

Células Mesenquimales (MSC) en MEDICINA REGENERATIVA

Dra. Ruth Coll
Desarrollo Clínico
Xcelia - División de Terapias Avanzadas
Banc de Sang i Teixits
(www.bancsang.net)





BANC DE SANG
I TEIXITS

www.bancsang.net

Consejo de Administración

Comisiones del Consejo

Dirección Gerencia

Comunicación
Corporativa

Coordinación
Asociaciones

Dirección de Gestión

Económico
Financiero

Personas y Valores

MK y Ventas

Servicios Generales

TIC

Calidad
Control de gestión
Innovación y
proyectos

División de la Sangre

Sangre
Progenitores
Cordón
Leche Materna
Biobanco

División Coagulopatías Congénitas

División de Tejidos

Tejido vivo
Tejido blando
Tejido duro

División Diagnóstica

Inmunoematología
Inmunobiología

División Terapias Avanzadas

Coordinación Dirección de Centros

HVH / Clínic

Bellvitge

Badalona

Sant Pau

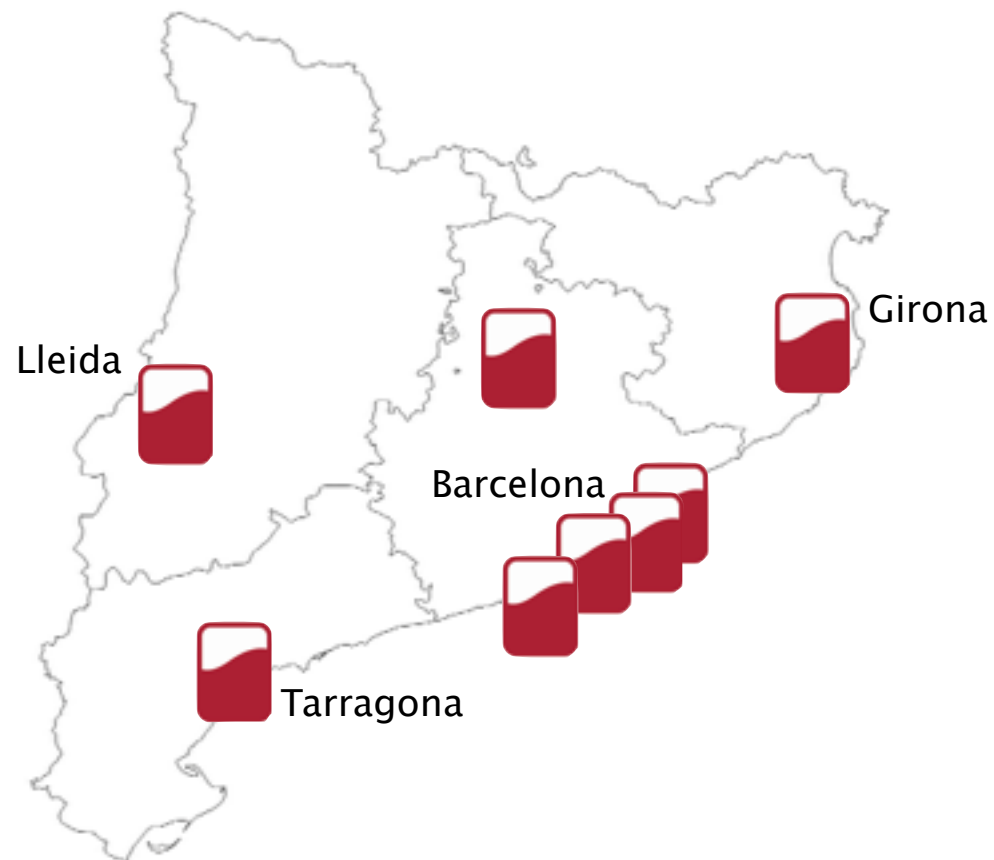
Catalunya Central

Lleida

Girona

Tarragona / T. Ebre

Centros Territoriales



Divisi3n Terapias
Avanzadas



www.xcelia.eu





Misión:

Promover la salud de las personas mediante el desarrollo de medicinas personalizadas y seguras basadas en las terapias celulares y la ingeniería de los tejidos.

Objetivos:

Investigación, desarrollo, registro y explotación de medicamentos celulares:

- Productos basados en células no manipuladas
- Medicamentos de Terapias Avanzadas (MTAs)

Líneas de Trabajo:

- Aparato locomotor
- Sistema nervioso
- Hematología-Inmunoterapia



Dirección

Administración



BANC DE SANG
I TEIXITS

Garantía de Calidad
Jurídica
RRHH
Servicios Generales
Contabilidad
etc...

I + D

Operaciones

Desarrollo
Clínico

Medicina Regenerativa

Utiliza los **propios componentes** del organismo para **curar enfermedades**
Reemplaza o **regenera** células, tejidos u órganos para restablecer una
 función perdida

Cómo?

- Estimulación de los propios mecanismos del cuerpo para reparar mediante:
 - células** terapia celular
 - moléculas activas** factores de crecimiento
 - inmunomodulación
- Reemplazo de la matriz extracelular dañada (**Scaffolds**)
- Reemplazo de órganos o tejidos creados in vitro (**Ingeniería de tejidos**)

La medicina regenerativa está llamada a ser uno de los principales exponentes de la medicina del futuro.

“Del recambio a la regeneración”

Medicamentos de Terapia Avanzada

Medicamento de terapia génica

Sustancia activa a base de **ácido nucleico recombinante**

Medicamento de terapia celular somática

Células o tejidos sujetos a **manipulación sustancial** o con **función distinta** a la función esencial que tiene en el donante

Producto de ingeniería tisular

Células o tejidos **manipulados por ingeniería** para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano

Medicamento combinado de terapia avanzada

20 June 2014. EMA/CAT/600280/2010 Rev.1. Committee for Advanced Therapies (CAT)
Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products
ATMP: Advanced Therapy Medicinal Product

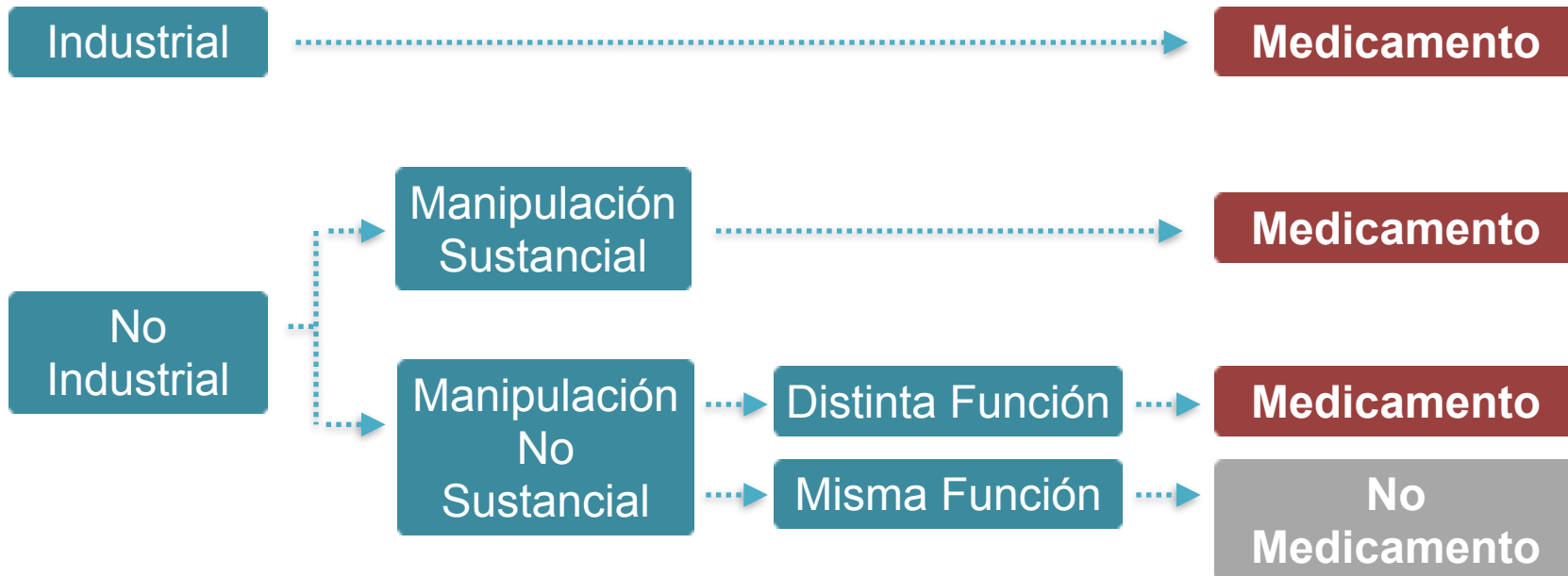
Manipulación No Sustancial

- Corte
- Trituración
- Moldeo
- Centrifugación
- Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas
- Esterilización
- Irradiación
- Separación, concentración o purificación celular
- Filtrado
- Liofilización
- Criopreservación
- Vitrificación



Medicamento / No Medicamento

PROCESAMIENTO



Jerarquía

Células Totipotenciales (zigoto)

Tejido embrionario (endodermo, mesodermo y ectodermo)

Tejidos extraembrionarios (e.g.placenta)

Células Pluripotentes (células madre embrionarias e IPS)

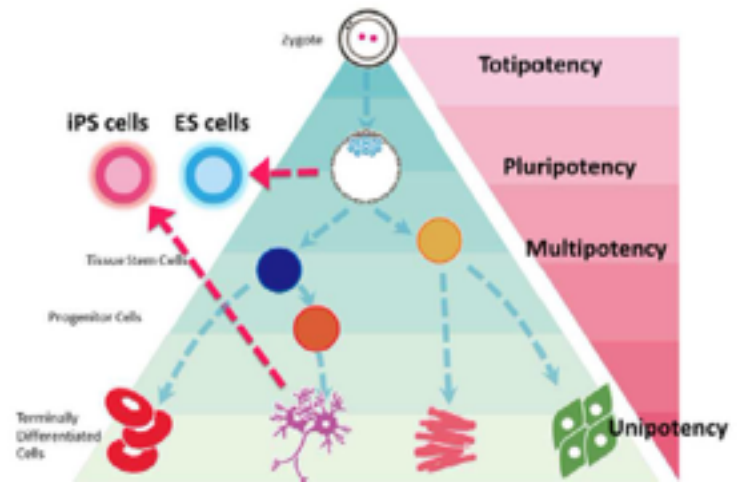
Tejido embrionario (endodermo, mesodermo y ectodermo)

Células Multipotentes (e.g. células madre hematopoyéticas, **células mesenquimales**)

Diferenciación celular limitada

Células Unipotentes (e.g. células espermiogénicas)

Un único tipo celular



Historia MSC



Edward D Thomas

Trasplante Médula Ósea

1957

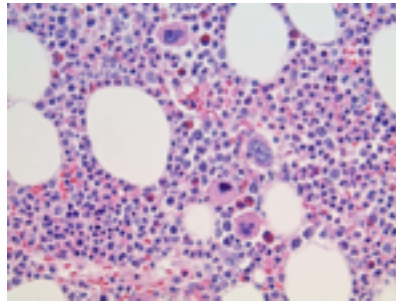
1976

1987

1998

2006

Historia MSC



AJ Friedenstein

Células adherentes en
MO capaces de formar
hueso y cartílago

1957

1976

1987

1998

2006

Historia MSC

In vitro
Proliferación
Autorrenovación
Multipotencialidad



AJ Friedenstein
“Células
troncales
estromales”

1957

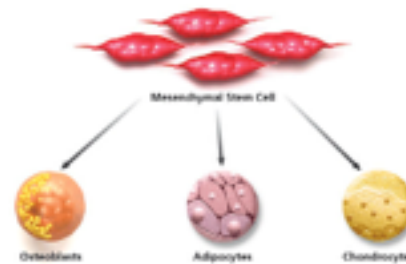
1976

1987

1998

2006

Historia MSC



Fortier & cols.

Aislamiento, cultivo
y expansión MSC

1957

1976

1987

1998

2006

Historia MSC

Criterios MSC humanas

- Adherentes
- Diferenciación *in vitro* al menos a 3 linajes celulares (osteoblastos, condrocitos y adipocitos)
- Expresan Ag de superficie
- No expresan Ag hematopoyéticos



1957

1976

1987

1998

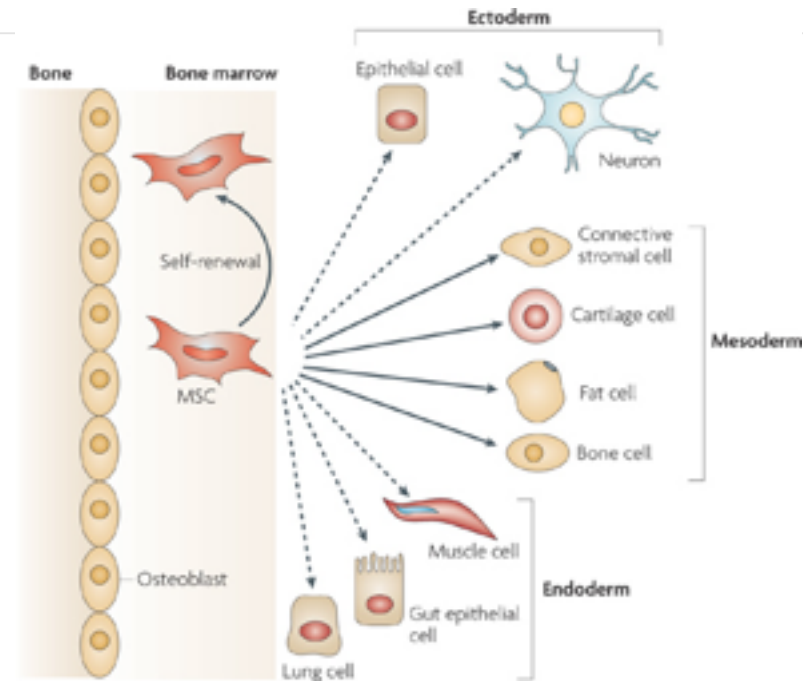
2006

Células Mesenquimales

- Adultas
- Multipotentes
- Morfología fibroblastoide
- Plasticidad hacia diversos linajes celulares
- Pueden obtenerse de diferentes tejidos
- Adhesión al plástico
- Diferenciación y Proliferación in vitro
- Frecuencia en MO: 1/100.000 CN
- Ausencia de un marcador único

Tabla I. Criterios para Identificar MSC (Dominici *et al.*, 2006).

Criterios		
1. Adherencia al plástico en condiciones de cultivo estándar		
2. Fenotipo	Positivo ($\geq 95\%$)	Negativo ($\leq 2\%$)
	CD105	CD45
	CD73	CD34
	CD90	CD14 o CD11b
		CD79_ o CD19
		HLA-DR
3. Diferenciación in Vitro: osteoblastos, adipocitos, condroblastos (demostrado por tinción del cultivo celular)		



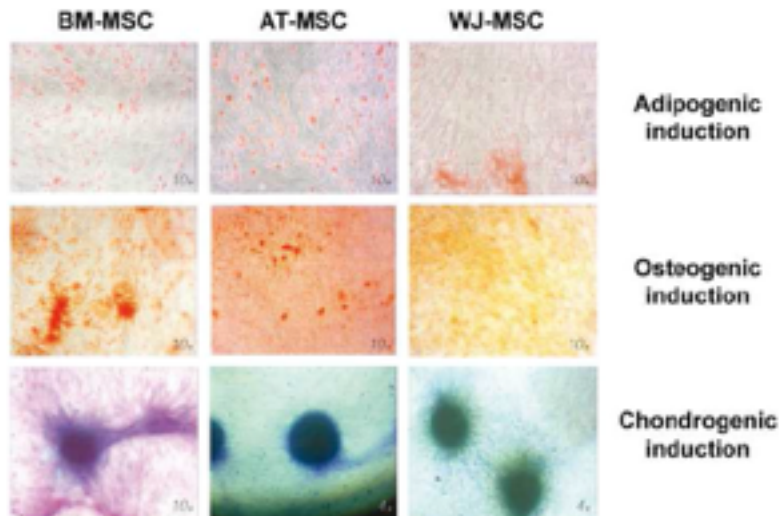
Nature Reviews | Immunology

International Society for Cellular Therapy
ISCT

Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop Dj, Horwitz E. Cytotherapy. 2006;8(4):315-7. PMID: 16923606

Fuente de Obtención

- Médula ósea
- Tejido adiposo
- Cordón umbilical
- Sangre periférica
- Líquido sinovial
- Pulpa dental
- Líquido amniótico y placenta



PARAMETRO	Médula ósea	Sangre de cordón umbilical	Tejido adiposo
Éxito de aislamiento	100%	30-34%	100%
Formación de monocapa adherente	4 - 5 días	2 - 4 semanas	4 - 5 días
UFC-F obtenidas en la monocapa adherente (número)	83 ± 61	0.002 ± 0.004	557 ± 673
Capacidad de diferenciación osteogénica	71.4%	100%	78.8%
Capacidad de diferenciación adipogénica	100%	0%	94%
Capacidad de diferenciación condrogénica	100%	100%	100%
Expresión antígenos (%)			
CD44	97.5 ± 5.1	99.7 ± 0.5	99.8 ± 0.2
CD73	90.0 ± 20.0	99.3 ± 1.3	99.6 ± 0.5
CD90	99.1 ± 2.5	97.8 ± 7.1	99.6 ± 0.2
CD105	88.1 ± 7.4	72.4 ± 20.0	90.4 ± 5.9
HLA I	95.2 ± 6.0	94.3 ± 6.8	98.8 ± 2.8

Adaptado de Kim S y colaboradores 2006 y Wagner W y colaboradores 2005.

Mecanismo de acción

Integración

- Homing (migración): hacia el tejido diana a través del sistema circulatorio
- Engraftment (injerto): no implica necesariamente funcionalidad
- Niche (nidación): diferenciación con repercusión funcional

Efecto paracrino y de señalización celular (Caplan 2009)

Principales efectos de las MSC

- Acción antiinflamatoria
- Acción analgésica
- Permiten el crecimiento y diferenciación de las células progenitoras
- Inmunomodulación
- Antiapoptosis
- Angiogénesis
- Quimiotracción
- Efecto anti-fibrosis

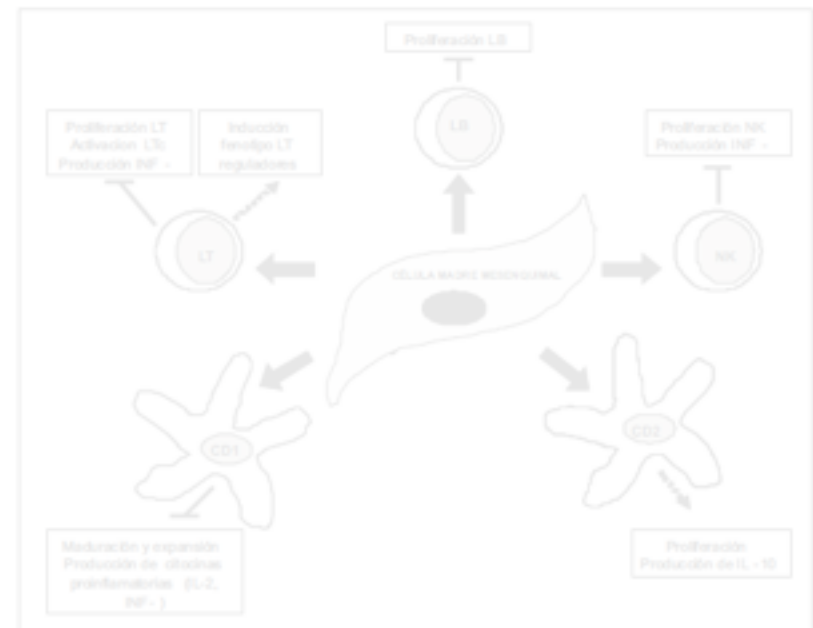


Figura 1. Efecto de las células madre mesenquimales sobre el sistema inmune. Adaptado de Rasmussen I, 2008.

Patologías tratadas con MSC

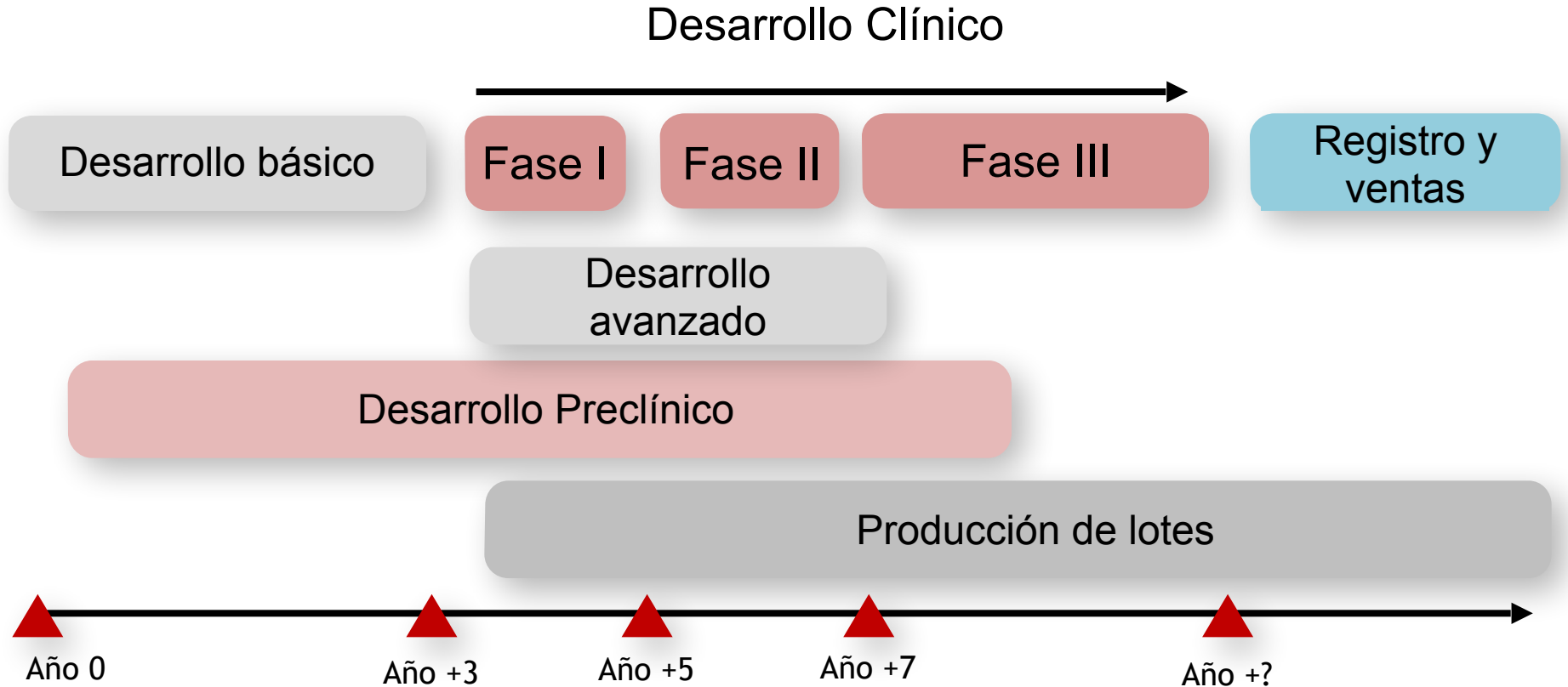
Aparato Locomotor	Defecto local cartílago articular (rodilla) Artrosis (rodilla) Artritis degenerativa Pseudoartrosis atrófica Osteogénesis imperfecta
Aparato Digestivo	Enfermedad de Crohn Fístula perianal
Cardio-Vascular	IAM agudo Isquemia post-IAM crónico Isquemia de extremidades
Endocrino	Diabetes Mellitus tipo I y II
Inmunología	GVHD agudo y crónico Lupus eritematoso sistémico refractario
Hepato-biliar	Cirrosis de Wilson Fibrosis hepática Cirrosis biliar primaria refractaria
Trasplantes	Trasplante hepático o renal
Neoplasias	Fallo renal agudo por cisplatino en tumores sólidos
Aparato Respiratorio	Enfisema pulmonar severo Bronquiolitis obliterante post-trasplante pulmonar
Sistema Nervioso	Esclerosis múltiple Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) Enfermedad de Parkinson Neuroblastoma refractario a tratamiento Accidente vascular cerebral Lesión espinal



Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, Slaby O, Michalek J

Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells.
Stem cells dev. 2012 Sep 20;21(14):2724-52.
doi: 10.1089/scd.2011.0722.

Medicamentos Celulares



Características de los EC con MSC

- Serología:
 - HIV** (Anti-HIV I/II-Ac)
 - VHB** (HBsAg, HBcAc)
 - VHC** (Anti-HCV-Ac)
 - Lues** (TP-Ac)
- Trazabilidad
- Seguimiento a largo plazo (seguridad y eficacia)
- Archivo de la documentación por 30 años
- Registro centralizado (Agencia Europea)
- Programación de pacientes
 - Envío y recogida maleta obtención MO (autólogo) y/o
 - Envío producto al centro
- Gestión directa con el clínico (no acostumbra a intervenir la farmacia del hospital)

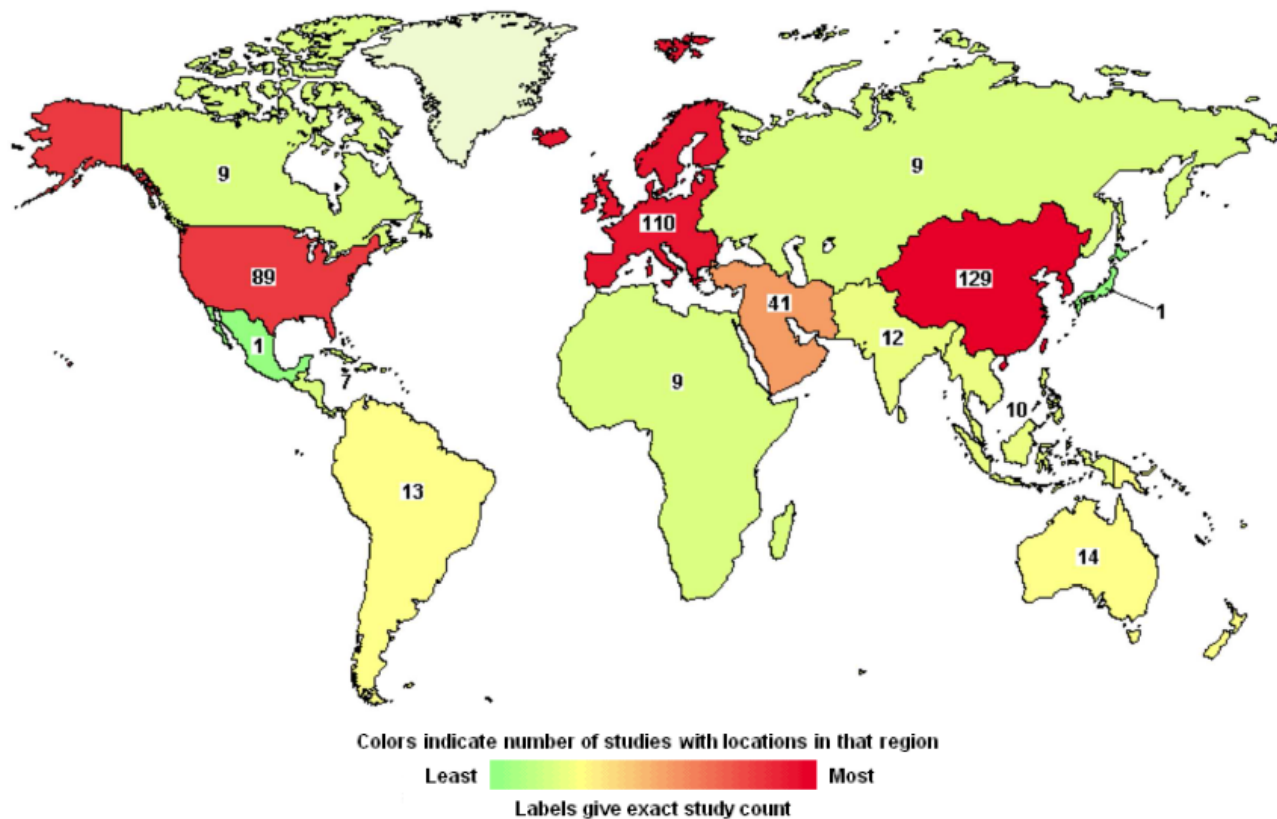


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Ensayos Clínicos con MSC

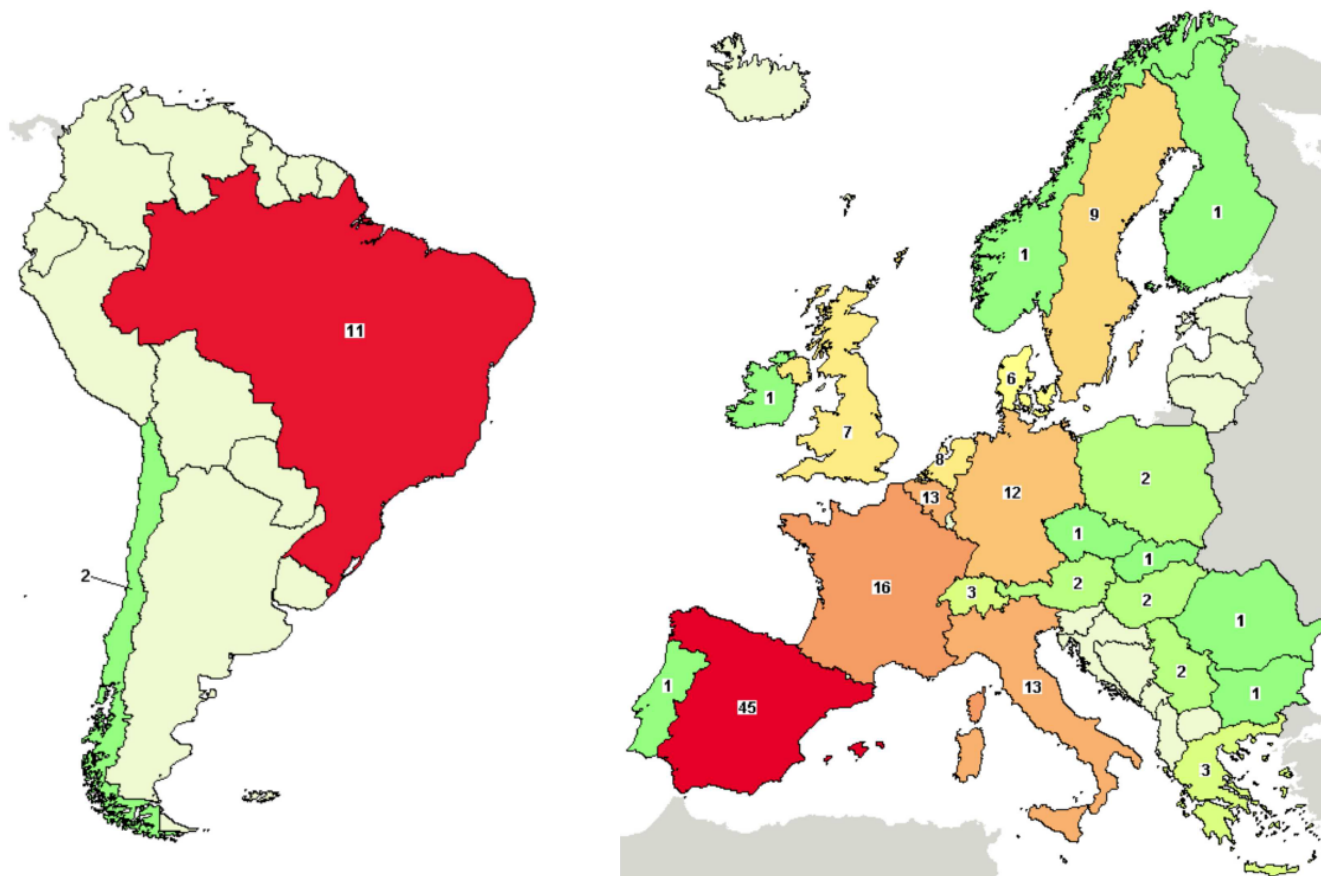
438 Estudios Clínicos

Fuente: www.clinicaltrials.gov (19 septiembre 2014)



Source: <http://ClinicalTrials.gov>

Ensayos Clínicos con MSC (II)



Fuente: www.clinicaltrials.gov (19 septiembre 2014)

Ensayos Clínicos con MSC en Chile

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"
Search for studies:
[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies by Topic](#) | [Glossary](#)

[Find Studies](#) | [About Clinical Studies](#) | [Submit Studies](#) | [Resources](#) | [About This Site](#)

[Home](#) > [Find Studies](#) > Search Results Text Size ▾

2 studies found for: mesenchymal stem cells chile
[Modify this search](#) | [How to Use Search Results](#)

[List](#) | [By Topic](#) | [On a Map](#) | [Search Details](#)

+ Show Display Options Download Subscribe to RSS

☐ Include only open studies ☐ Exclude studies with unknown status

Rank	Status	Study
1	Recruiting	Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy Condition: Dilated Cardiomyopathy Interventions: Biological: ucMSC; Other: Controls
2	Enrolling by invitation	Autologous Mesenchymal Stem Cells in Spinal Cord Injury (SCI) Patients Condition: Spinal Cord Injury Intervention: Procedure: Autologous Mesenchymal Stem Cells

▲ TO TOP

† Indicates status has not been verified in more than two years

Fuente: www.clinicaltrials.gov (19 septiembre 2014)

Obtención de MSC



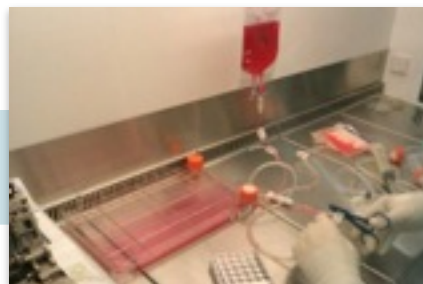
XCEL-M-ALPHA



XCEL-MT-OSTEO-ALPHA



Fabricación de MSC



Ensayos Clínicos en Xcelia-BST

MSC autólogas en suspensión

- Artrosis de rodilla
- Lesión degenerativa de menisco
- Esclerosis múltiple

MSC autólogas combinadas con hueso de banco

- ONCF
- FE
- Pseudoartrosis

MSC alogénicas + hueso en polvo de banco

- Fractura de fémur proximal en ancianos



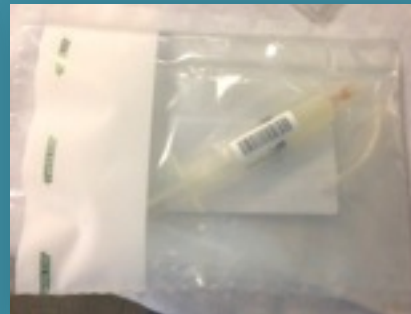
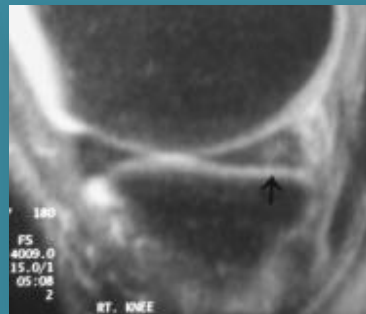
MSC Autólogas en Suspensión

ClinicalTrials.gov

- Artrosis de rodilla
- Lesión degenerativa de menisco
- Esclerosis múltiple

NCT01227694

NCT02033525

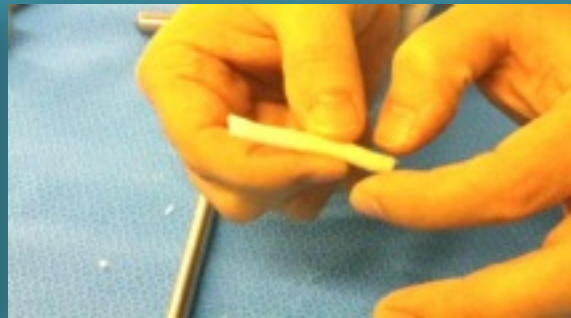
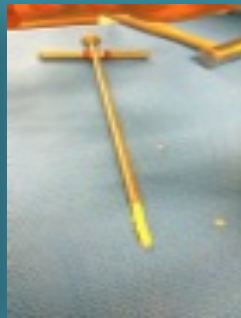


MSC Autólogas en Hueso Esponjoso de Banco de Tejidos

ClinicalTrials.gov

ONCF (EudraCT)

NCT01605383

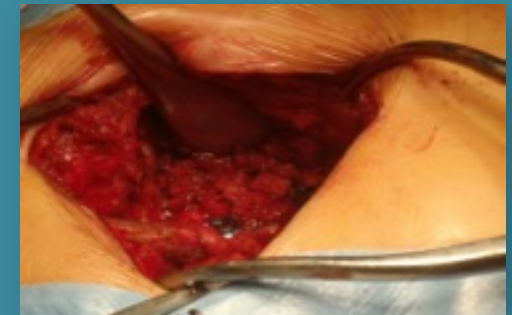
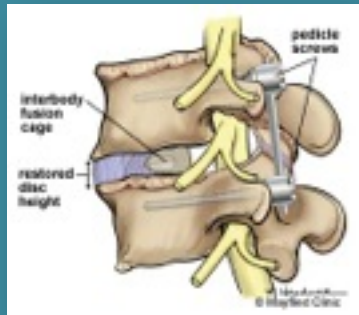


MSC Autólogas en Hueso Esponjoso de Banco de Tejidos (II)

ClinicalTrials.gov

Fusión Espinal

NCT01552707

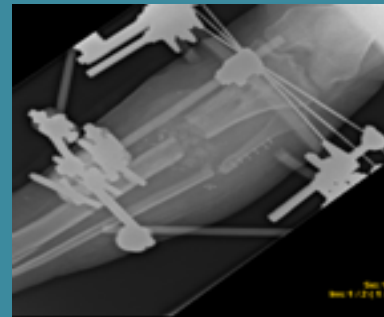


MSC Autólogas en Hueso Esponjoso de Banco de Tejidos (III)

ClinicalTrials.gov

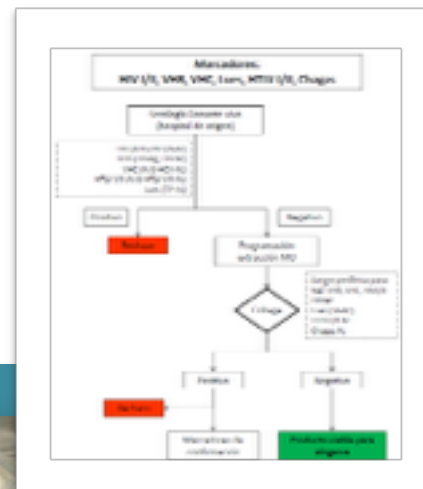
Pseudoartrosis

NCT02230514



MSC Alogénicas (MSC en suspensión + Hueso Esponjoso en polvo de Banco de Tejidos)

Fractura de fémur proximal en ancianos



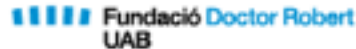
Cuestiones por resolver y futuras líneas de trabajo

- ¿Cuál es la **dosis** adecuada de MSC?
- ¿Cuál es el **mejor origen** de MSC para las distintas lesiones?
- ¿**Cuántas** dosis? ¿qué **periodicidad**?
- ¿En qué **momento** de la lesión (agudas, subagudas, crónicas)?
- ¿Posibilidad de utilizar MSC **alogénicas** (bancos de MSC)?
- ¿Posibilidad de obtener MSC suficientes de **sangre periférica**?
- Clarificar si predomina la **integración** celular vs **señalización**
- **Cuantificación** de la regeneración



**Muchas gracias
por su atención**

MÁSTER UNIVERSITARIO EN MEDICINA TRANSFUSIONAL Y TERAPIAS CELULARES AVANZADAS



- Máster de 2 años
- 100% online
- Acreditado por la Universitat Autònoma de Barcelona y reconocido en todo el mundo.
- Línea en inglés y línea en español

**ABIERTO PERÍODO DE INSCRIPCIÓN HASTA
12 DE OCTUBRE DE 2014**

Más información: www.emtact.eu