

## BUSCANDO EL LIDERAZGO EN EPIGENÉTICA

Para Carlos Buesa hay tres palabras que definen muy bien el trabajo que está realizando Oryzon Genomics: Vanguardia científica española. Una labor que quiere llevar un mensaje de esperanza a millones de pacientes con Alzheimer, Parkinson o procesos tumorales, entre otras patologías, a partir del esfuerzo de multitud de investigadores que se entregan noche y día, dentro y fuera de la compañía, para desarrollar novedades terapéuticas y lograr nuevas aproximaciones a estas enfermedades de alta prevalencia. Pero llevando también un mensaje de prudencia, ya que el camino siempre es largo cuando se trata de garantizar la seguridad de cada nuevo fármaco.

Oryzon Genomics es una compañía de raíz española que sigue los mismos pasos que han dado firmas como Amgen, Celgene, Gilead y muchas en EEUU, pero en territorio europeo. Para ello, la compañía que dirige **Carlos Buesa**, director general y CEO de Oryzon, alumbró moléculas disruptivas que posteriormente despertaron el interés de miembros del Big Pharma tan importantes como Roche. A través de la siguiente entrevista discursiva, el directivo analiza los aspectos más interesantes de su modelo de negocio y sus aportaciones presentes y futuras para mejorar la salud y la calidad de vida de un buen número de ciudadanos.

### Vanguardia en epigenética

Desde su amplia experiencia, Carlos Buesa inició esta entrevista aportando su propia definición de epigenética, entendida como *"la ciencia que estudia los cambios en la función del genoma que se producen sin que se modifique la secuencia de ADN; lo que permite controlar la función de los genes y desarrollar fármacos personalizados". Un campo vanguardista, con pocos actores, donde Oryzon Genomics está por delante en Europa y aspira a convertirse en uno de los líderes mundiales del sector*". Tal como explicó el responsable de esta compañía innovadora, dentro de este espacio de investigación altamente novedoso, la firma cuenta con dos moléculas en fases clínicas: ORY-1001 y ORY-2001. Además, la firma dispone de un *pipeline* de programas en desarrollo muy prometedor, con diversas dianas epigenéticas. En palabras de su responsable, se trata de una compañía diversificada que en la actualidad cuenta con más de 1.700 moléculas y 20 familias de patentes, diez de ellas concedidas ya en EEUU, y cuyo número va a seguir creciendo en los próximos años. Oryzon se dedica, fundamentalmente, a indicaciones como el cáncer, la leucemia, Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, así como ciertas enfermedades neuroinflamatorias.

### Alianzas estratégicas

Consultado sobre la alianza establecida por Oryzon con Roche para la molécula ORY-1001, Buesa aclaró que *"el acuerdo con Roche es el resultado de cinco años de investigación puntera y paciente y en modo alguno se trata de un pacto puntual. Muy al contrario, estamos hablando de un acuerdo que ha generado una abundante propiedad intelectual"*. Para el directivo, trabajar con Roche sitúa a la compañía en una nueva dimensión por la visibilidad y el reconocimiento internacional que ello supone. Tal como lo expresó el entrevistado, *"es una relación que aporta músculo financiero y produce un efecto de prestigio y prescripción que nos permitirá acelerar el desarrollo y crecimiento de la compañía. Y que, además, nos ha puesto al mismo nivel que las empresas punteras de Boston"*. En virtud de ese acuerdo, Oryzon puede destinar más recursos a la inversión en sus programas actuales y futuros. Asimismo, añadió Buesa, *"entre Oryzon y Roche hay un entorno de trabajo magnífico, ya que formamos un buen equipo y hay un notable clima de entusiasmo en Oryzon por poder trabajar con un gigante de su categoría"*. No obstante, Buesa también explicó que las relaciones de la compañía no sólo se circunscriben a Roche. Tal como relató, desde Oryzon se está en contacto permanente con el resto

de la Industria farmacéutica. Algo que les permite detectar el gran interés que despiertan en diferentes compañías europeas y norteamericanas sus proyectos nuevos, como ocurre con el ORY-2001. Esto posibilita un diálogo permanente con esas corporaciones, ya que el modelo de negocio de Oryzon es encontrar socios durante las fases clínicas tempranas, con objeto de llevar a término el desarrollo clínico de los fármacos para que puedan estar cuanto antes a disposición de los pacientes. Explicación que Buesa quiso matizar afirmando que, *"con Con ORY-2001 estamos en una fase temprana y debemos ser prudentes hasta que se obtengan resultados en humanos"*. Ya que el deseo de tratar y curar nunca debe posibilitar que el proceso de investigación y desarrollo de un nuevo fármaco deje de cumplir todas las garantías, razonó el máximo responsable de la compañía.

### Empezando por el principio

Ampliando la respuesta anterior, el director general y CEO de Oryzon relató que su compañía *"desarrolla fármacos experimentales muy novedosos, típicamente hasta Fase I ó Fase II, y después busca el establecimiento de colaboraciones con empresas farmacéuticas que finalicen el desarrollo y hagan la comercialización"*. Motivo por el que Buesa y el resto de los responsables de la compañía son muy prudentes al comentar cómo será la evolución de la firma a corto plazo. Haciendo un ejercicio de proyección temporal, el directivo asumió que *"en los próximos años, Oryzon seguirá desarrollando moléculas pero, para poder llegar a comercializarlas, deberá incrementar su dimensión corporativa"*. Siendo posible que en ciertos mercados nicho, y en el caso de algún medicamento huérfano, la compañía pueda plantearse ese paso tan importante que es la comercialización de cara al futuro. Sin embargo, Buesa también añadió su opinión en relación a la dificultad que existe en Europa de que una empresa alcance esas dimensiones. En EEUU, por contra, ese fenómeno es mucho más frecuente, como así demuestran los casos de Amgen, Celgene, Gilead y muchas otras empresas, que no se podrían citar en el espacio de esta entrevista discursiva, por ser una lista considerablemente larga.

### Moléculas con gran proyección terapéutica

Preguntado sobre los medicamentos en investigación o desarrollo de Oryzon con mejores perspectivas en las áreas terapéuticas en las que está trabajando la compañía, Buesa aclaró que actualmente se dedica a investigar con moléculas pequeñas *first-in class*, y por tanto su trabajo queda fuera del desarrollo de proteínas o anticuerpos monoclonales, por ejemplo. A continuación, citó dos moléculas que ya están en fases clínicas: *"ORY-1001, en el ámbito de Oncología, que ya ha sido licenciada por Roche, y ORY-2001, en el campo de la Neurodegeneración y que ha iniciado la Fase I en humanos hace escasas semanas"*. La primera, ORY-2001 es un inhibidor dual de LSD1-MAOB. La molécula, que se centra en el deterioro cognitivo y la pérdida de memoria, tiene muy buen perfil de seguridad e índice terapéutico en estudios preclínicos. Concretamente, y en modelos no transgénicos con ratones afectados por Alzheimer, se ha observado una marcada mejoría cognitiva en los tratamientos a largo plazo con el fármaco. Según detalló el entrevistado, el potencial de ORY-2001 es tal que Oryzon está

explorando en otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y otras demencias además de la enfermedad de Alzheimer.

En fechas recientes, adelantó Buesa, *"hemos iniciado un ensayo clínico en Fase I con ORY-2001. La inclusión del primer sujeto inicia así el desarrollo clínico de la molécula en el marco de un ensayo, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo para investigar la seguridad, farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de la molécula en sujetos sanos"*. Un estudio del que se mostró especialmente satisfecho el directivo porque se está realizando fundamentalmente en España.

### ORY-2001, molécula versátil

Carlos Buesa también analizó durante la entrevista las claves de la versatilidad de la molécula ORY-2001. Haciendo memoria, el directivo comentó que, *"desde hace tiempo, se tienen datos claros de la posible influencia de la Epigenética en el inicio o desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas"*. Según describió, LSD1 interviene en los mismos complejos transcripcionales que HDAC1 y HDAC2, otros moduladores epigenéticos que controlan el funcionamiento de genes clave para la actividad neuronal. Desde hace tiempo se sabe que en modelos animales de Alzheimer, Parkinson y Huntington inhibiendo HDACs se consiguen mejoras en el estado de los organismos en estudio. Sin embargo, los efectos secundarios de los inhibidores actuales de HDACs no permiten su uso clínico continuado en humanos. De ahí que Oryzon haya resuelto ese nudo gordiano inhibiendo LSD1 con la nueva molécula ORY-2001, que es muy selectiva y, por lo que se ha visto hasta ahora, muy "limpia" en términos de efectos secundarios. Además, ORY-2001 tiene una actividad doble, porque inhibe también MAO-B. En ese punto, Buesa recordó que *"los inhibidores de MAOB ya se utilizan en el tratamiento del Parkinson para intentar controlar el síndrome motor. En el caso de nuestra molécula, se produce una acción potenciadora de la mejora neuronal que viene de la inhibición de MAO-B"*.

### Presencia internacional de la compañía

Junto a lo dicho arriba, Buesa hizo referencia a otras áreas terapéuticas y patologías a las que Oryzon dedica sus investigaciones y desarrollos. Según comunicó, *"la compañía sigue colaborando con Roche para explorar nuevas indicaciones adicionales para ORY-1001. Recientemente, ambas firmas presentaron datos conjuntos en este sentido durante el Congreso de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (ACCR-2016) en Nueva Orleans. Además, el mismo tándem de compañías está investigando a fondo el potencial de ORY-2001 en otras enfermedades neurodegenerativas y*

*neuroinflamatorias con la esperanza de poder lanzar más de un estudio Fase II en 2017"*. Además, precisó Buesa, Oryzon dispone de moléculas avanzadas adicionales que están siendo testadas de forma exploratoria en otras enfermedades. En ese sentido, aseguró el directivo, *"la compañía está tejiendo en estos momentos uno de los portafolios más ambiciosos de la industria española"*. Junto a todo lo anterior, el director general aportó información sobre la participación de Oryzon en las grandes citas científicas mundiales, como la Nueva Orleans. Según comentó, *"todos los congresos a los que asistimos son de gran relevancia ya que estamos hablando de un sector en el que todo son avances y novedades que afectan directamente a la salud de otras personas"*. Añadiendo que en 2016, por ejemplo, Oryzon asistió a la jornada *"Epigenética en el descubrimiento de fármacos"*, que se celebró en el mes de enero en Cambridge (Reino Unido).

### Inminentes avances de relieve

Finalmente, esta cabecera preguntó al entrevistado sobre el momento en que estima que se podrá asistir a un salto realmente cuantitativo en el tratamiento de las enfermedades de Parkinson o Alzheimer, además de en Oncología. Como contestación, Buesa razonó que *"los fármacos que se están desarrollando en estos momentos precisan largos periodos de pruebas y ensayos, que no pueden ser inferiores a los 6 ó 7 años, antes de tener posibilidades reales de comercialización. Siempre es un proceso largo, pero este mismo año puede haber lugar para un importante avance en Alzheimer. Biogen está realizando un ensayo en Fase III tras un estudio en Fase muy prometedor con Aducanumab, un anticuerpo anti Abeta"*. De la misma forma, el responsable de Oryzon anunció que hay gran expectación acerca de los datos que obtendrá Lilly con su ensayo *Expedition 3 S*, en el que se han embarcado 2.000 pacientes a lo largo de 20 meses con su anticuerpo Solanezumab. Ya que, según razonó, *"los anticuerpos anti abeta pueden ser el inicio de una serie*

*de moléculas novedosas que permitan empezar a tratar la enfermedad de manera más efectiva en los próximos años"*. En Parkinson, relató Buesa, *"se espera un mayor número de cambios incrementales con mejores PKs de levodopas y mejores inhibidores MAO"*. Además de estos, añadió, se la FDA ha aprobado hace escasas semanas *Nuplazid (pimavanserin)*, de la compañía Acadia, un nuevo antipsicótico para pacientes con enfermedad de Parkinson. Lanzamientos que definen un prometedor panorama en el que las propuestas de Oryzon y su enfoque epigenética, concluyó Carlos Buesa, ha despertado un enorme interés dentro de las *Big Pharma*. Una apuesta segura por la investigación y la innovación que, sin duda, logrará notables avances en el tratamiento de las enfermedades aludidas en este artículo. +

