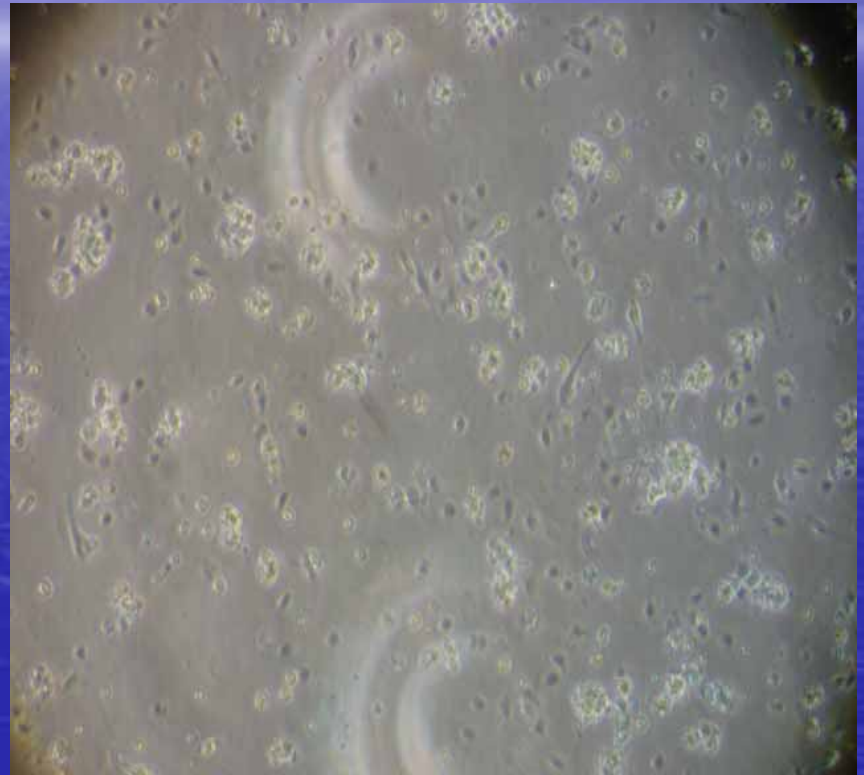
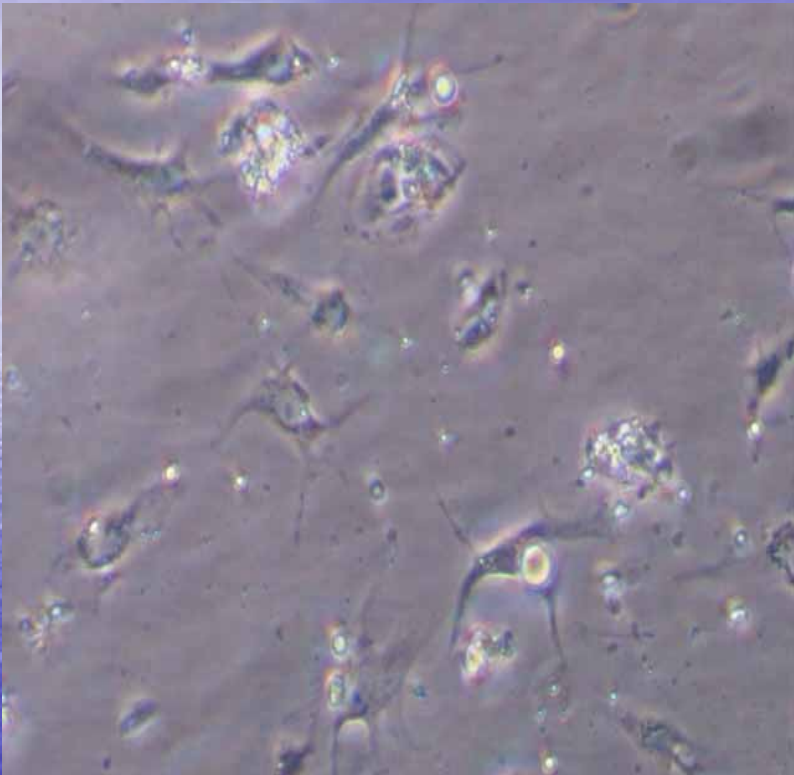




# Uso Terapia Celular en Hospitales españoles



Jacobo Trébol López.  
Facultad de Medicina UAM y H.U. La Paz.  
Tutor: Damián García-Olmo.



# Introducción:

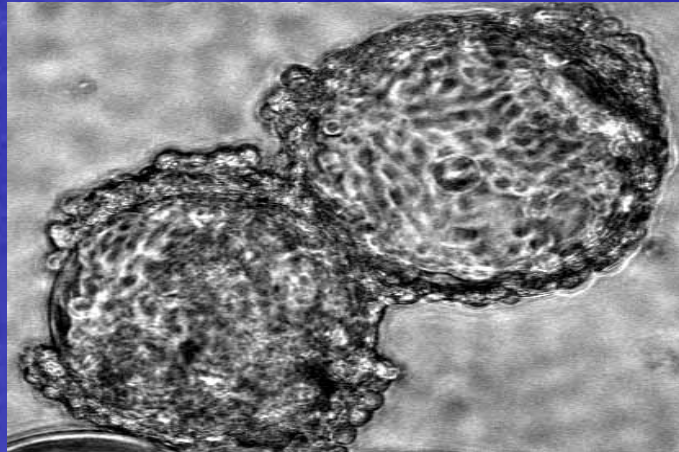
# Objetivos:

- Razonar potenciales aplicaciones.
- Ver aplicaciones experimentales en nuestro país.
- Conocer los ensayos que están en marcha en los centros españoles.
- Futuros ensayos.



# Posibles aplicaciones:

- Transplantes celulares, ¿la panacea?: órganos dañados, pg degenerativa,...
- Mejora de transplantes:
  - Terapia génica somática.
  - Reconstrucción de órganos y tejidos.



# Elección: Adulta VS embrionaria.

|                       |  ADULTA  | EMBRIONARIA               |
|-----------------------|--|---------------------------|
| POTENCIALIDAD         | Pluripotencial??   | Pluripotencial            |
| REPLICACIÓN           | < Capacidad?   | > Capacidad               |
| POT. TUMORIGÉN        | No conocido  | Si: teratomas             |
| OBTENCIÓN             | >nº, <precio, >nº fuentes  | <nº, >precio, <nº fuentes |
| RECHAZO               | No existe  | Existe salvo clonación    |
| MODIFICACIÓN GENÉTICA | Posible  | Posible                   |
| LEGISLACIÓN           | Inexistente (cons informado)   | Rígida y variable         |



Material y  
métodos:



# Material y métodos:

- Revisión bibliográfica terapias experimentales.
- Revisión aplicaciones clínicas España.
- Seguimiento programa del H.U. La Paz para tratamiento fístulas de la enfermedad de Crohn.



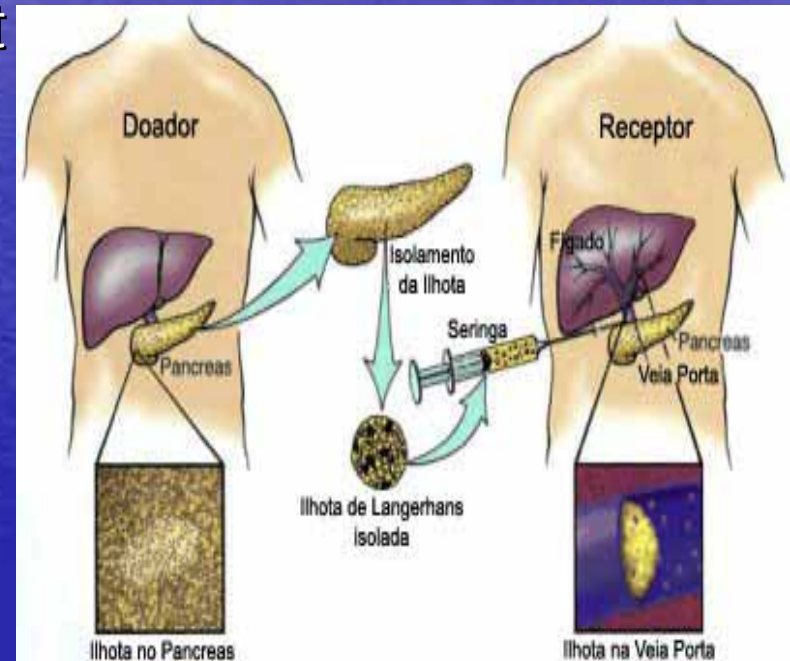
# Resultados: tipos de terapia y experimentos.

Terapia celular y transplantes.  
Terapia génica somática.  
Reconstrucción de órganos y tejidos.



# Ventajas e inconvenientes transplantes:

- Ventajas:
  - Permiten autotrasplantes (st adultas).
  - Obvian problemas de aloinjertos:
    - escasez donantes compatibles
    - necesidad inmunosupresores
- Inconvenientes:
  - Diferenciación
  - Organización funcional



# Transplantes con embrionarias: problemas:

- **Comunes a todas:**
  - Tumorigénicas.
  - Diferenciación.
  - Escasez de Bancos.
- **Dependientes transferencia nuclear:**
  - Difícil y costosa.
  - Introducción mutaciones del núcleo somático donante.
  - "Edad" producto. ¿ "Rejuvenece"?
  - Posible alteración Impronta genética.
- **Se evitan usando adultas (además sin rechazo, problemas éticos,...)**



# Transplantes con adultas: ventajas:

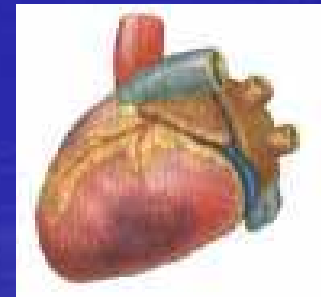
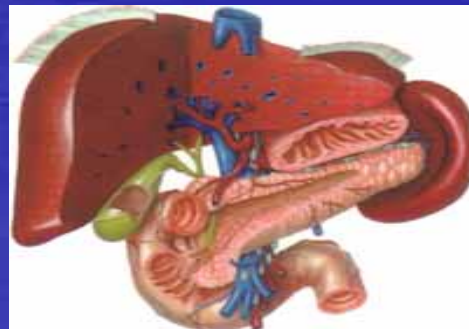
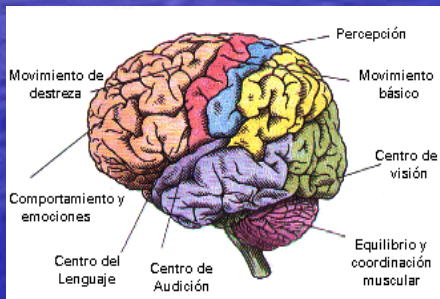
- No tumorigénicas.
- Mayor facilidad y rentabilidad obtención.
- Obvian problemas éticos trabajo con embrionarias.
- No rechazo.





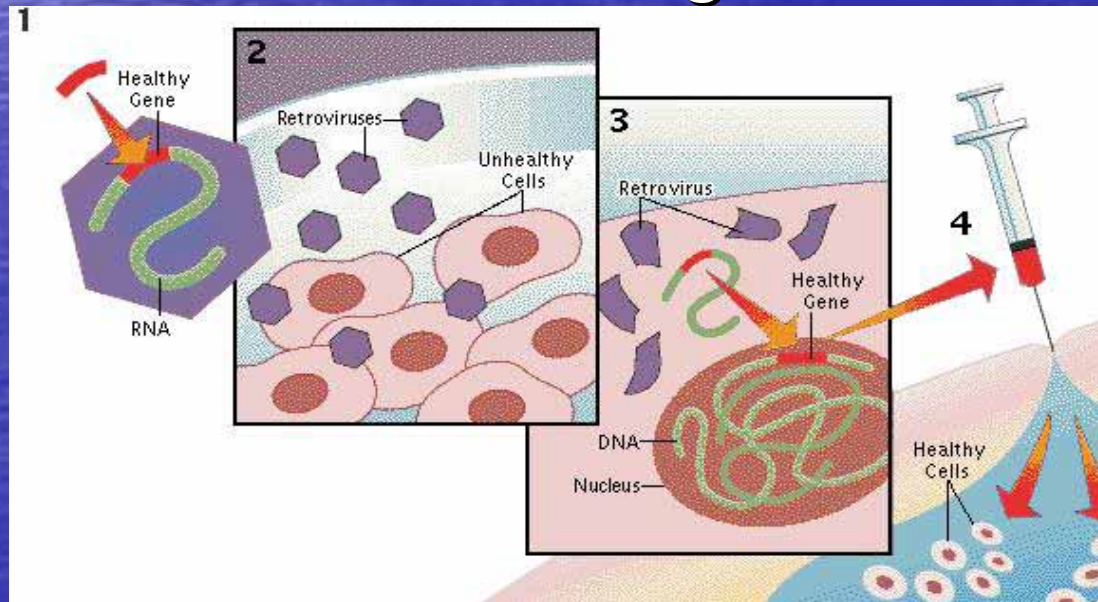
# Ejs experimentales trasplantes:

- Cerebro: Neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas de ES de ratón.
- Hígado: En ratones trasplantes de médula ósea para corregir tirosinemia.
- Corazón: en ratones infartados reparación del 68% del tejido con ES de médula ósea.
- Páncreas: Bernat Soria consigue céls  $\beta$  pero no secretoras.



# Terapia génica somática:

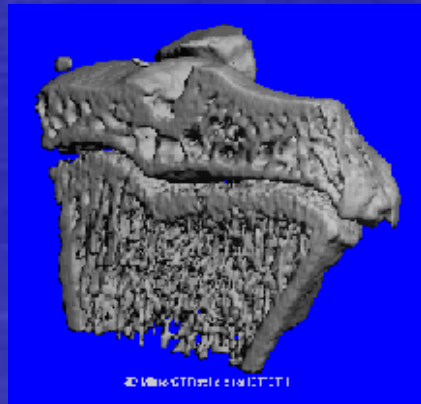
- Def TG: dar material genético a una célula para corregir un defecto o dotarla de una nueva función beneficiosa.
- Las SC humanas son **excelentes para manipulación genética mediante recombinación homóloga**.



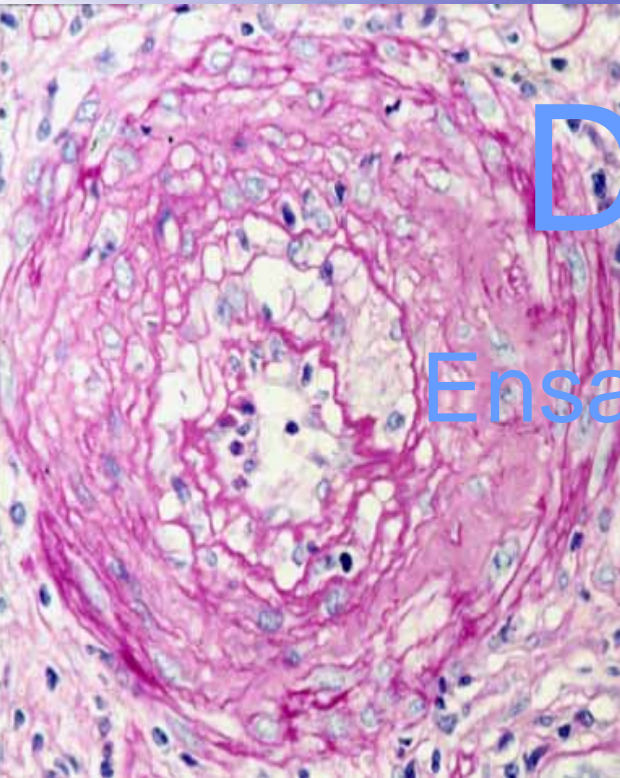


# Reconstrucción de órganos y tejidos:

- Necesidad de estructuras (“andamios”) organizadas 3D. Ejemplos:
  - “Prótesis óseas biológicas”: ej: trozos de coral con células madre mesenquimales. Éxito en ovejas.







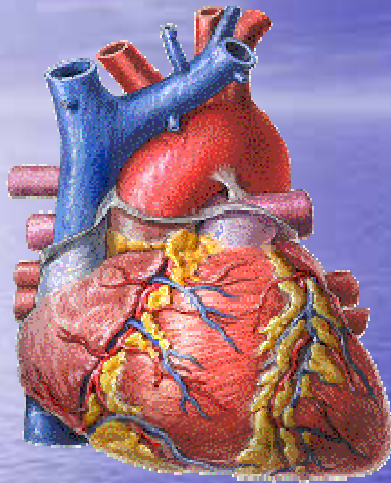
# Discusión:

Ensayos en curso: IAM,  
Crohn

Futuro



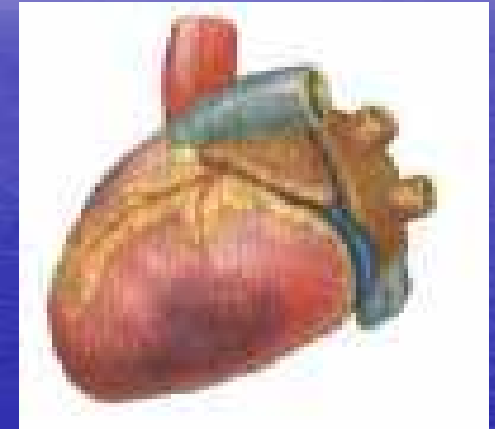
# Terapia celular en IAM.



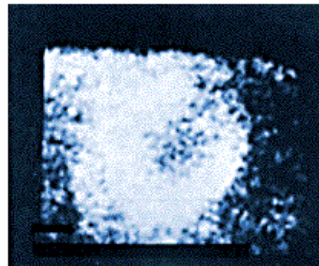
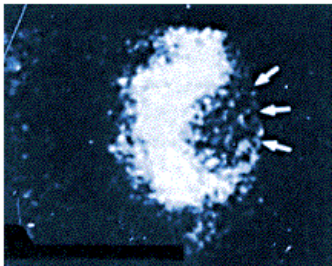
Corazón normal



Estenosis coronaria

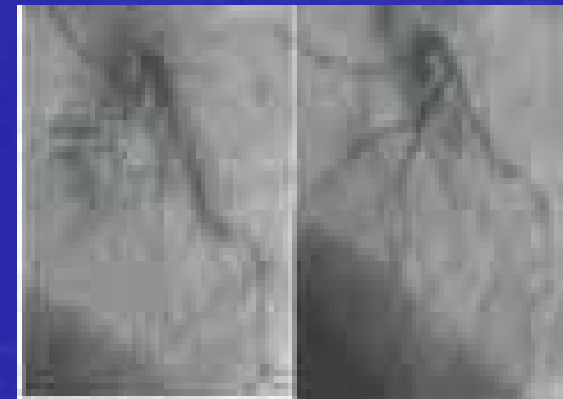


I AM basal



**Fig. 67.4.** *Gammagrafía con talio en un paciente con isquemia anterior. Se comprueba la ausencia de captación en la zona anterior (flechas), durante el esfuerzo (izquierda), que se corrige parcialmente en la gammagrafía realizada en reposo 4 h más tarde (derecha).*

Diagnóstico



Angioplastia: tto



# Papel SC en IAM:

- A nivel aterosclerosis⇒nada.
- Mejorar la cicatrización⇒más resistente y funcional.
- Obtener rabdomiocitos cardíacos⇒ el sueño.



# Terapia celular en IAM.

- Vías de acceso para implante de células madre:

quirúrgica

intracoronaria

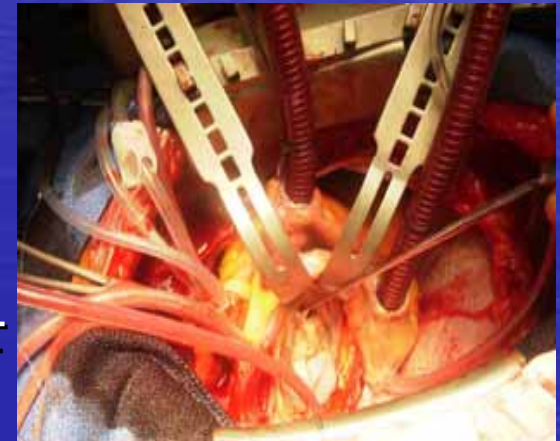
endocárdica



EKG IAM

# IAM: Navarra.

- Febrero de 2002 (1ª en España): mioblastos del vasto externo por vía transmiocárdica.
- Un año después:
  - ↑ ↑ FE.
  - > motilidad y viabilidad.
- 8 pacientes en seguimiento.
- Planteamiento TG somática: VEGF con adenovirus
- Nuevo proyecto conjunto: mioblastos + progenitores de médula ósea.



# IAM: Ramón y Cajal.

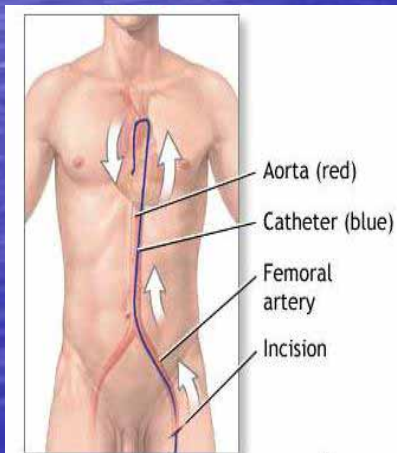
- Células madre adultas de médula ósea de la cresta ilíaca implantadas por vía intracoronaria tras 4 a 6 días de la angioplastia. A los 6 meses control.
- Hasta ahora seis pacientes.
- Ventaja vía de administración: no existen referencias de arritmias.





# IAM: TeCAM Valladolid.

- Implante intracoronario de células madre procedentes de médula ósea.
- 9 pacientes incluidos.
- Resultados alentadores.



# Terapia celular en E. Crohn



Radiología Crohn

Endoscopia Crohn

# Crohn: H.U. La Paz.

- Una manifestación frecuente (20%) y grave son las fístulas, sobre todo perianales, muchas veces refractarias al tto

Fístula recto-vaginal

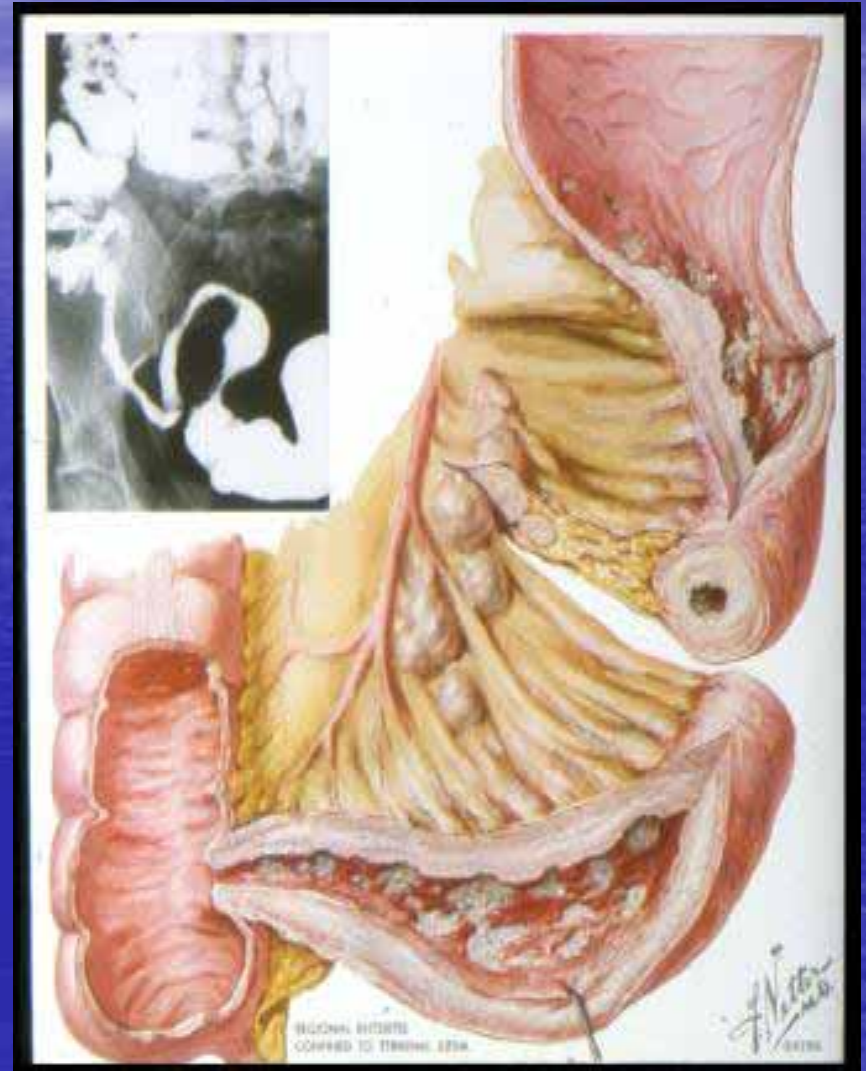


Fístula entero-cutánea



# Objetivo uso SC en Crohn:

- Obtener SC.
- Implantarlas en la fístula para que hagan una cicatriz resistente y duradera.
- Las SC no curan la enfermedad.



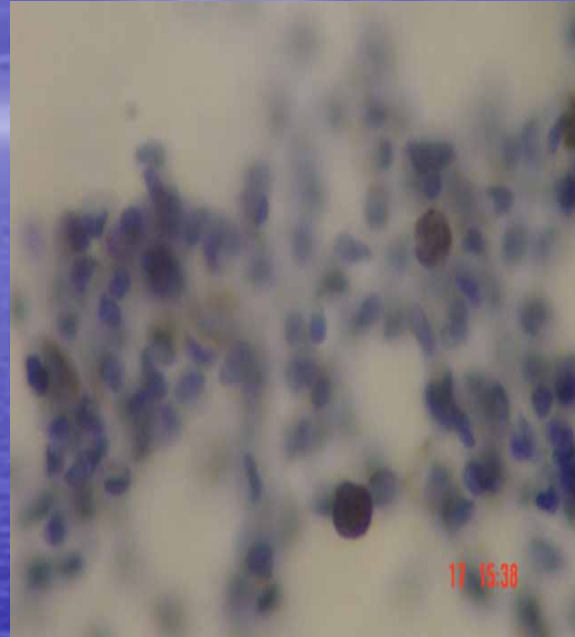
# Método 1:

- Obtención:
  - Por lipoaspirado de 100 cc de grasa subdérmica.
  - ¿Por qué de aquí?:
    - comodidad
    - facilidad
    - versatilidad celular.
- Después cultivo y caracterización.

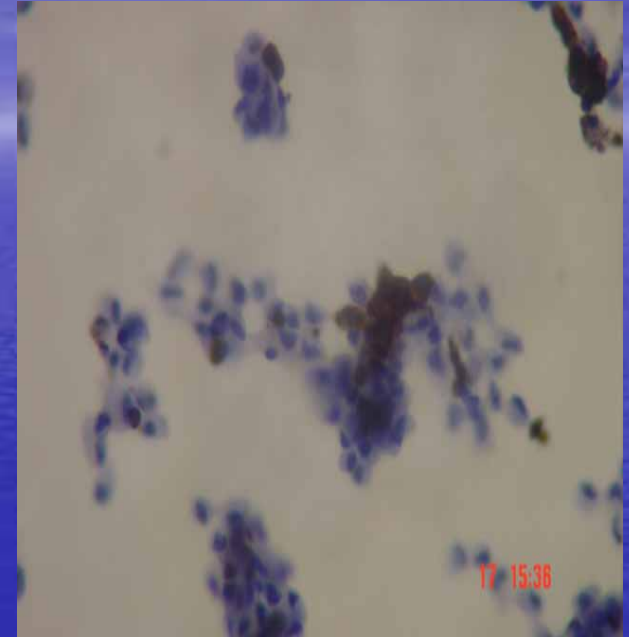




# Método 2:



C-kit



Cd-34

- Cuando han crecido y tenemos un número suficiente, se realiza la intervención quirúrgica de la fístula siguiendo los métodos habituales.





# Crohn: tto con SC. Fase I Ensayo:

## Criterios de inclusión:

1. Mayor de 18 años
2. Diagnóstico previo de Crohn
3. Patología fistulosa compleja: alguna de:
  1. al menos una operación previa
  2. trayectos supraesfinterianos
  3. múltiples trayectos
  4. fístula recto-vaginal
4. Que firme el consentimiento informado.

# Crohn: tto con SC. Fase I Ensayo:

## Criterios de exclusión

1. No cumplir alguno de inclusión
2. Retraso mental que le incapacite para el consentimiento informado
3. Delgadez extrema que desaconseje liposucción
4. Alergia anestésicos locales
5. Diagnóstico de cáncer
6. SIDA

# Fase I Ensayo. El largo camino de investigar:

- Definición criterios de inclusión y exclusión muy restrictivos.
- ¡¡Aprobación por 4 comisiones!!:
  - De Investigación
  - De Ética Asistencial
  - De Tecnología y adecuación de medios
  - De Ética e Investigación Clínica (CEIC)



# Experiencia actual:

- Fase I finalizada :
  - Propuesto a 7 pacientes.
  - 5 Pacientes firman consentimiento.
  - Seguimiento⇒éxito total.

Lucha por la Fase II.

# Crohn: Historia Clínica:

- Mujer de 38 años que ingresa en servicio cirugía general para tratamiento de fístulas recidivantes y resistentes al tratamiento médico.
- También se probó el sellado con Tissucol. Tras el último sellado persisten 2 fístulas activas: recto-vaginal y entero-cutánea.
- Vemos tto recto-vaginal.



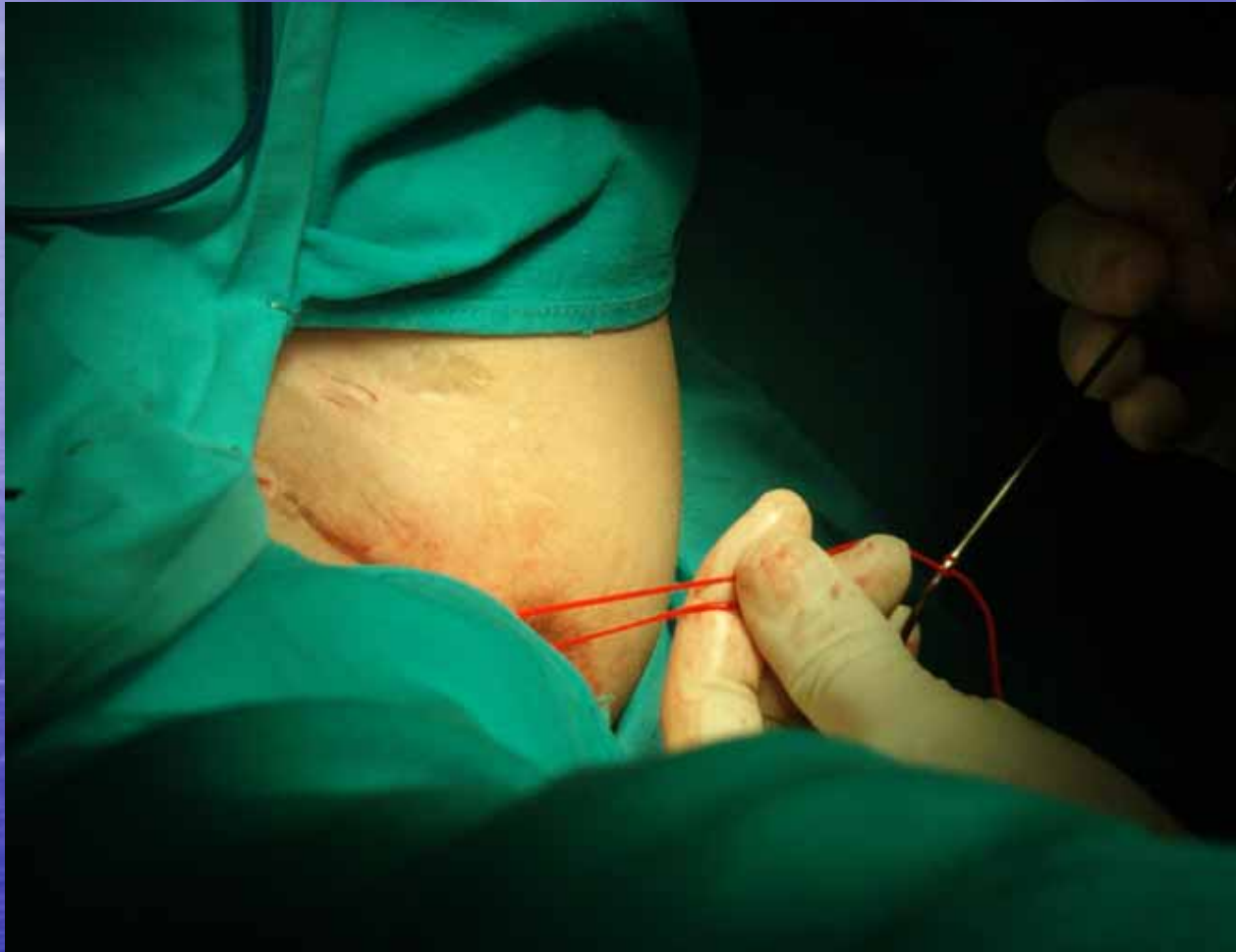
# Caso 1: Fístula recto-vaginal

- 33 años (Dco. de Crohn 7 años)
- 5 años de enfermedad Perianal:
  - Múltiples abscesos
  - 5 orificios externos
  - Toda las medicaciones.
  - 3 intervenciones
- Hace 1 año: Fístula recto vaginal: fracaso tto.



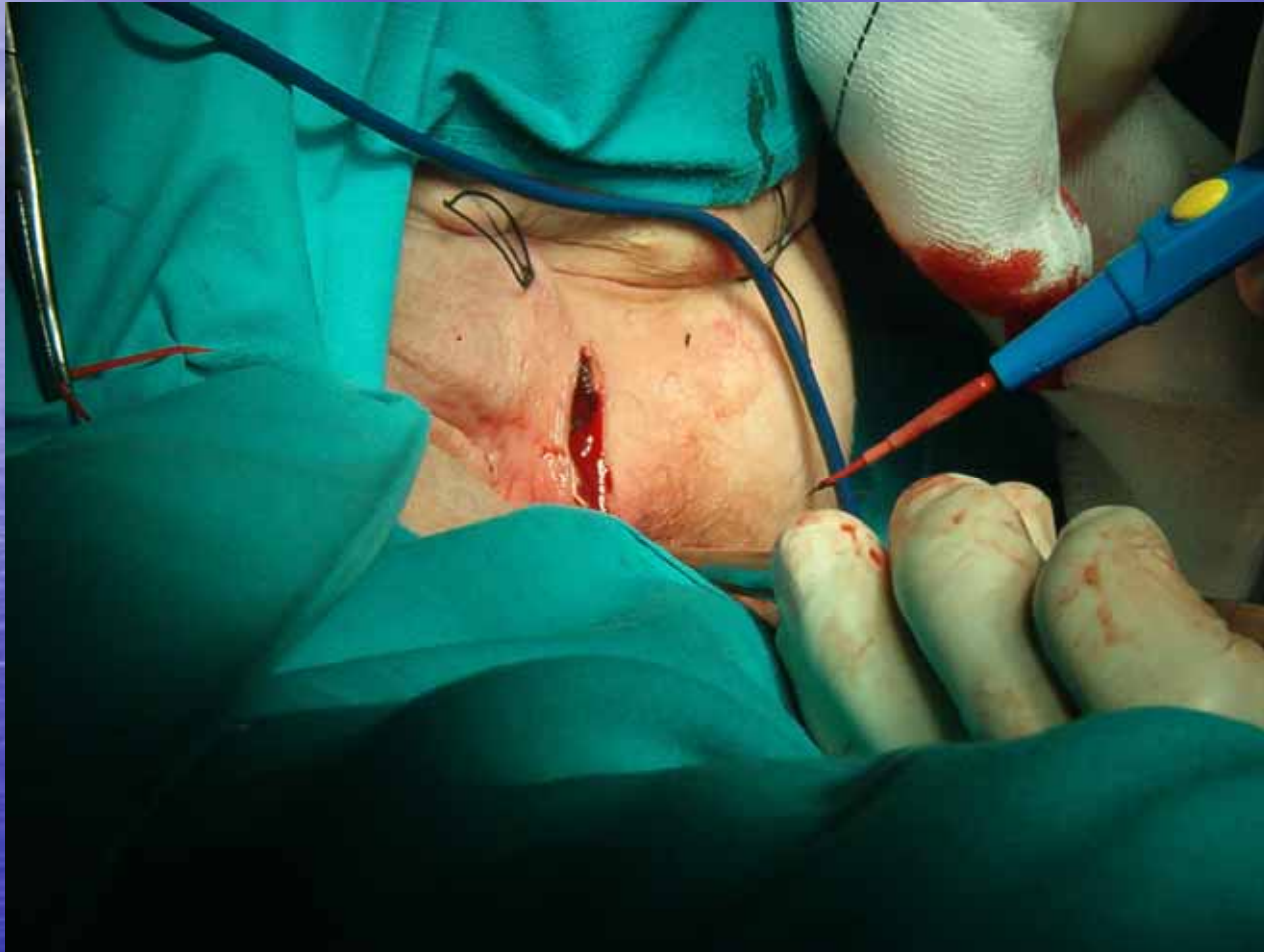


# Crohn: Tto con células madre:



- ◆ Búsqueda de los orificios de la fístula e introducción de guía (Vessel Loop).

# Crohn: Tto con células madre:



- ◆ Incisión coronal a nivel del tabique rectovaginal para identificar la fístula.

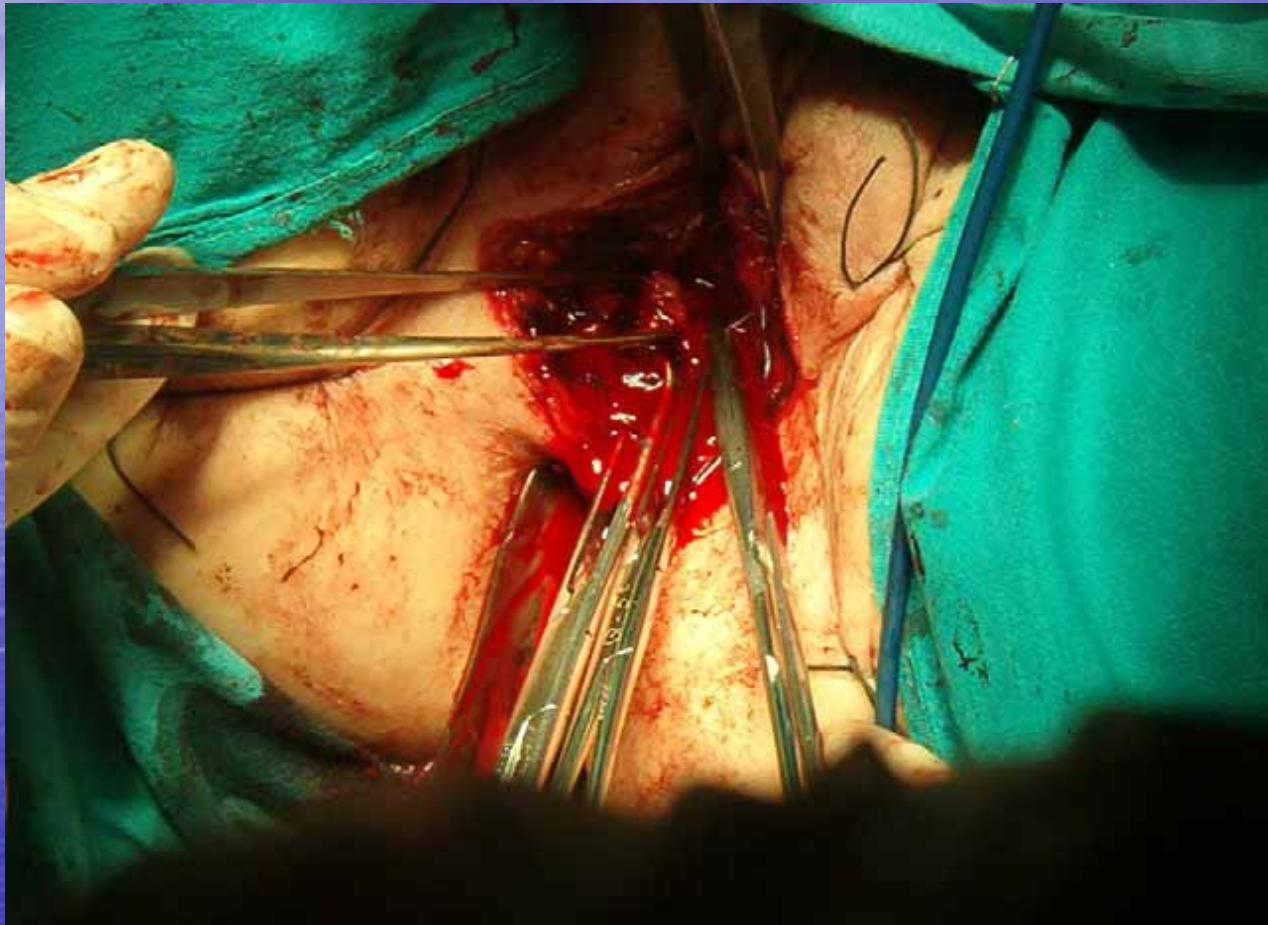
# Crohn: Tto con células madre:



↑ vascularización: cuidadosa hemostasia.

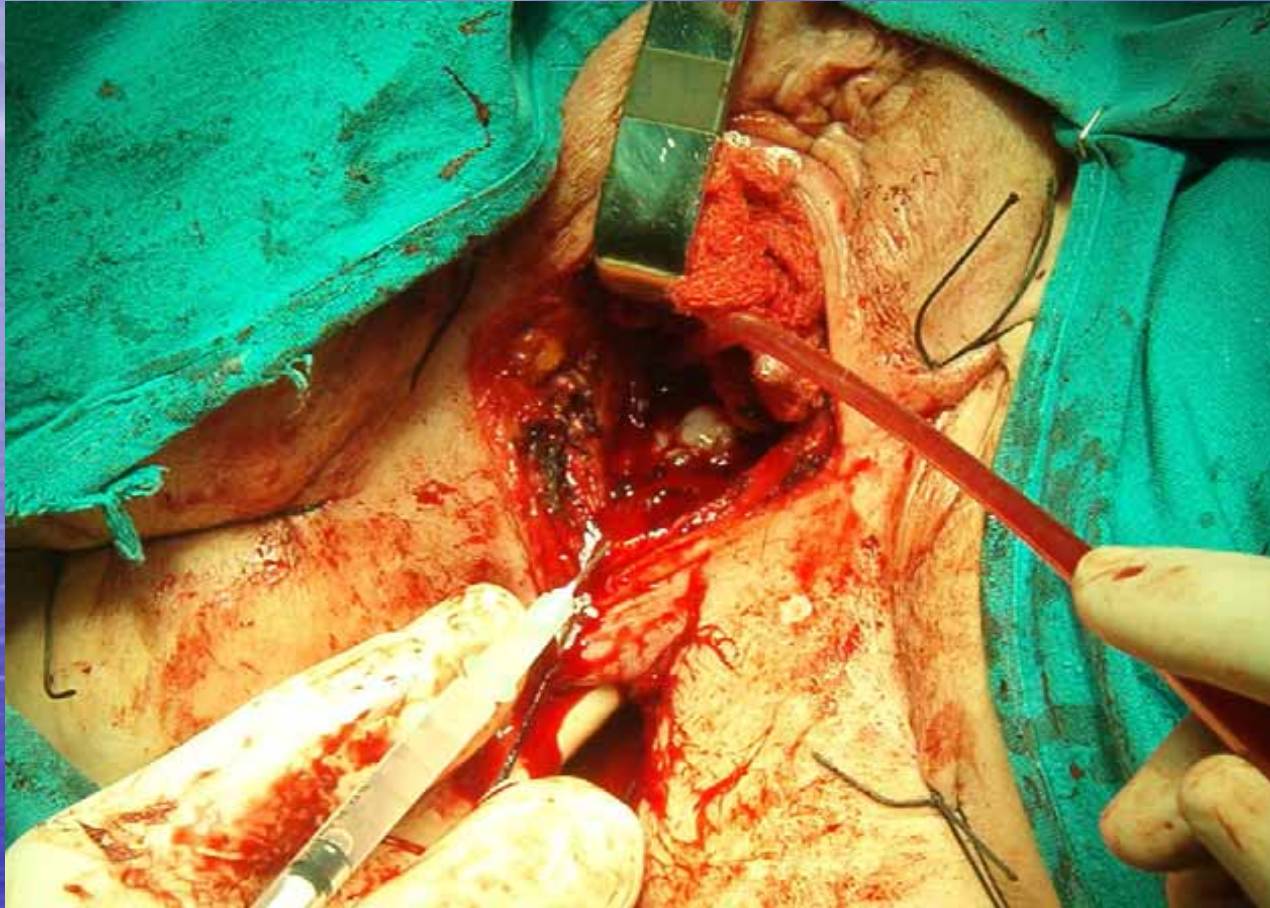


# Crohn: Tto con células madre:



Resección del trayecto fistuloso.

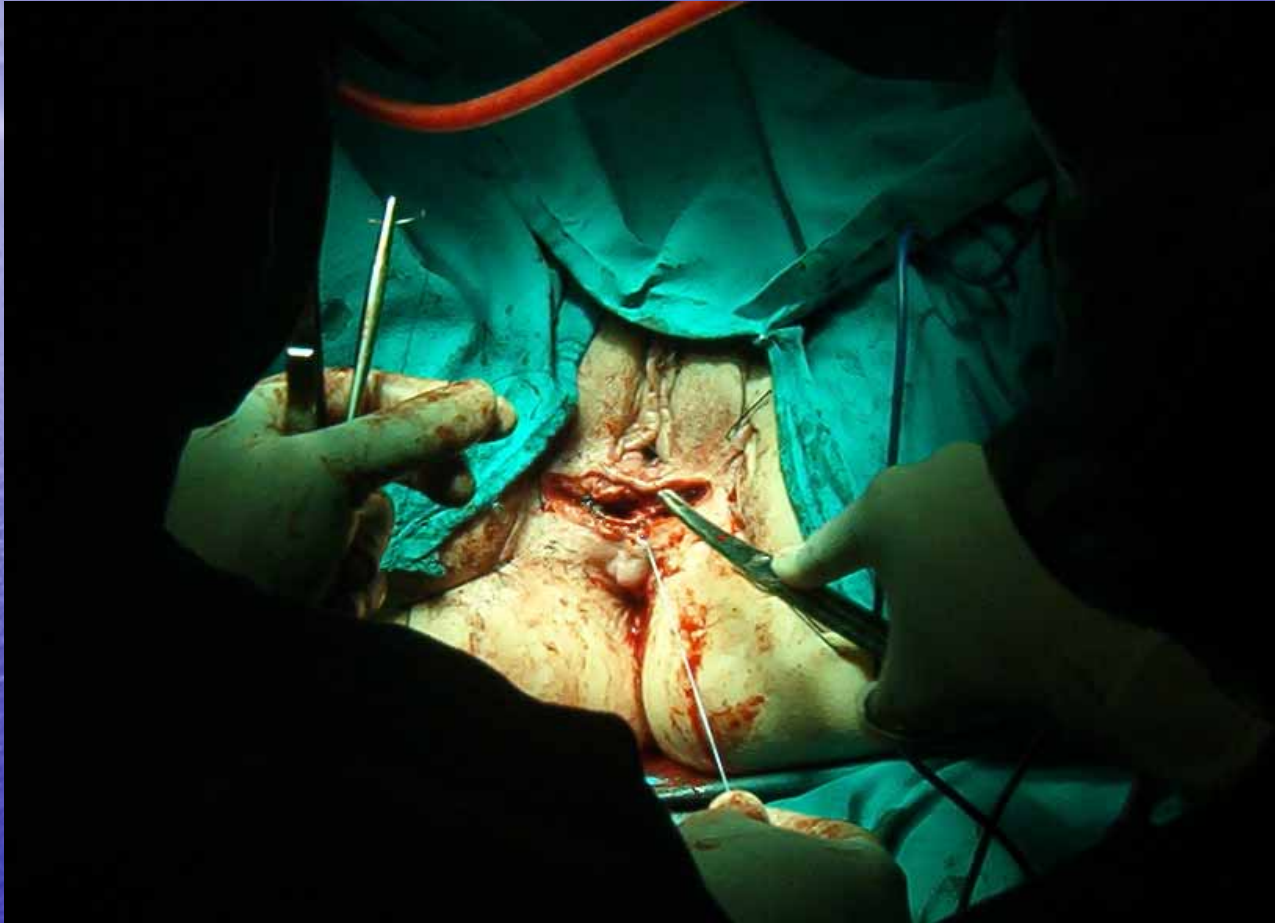
# Crohn: Tto con células madre:



Se inyectan en diferentes puntos del trayecto fistuloso entre 9 y 12 millones de estas células.



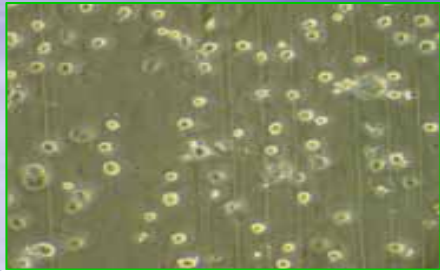
# Crohn: Tto con células madre:



- ◆ Cierre mediante la aposición de los bordes de la incisión.



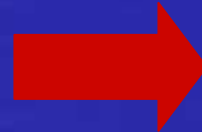
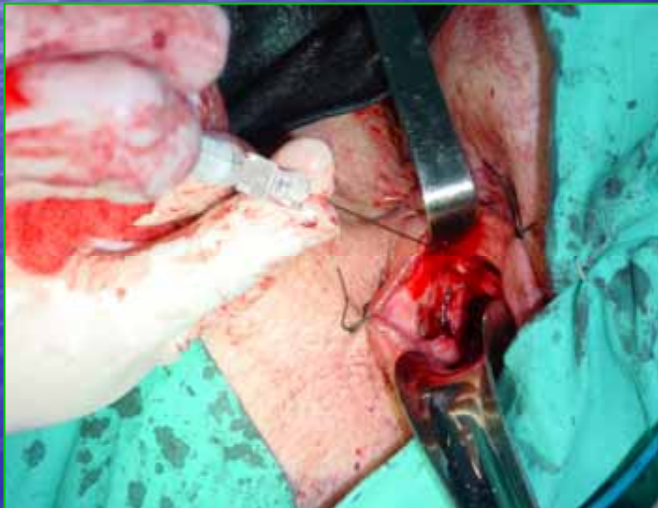
# Recuerdo tto paciente 1:



$9 \times 10^6$  células



20 minutos



# Evolución paciente 1:

- Una semana después se desprendió el colgajo: No recidiva
- Un mes después brote de Crohn: No recidiva.
- 6 meses después: curada.





# Caso 2: Fístula enterocutánea

- Mujer de 37 años (Dco. Crohn a los 20)
- Hace un año fístula enterocutánea débito variable. Intolerancia al infliximab.
- 2 intentos de cierre (Tissucol)
- Células madre: inyección en bordes





# Fístula enterocutánea

- Éxito inicial.



Paciente tras 8 semanas

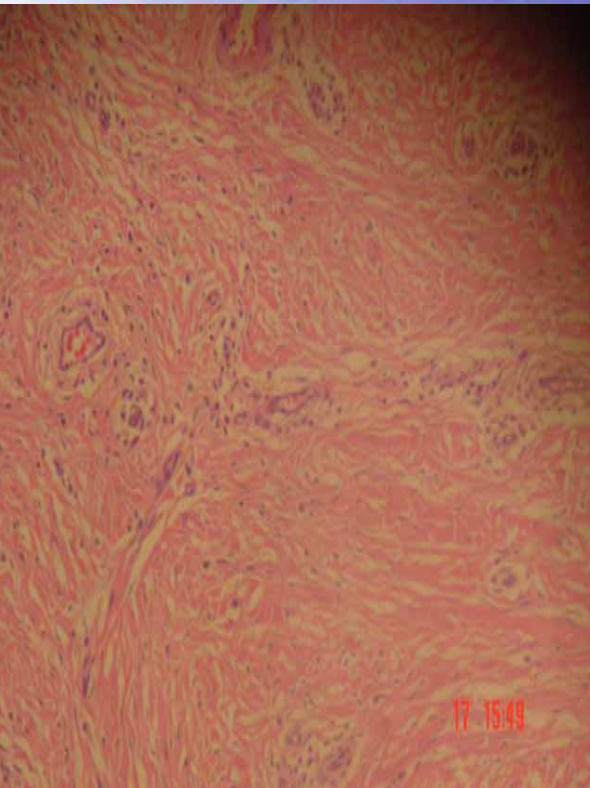


4 meses

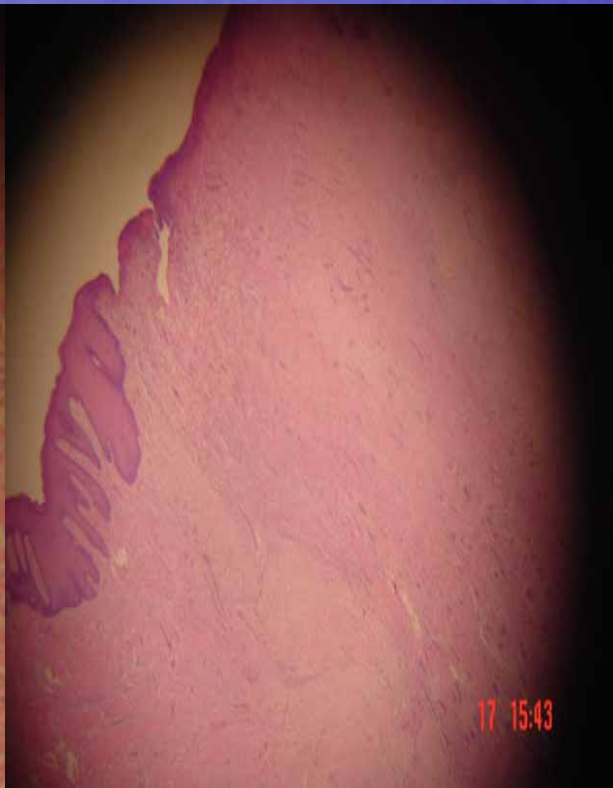


# Fístula enterocutánea

- Tras varios meses laparotomía por fístula entero-vesical y entero-vaginal⇒permitió estudio AP.



Micro cicatriz



Micro borde



Macro cicatriz

# Terapia celular Crohn: conclusiones:

- 1.- Se obtienen suficientes células que se reproducen bien en cultivo. Pueden congelarse.
- 2.- No rechazo.
- 3.- No aparece riesgo tumoral.
- 4.- Efectos reparadores en 4-8 semanas.

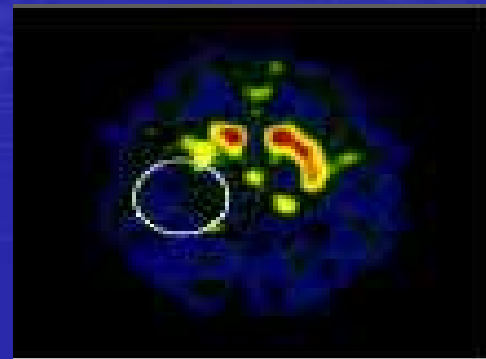
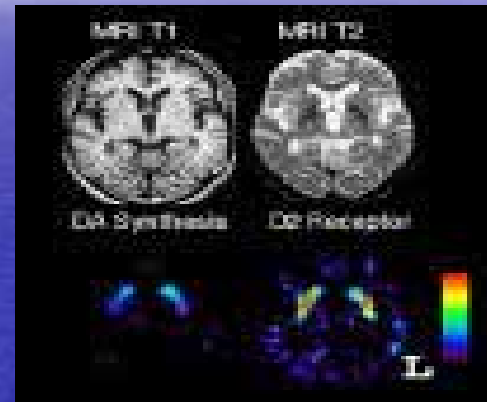




# ¿Futuro?

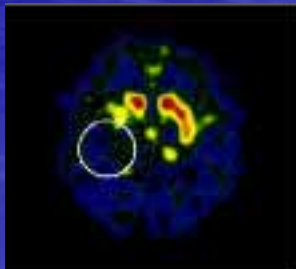


**Fig. 193.1.** Enfermedad de Parkinson. Obsérvense la falta de expresión facial, la postura anómala y la desviación lateral del cuello y del tronco. El pie izquierdo mantiene una postura distónica en flexión y rotación interna.



# Parkinson: Navarra.

- Ensayo:
  - SC adultas de MO.
  - Objetivo: a) obtener neuronas dopaminérgicas
    - b) comprobar si son capaces de mejorar los síntomas.
    - c) ensayos clínicos.
- ¿Por qué? Fracaso ttos precedentes:
  - Diana Qx: putamen. 20% persisten movs invol⇒ Necesidad nuevas dianas: GPE, NST, SN?
  - Implantes celulares: tj adrenal, fetal, mesencéfalo fetal cerdo, cpo carot.



# Junta de Andalucía:

- 5 líneas prioritarias de trabajo:
  - Diabetes Mellitus (Bernat Soria).
  - Enf neurodegenerativas: Alzheimer y Parkinson.
  - Lesiones óseas (H Costa del Sol de Marbella)⇒SC adultas y embrionarias.
  - Transplantes.



# Otros ejemplos:

- Neurorregeneración:
  - Dr. Vaquero (CPH): SC cutáneas rata.
  - Dra. Cavada: SC bulbo olfatorio mono.
- TG con células madre para localizar y eliminar tumores: SC mesenq+IFN- $\beta$ . Ratones, éxito leucemias. Texas.
- Cóndilo mandibular humano. Chicago. J Dent Res 2003; 82:951-956.
- Regeneración cutánea y capilar. Aislamiento SC epiteliales murinas. Science 2003; DOI:10.1126/science.1092436.
- Trabajos con SC cordón U. Granada.
- DM: Ramón y Cajal.

# Agradecimientos:

- Dr García-Olmo por todo.
- Servicio de Cirugía General C del H.U. La Paz.
- A mi familia por el apoyo.
- A mis amigos.
- A M<sup>a</sup> Carmen Pizarro y Patricio González.
- A la organización congreso.
- A vosotros por aguantarme.

