, C) o presencia de dichos inhibidores y de LP226A1. A la derecha aparece el estudio del efecto de este compuesto, cuyo IC_{50} es de 18 μ M.

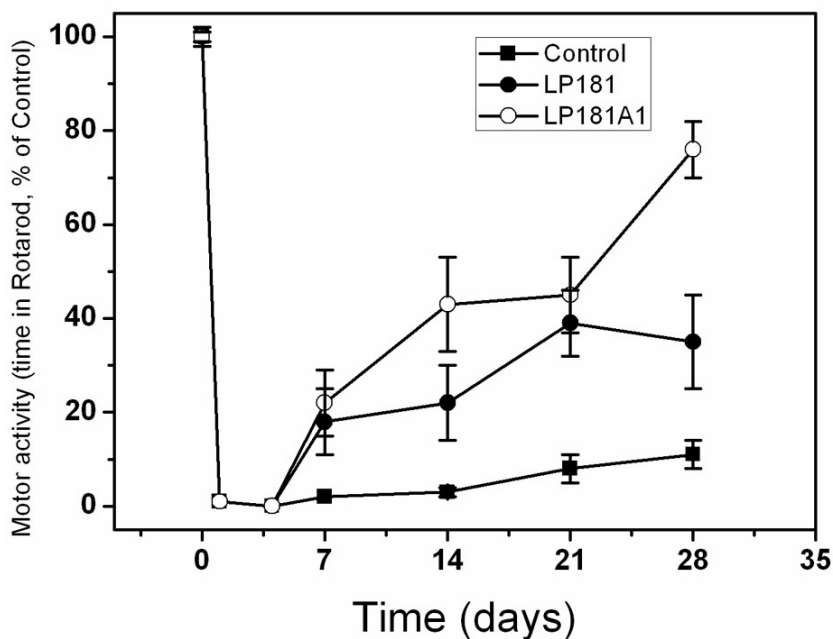


LP226A1 inhibe, de forma dosis-dependiente, la **expresión** de **secretasas** PS1 (γ) y BACE (β) (Western blot) en células de neuroblastoma diferenciadas SH-SY5Y.

Recientes investigaciones apuntan también a una importante capacidad del LP226A1 para reducir los procesos neuro-inflamatorios derivados del desarrollo del Alzheimer, así como a una novedosa capacidad de inducir regeneración de células neuronales (neurogénesis)

LPA181 para lesión de Médula Espinal

Otro ámbito de interés clínico con importantes necesidades terapéuticas es la **lesión medular**. Más de 20.000 nuevos casos al año en todo el mundo sufren cada año las secuelas de accidentes (principalmente de tráfico) que derivan en una pérdida importante de movilidad a partir del punto de la columna vertebral en donde se produce la lesión. Si la lesión medular se produce en un punto relativamente próximo a la coxis, frecuentemente se pierde la movilidad de las extremidades inferiores (paraplejía), mientras que si el punto de lesión es próximo al cráneo se puede perder la movilidad de las extremidades y el tronco (tetraplejía). En la actualidad no existen tratamientos eficaces para recuperar la movilidad perdida. En este contexto, los tratamientos locales con LPA181 producen recuperaciones de la movilidad en ratas con lesión medular espectaculares y que alcanzan casi el 80% en 4 semanas de tratamiento. Estos resultados abren una puerta al tratamiento eficaz de la lesión medular.



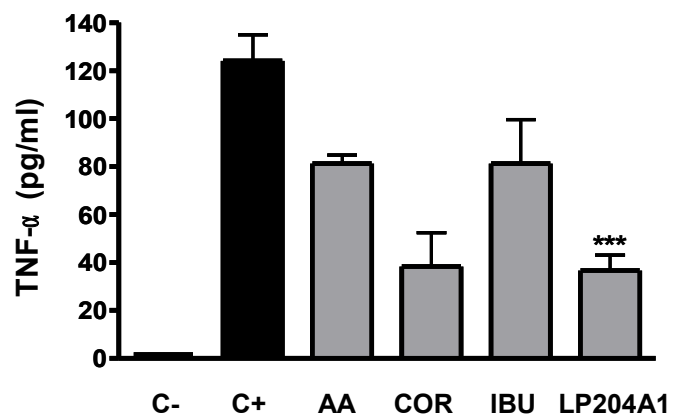
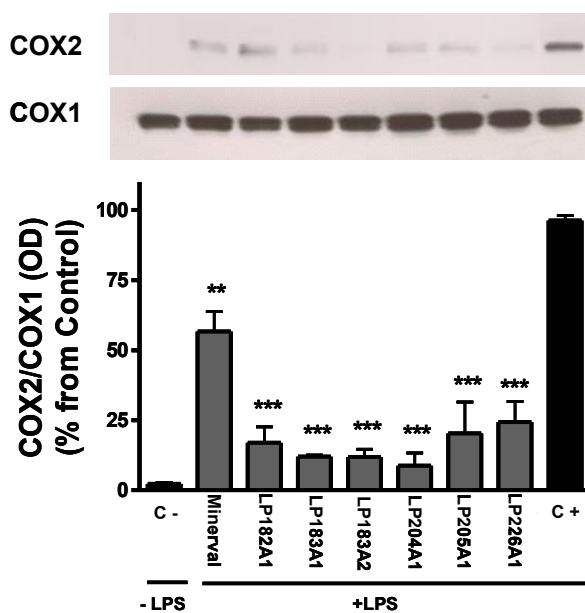
Efecto del LPA181 sobre la movilidad en ratas con lesión medular. En formulaciones con albúmina del LP181 y LPA181 (LP181A1) producen mejoras marcadas y significativas en la movilidad de ratas con lesión medular tras 28 días de tratamiento. Sin embargo, las ratas no tratadas sólo consiguieron recuperaciones de entre el 5 y el 10%, similares a las obtenidas en humanos a través de la fisioterapia.

Este programa se está desarrollando en colaboración con el Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo y requiere la realización de importantes estudios encaminados a continuar caracterizando el mejor perfil de eficacia del tratamiento y elucidar los mecanismo de acción, para lo que se están realizando contactos con fundaciones y entidades sin ánimo de lucro a los efectos de poder conseguir los fondos necesarios para poder llevar este tratamiento a humanos.

LP224A1 en Inflamación

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NAIDS) constituyen una clase importante de medicamentos con aplicaciones terapéuticas para condiciones inflamatorias generales o específicas, como la artritis reumatoide, o para el tratamiento del dolor. Esta familia de fármacos basa su mecanismo de acción en la inhibición de la ciclooxigenasa (isoformas COX-1 y COX-2). Ambas isoformas utilizan como sustrato un lípido constituyente de la membrana celular, el ácido araquidónico. La COX-1 es constitutiva, mientras que la COX-2 es inducible por agentes proinflamatorios como las infecciones bacterianas. Por la acción de la COX-1 y COX-2, el ácido araquidónico se metaboliza en sustancias inductoras de la inflamación como las prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. La inhibición por tanto de la actividad de las isoformas de la COX (especialmente de la forma inducible COX-2) reduce la producción de éstos mediadores proinflamatorios.

Lipopharma ha desarrollado una nueva familia de NSAIDs (Non-steroid anti-inflammatory drugs, antiinflamatorios no esteroides) basada en la estructura de su sustrato el ácido araquidónico y otros lípidos similares. Estos compuestos tienen afinidad por la COX-1 y COX-2 pero al no ser su sustrato natural bloquean su actividad. Los resultados disponibles actualmente nos permiten anticipar que el LP204A1 puede ofrecer una potencia anti-inflamatoria equivalente a los esteroides, pero sin los importantes efectos secundarios que este tipo de tratamientos comportan.



Eficacia anti inflamatoria del LP204A1 comparada con el Ibuprofeno (Ibu) la Cortisona (Cor) y el ácido araquidónico (AA), determinado por los niveles de TNF α en suero.

Expresión de COX-2 inducida por LPS (C+) en macrófagos humanos derivados de monocitos U937 por los nuevos NAIDS sintetizados.