

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología León. Septiembre 2010

Mesa Redonda sobre Terapias celulares / Avanzadas / Innovadoras / Papel de los fármacos

Terapia Celular aplicada al Aparato Locomotor

Dr. Lluís Orozco Delclós - Dr. Robert Soler Rich

“Institut de Teràpia Regenerativa Tissular (ITRT)” – Centro Médico Teknon. Barcelona

La aplicación de Terapias Avanzadas (TA) en patología del aparato locomotor se restringe por el momento al ámbito de los ensayos clínicos desarrollados por un reducido número de equipos investigadores y contemplan una “n” limitada. A pesar de los pocos datos disponibles, se han generado grandes expectativas y se piensa que las TA serán la solución para vencer patologías refractarias.

Nuestro grupo de trabajo participa, junto con otras entidades públicas y privadas, en diversos ensayos clínicos que exploran el potencial regenerativo de las células progenitoras mesenquimales (MSC), *multi o pluripotenciales*, autólogas, en patologías refractarias del tejido óseo, disco intervertebral y cartílago articular. Estas células, obtenidas por aspiración de medula ósea o tejido adiposo, sometidas a un proceso de selección y cultivo, han mostrado su potencial regenerativo y también una acción antiinflamatoria que per se sola nos suscita gran interés.

Se acepta que el potencial regenerativo de las MSC se relaciona con sus características fenotípicas (cualidad-eficacia) y con la dosis aplicada (dosis-eficacia). La terapia celular implica pues la disposición de la cualidad y cantidad necesaria de células progenitoras que posibilite la administración de una dosis terapéutica. Esto obliga a procedimientos normalizados de trabajo (PNT) en laboratorio para selección y cultivo celular de MSC con criterios “GMP” (RD 223/2004, Ley 29/2006, RD 1344/2007, Ley 14/2007).

Estas MSC multimanipuladas se consideran un medicamento y para su uso terapéutico han de cumplir los requisitos que impone la investigación con un nuevo fármaco lo que supone su acreditación del producto celular como “Producto en Investigación” (PEI) y el control tanto por parte de la “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” (AEMPS) (CE Nº 1394/2007 y CE Nº 668/2009) como por la Organización Catalana de Trasplantes en nuestra comunidad autónoma (RD 1301/2006). Por su parte la AEMPS está asistida por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), organismo que recientemente ha asumido la responsabilidad de impulsar las Terapias Avanzadas (RD1825/2009). Por otra parte la Administración exige en la mayoría de proyectos experiencia preliminar “*In Vitro*” e “*In Vivo*” en condiciones de Buena Práctica de Laboratorio (BPL) (RD 2043/94 y RD 1369/2000) y que la aplicación celular se realiza en el contexto de un acto quirúrgico, la complejidad operativa implica que el desarrollo de los ensayos, llevados a término por equipos multidisciplinares muy conjuntados y con dedicación exhaustiva al proyecto, supone una inversión económica muy importante que prácticamente solo está al alcance de la industria farmacéutica o del erario público.

Tejido óseo

Iniciamos los estudios en el año 2003 con dos estudios pilotos, sometidos al control de la OCATT (Organización Catalana de Trasplantes), para evaluar viabilidad y seguridad de las TRC* en pseudoartrosis no hipertróficas de huesos largos (**n=6**) y regeneración de maxilar atrófico en casos de edentulismo (**n=5**). *(Células progenitoras de médula ósea expandidas con el bioreactor de Aastrom Biosciencias Inc.).

Los datos obtenidos en estos estudios también fueron muy satisfactorios respecto a la eficacia. Se consiguió la curación de los 6 casos de pseudoartrosis evocando un modelo de curación "*per primam*" en un tiempo medio de 4 meses. La histomorfometría en las intervenciones sobre el maxilar mostraron un incremento significativo ($p<0.01$) de la altura ósea en la zona injertada con TRC frente a la contralateral no injertada (control). Con motivo de la ley promulgada en mayo del 2004 se detuvo la puesta en marcha de nuevos estudios y llevamos a cabo el procedimiento de solicitud de PEI para las TRC. La autorización fue concedida en noviembre del 2005. A partir de esta fecha se han proseguido con los estudios referentes a pseudoartrosis (**n=10**) y osteonecrosis de la cabeza del fémur (**n=9**). Dados los indicios de eficacia, la ausencia de efectos tóxicos, adversos y complicaciones atribuibles al producto celular, la AEMPS autoriza regularmente al equipo investigador a continuar realizando tratamientos sumando en la actualidad 14 tratamientos más habiendo conseguido un índice de curaciones superior al 80%.

Disco intervertebral lumbar

En convenio con el Instituto de Salud Carlos III, desarrollamos el ensayo clínico fase I-II, unicéntrico, No.Eudra-CT: 2008-001191-68, con objetivos de regeneración del disco intervertebral lumbar en casos de patología discal contenida y clínica refractaria. El ensayo se enmarca en el Plan de Terapias Avanzadas y Medicina Regenerativa, promulgado por el Consejo de Ministros (11-X-2007). Evalúa la viabilidad, la seguridad y los indicios de eficacia regenerativa de la infiltración intradiscal percutánea de MSC de médula ósea autóloga, expandidas con metodología GMP del Instituto de Biología Genética Molecular (Universidad de Valladolid y CSIC).

El procedimiento implica la obtención de médula ósea (80 mL) por aspirado del hueso ilíaco bajo sedación y anestesia local. La muestra se remite a la Unidad de Terapia Celular del IBGM donde, durante 3 semanas, se realiza el procedimiento de selección y cultivo de las MSC en condiciones GMP.

El producto celular mesenquimal autólogo generado tras el proceso (MSV) se transporta por vía aérea al centro de aplicación (Centro Médico Teknon) y se infiltra percutáneamente bajo control radioscópico a dosis de $15\pm 5 \times 10^6$ MSC por disco (Máximo 2 discos. Dosis máxima 40×10^6 MSV).

Se han tratado los 10 pacientes previstos en el ensayo y posteriormente 10 pacientes aplicando la clausula de exclusión. El procedimiento ensayado se ha demostrado viable y no se han registrado efectos adversos, tóxicos ni complicaciones atribuibles al producto celular. La evolución clínica es altamente favorable con variaciones significativas en EVA y los test de OSWESTRY y SF-36, también se han determinado indicios de regeneración a 6 y 12 meses mediante RNM semicuantitativa.

Cartilago articular

Se espera que les MSC, actuando tanto sobre el cartílago como sobre la membrana sinovial, ampliarán las indicaciones y superarán los resultados de las células precursoras, unipotenciales, autólogas, que son las aplicadas en llamado injerto de condrocitos cultivados, terapia ya consolidada en el tratamiento de lesiones focales, profundas, limitadas, del cartílago. Se ha publicado la aplicación de MSC a la manera del injerto de condrocitos cultivados, es decir contenidas en una cobertura perióstica o similar, refiriendo que puede mejorar los resultados obtenidos con células precursoras. Pero la mayor parte de la investigación se dirige a obtener una matriz idónea para la nidación y diferenciación celular, que ofrezca la consistencia suficiente para soportar movimiento precoz y un índice de biorreabsorbilidad favorable, sin olvidar que sea realmente aplicable a poder ser por vía artroscópica.

Uno de los sistemas contemplados es el cultivo tridimensional sometido a movimiento que condiciona la diferenciación de MSC hacia la vía condral. Un vez se considera que las células han arraigado en la matriz, se efectúa la implantación. En esta línea trabajan intensamente muchos equipos investigadores, también españoles, que nos consta han conseguido la generación de cartílago hialino siguiendo el procedimiento citado.

Las experiencias publicadas sobre regeneración cartilaginosa en artrosis, lesión difusa de la superficie del cartílago articular, mediante infiltración articular de MSC, se han limitado hasta hace poco tiempo al modelo animal donde han demostrado la capacidad de supervivencia y proliferación en el medio articular, su apetencia por la nidación en zonas de lesión provocada, la capacidad regenerativa de lesiones meniscales y la regeneración cartilaginosa hialina con colágeno tipo II. El efecto siempre es dosis-dependiente.

Nuestro grupo de trabajo ha confirmado estos aspectos en estudios en modelo animal ovino y equino y actualmente desarrolla dos ensayos clínicos sumando una $n=27$ de los que se espera contar con los primeros resultados el año próximo.