



**Medicaments de Teràpies Avançades basats en
cèl·lules mare mesenquimals: possibilitats en el
tractament del pacient hemofílic.**

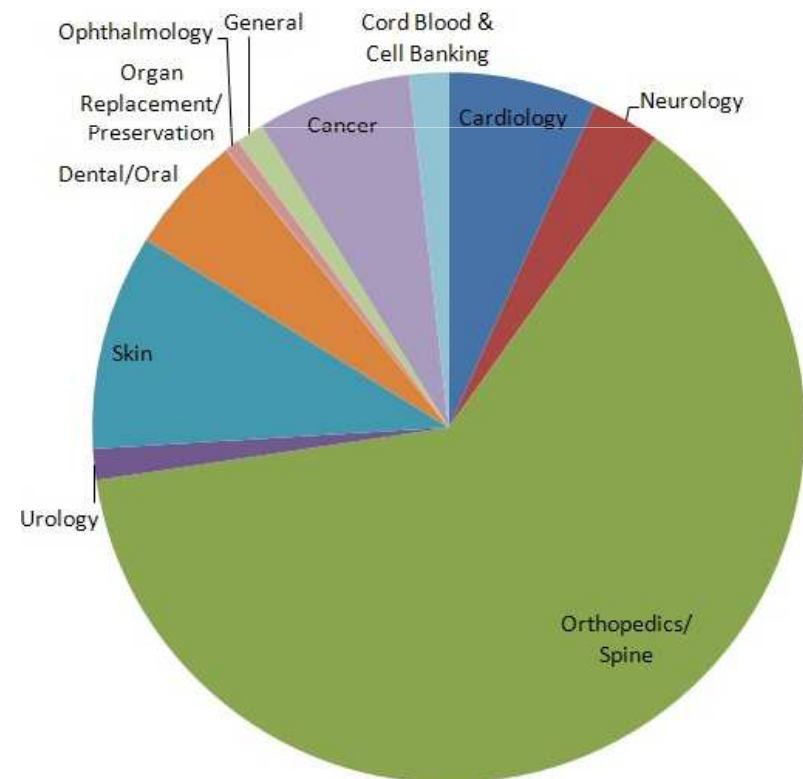
Dr. Joan Garcia,
XCELIA. Teràpies avançades. Banc de Sang i Teixits

IV Jornada d'actualització sobre l'hemofília

EL PROBLEMA

Un nombre important de malalties, actualment, no te tractament eficaç.

Espanya: > 100.000 pacients / any son candidats a tractaments basats en cèl·lules



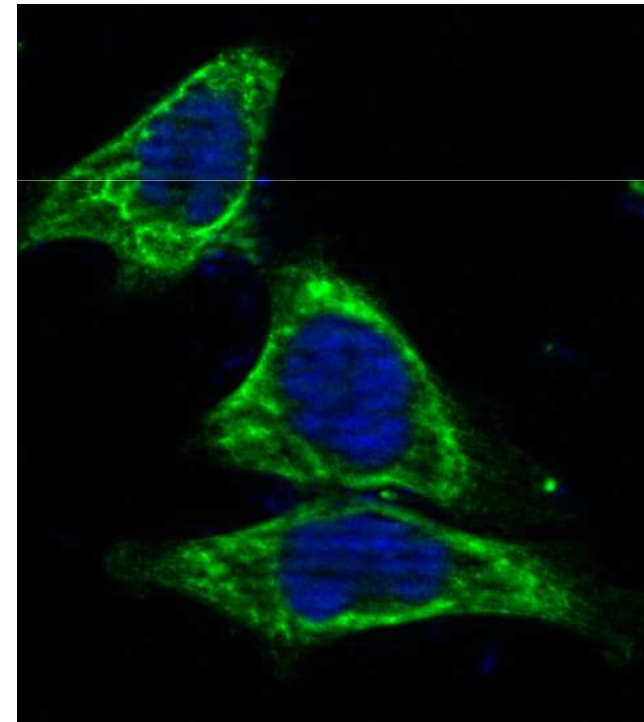
Teràpia Cel·lular:

Utilització “in vivo” de cèl·lules autòlogues, al·logèniques o xenogèniques per a la prevenció, tractament o atenuació de malalties

Medicina Regenerativa:

“...aplica els principis de la *Ingenieria i les ciències de la vida* en la Fabricación de substituts biològics per *mantenir, restaurar o millorar la funció d'òrgans i teixits..*”

“.. interdisciplinària, inclou conceptes de camps tan diversos como la biologia cel·lular, la microfabricació, la robòtica i la ciència dels materials”.





Obriran la porta a un nou paradigma:

Curació de la malaltia i restitució de les funcions perdudes:

MEDICINA REGENERATIVA

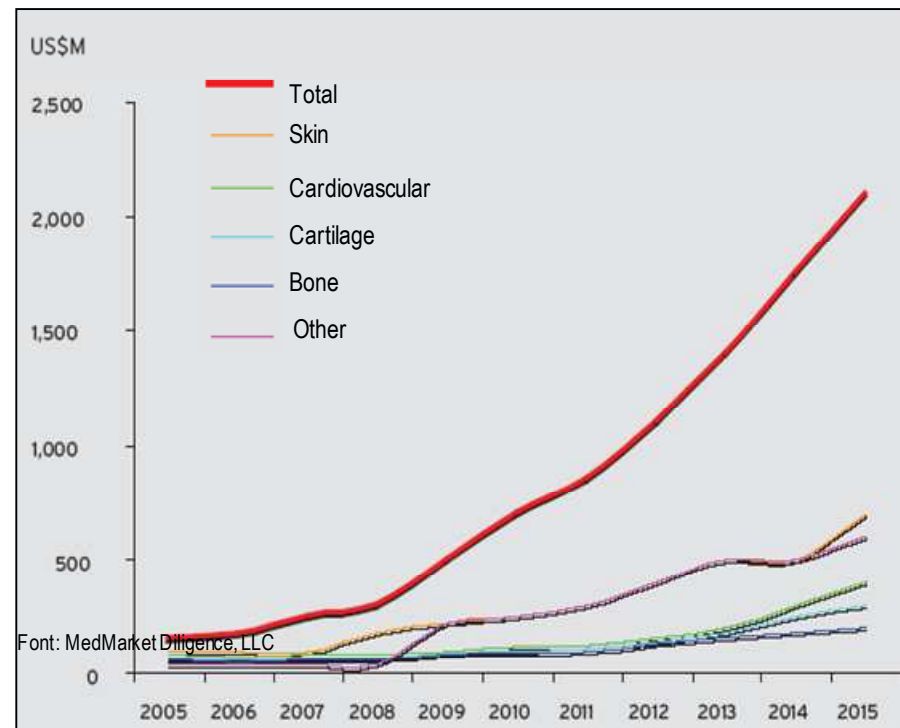
“Del recanvi a la regeneració”



L'evolució del coneixement fa pensar que la teràpia cel·lular i la enginyeria tissular seran els màxims exponents de la medicina del futur.

Expected USA market on Cell Therapy and Regenerative Medicine, 2005-2015 . On 2010 market value was 10,000 M\$

- ✓ Taxa de creixement esperada :27,5%.
- ✓ Mes de 100 empreses tenen projectes basats en cèl·lules mare
- ✓ >20000 assaigs clínics actius “ww”
- ✓ >5000 assaigs clínics en la UE



1. Cèl·lules Mare

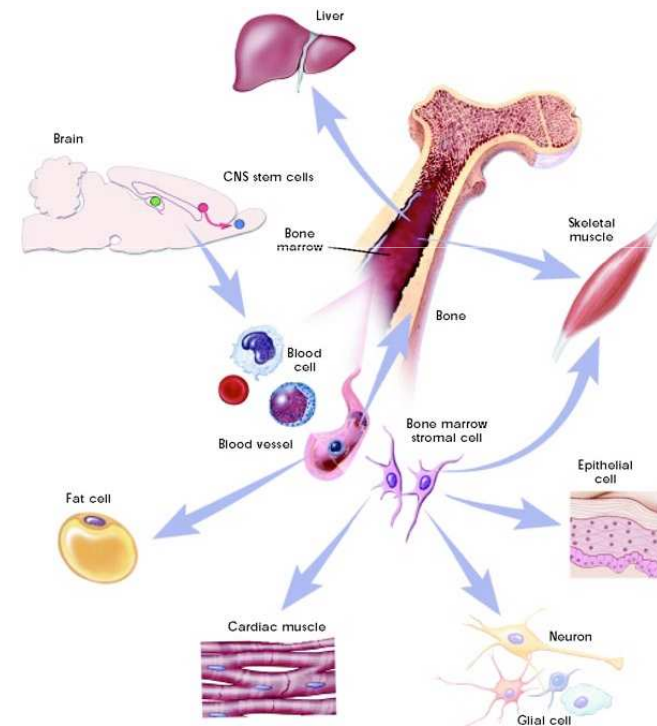
- Derivades d'embrions
 - ES
 - Clonació terapèutica
 - IPs
- Placentàries o de SCU
 - USSCs
 - PH
 - MSCs
- Del adult
 - MAPC
 - PH (MO/SP)
 - MSCs

2. Progenitors comissionats

- Endotelials
- C. Limbars
- Condrocits
- Neurals
- Musculars

3. Cèl·lules madures

- Linfocits
- C Dendrítiques



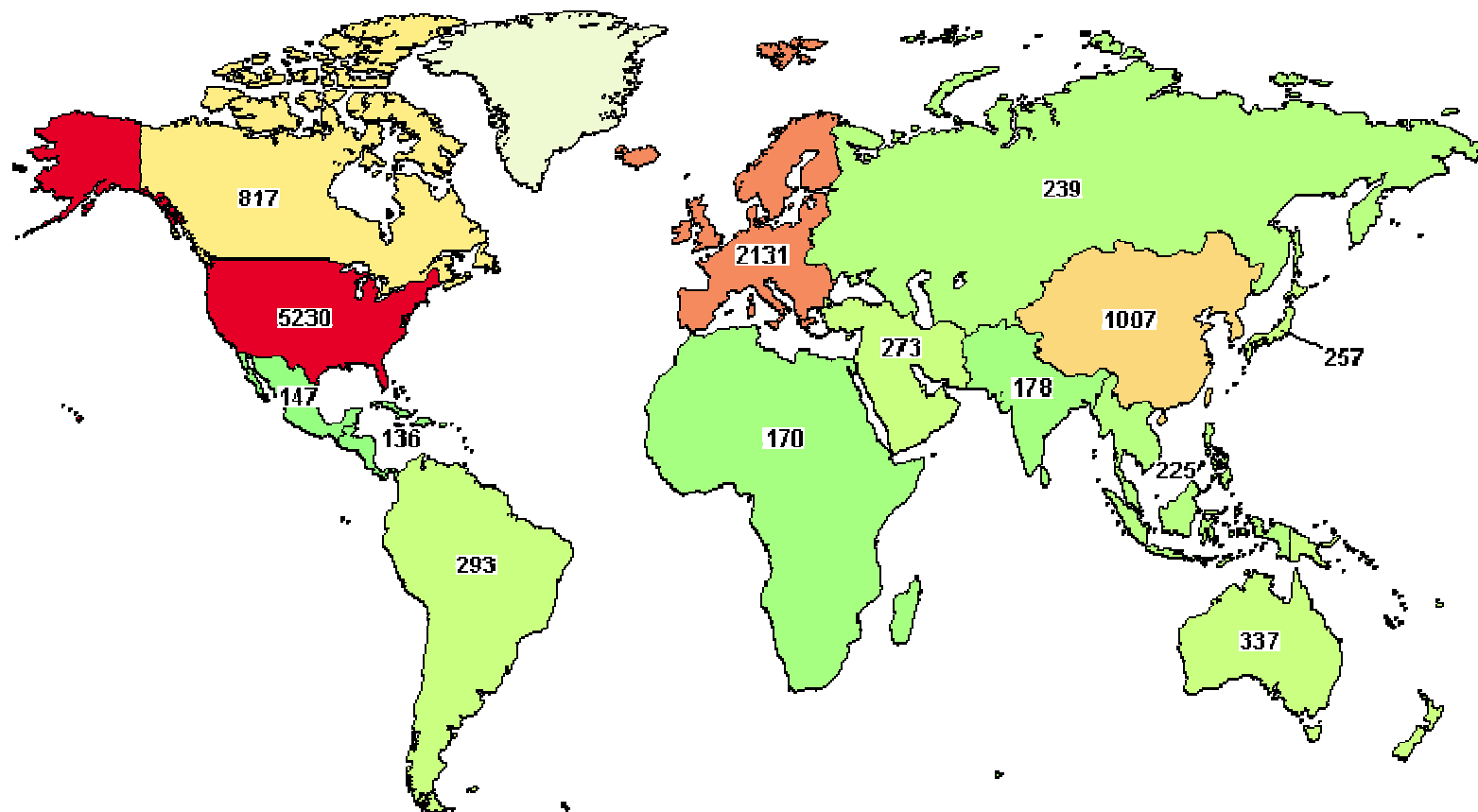


Medicaments de Teràpia Avançada

“..son medicaments d'ús humà *basats en gens, cèl·lules o teixits* i inclouen productes d'origen autòleg, al·logènic o xenogènic..”.

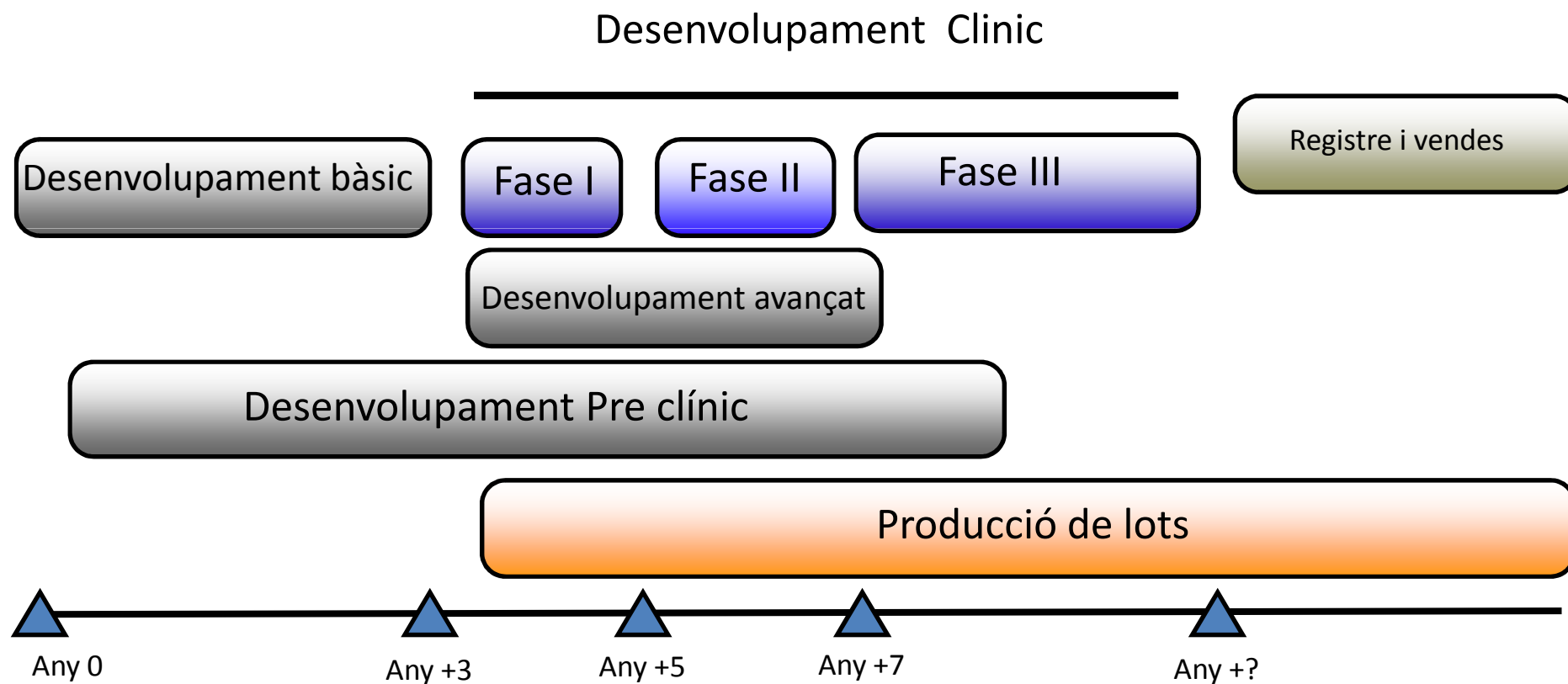
“..son o contenen cèl·lules o teixits, que han estat objete de *manipulació substancial* que han alterat les seves característiques biològiques, funcions fisiològiques o propietats estructurals pertinents per l'ús clínic previst...

“.. o per cèl·lules o teixits que no es pretén destinar a la *mateixa funció essencial* en el receptor i en el donant”

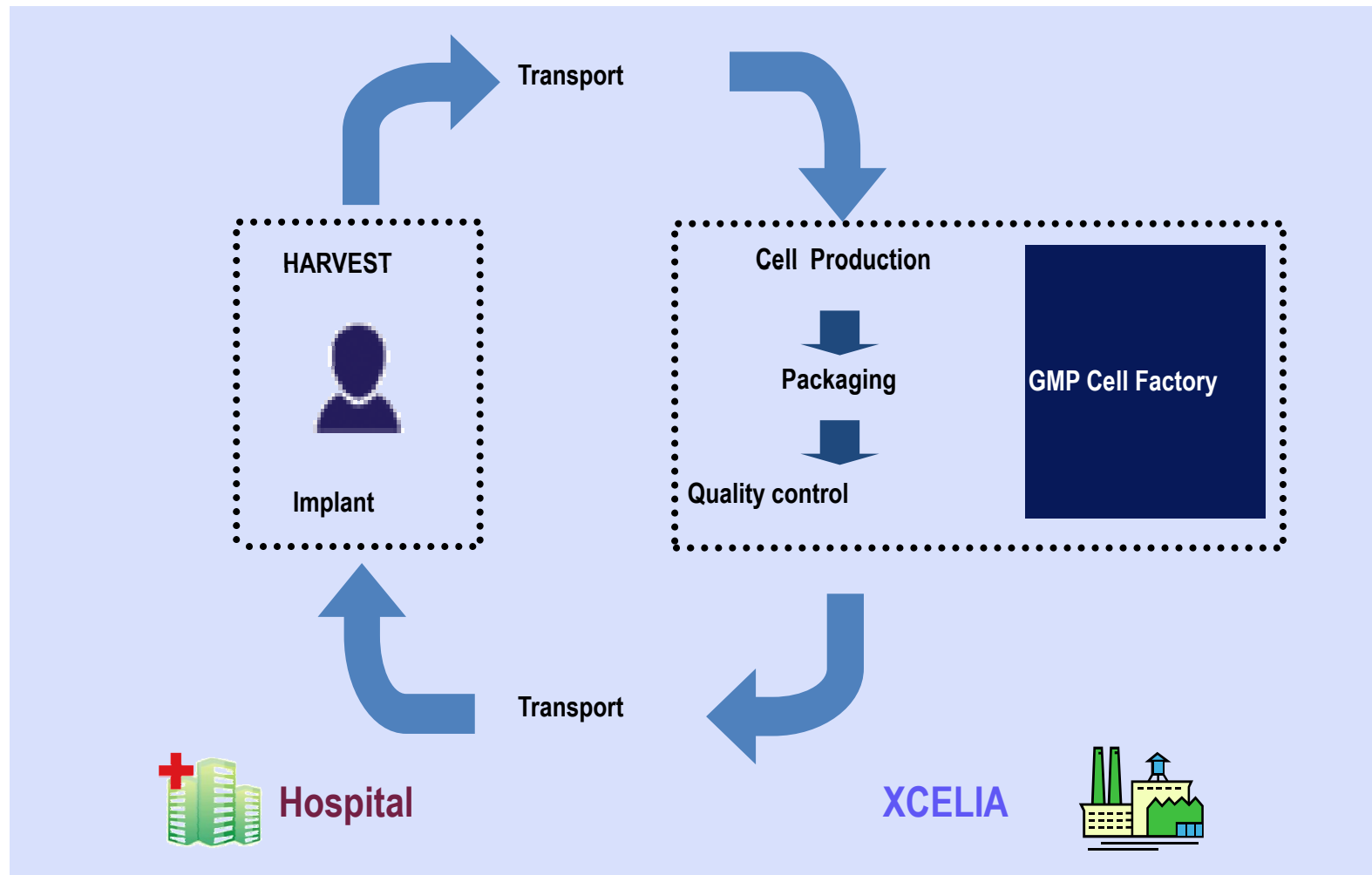


Teràpies avançades 8510

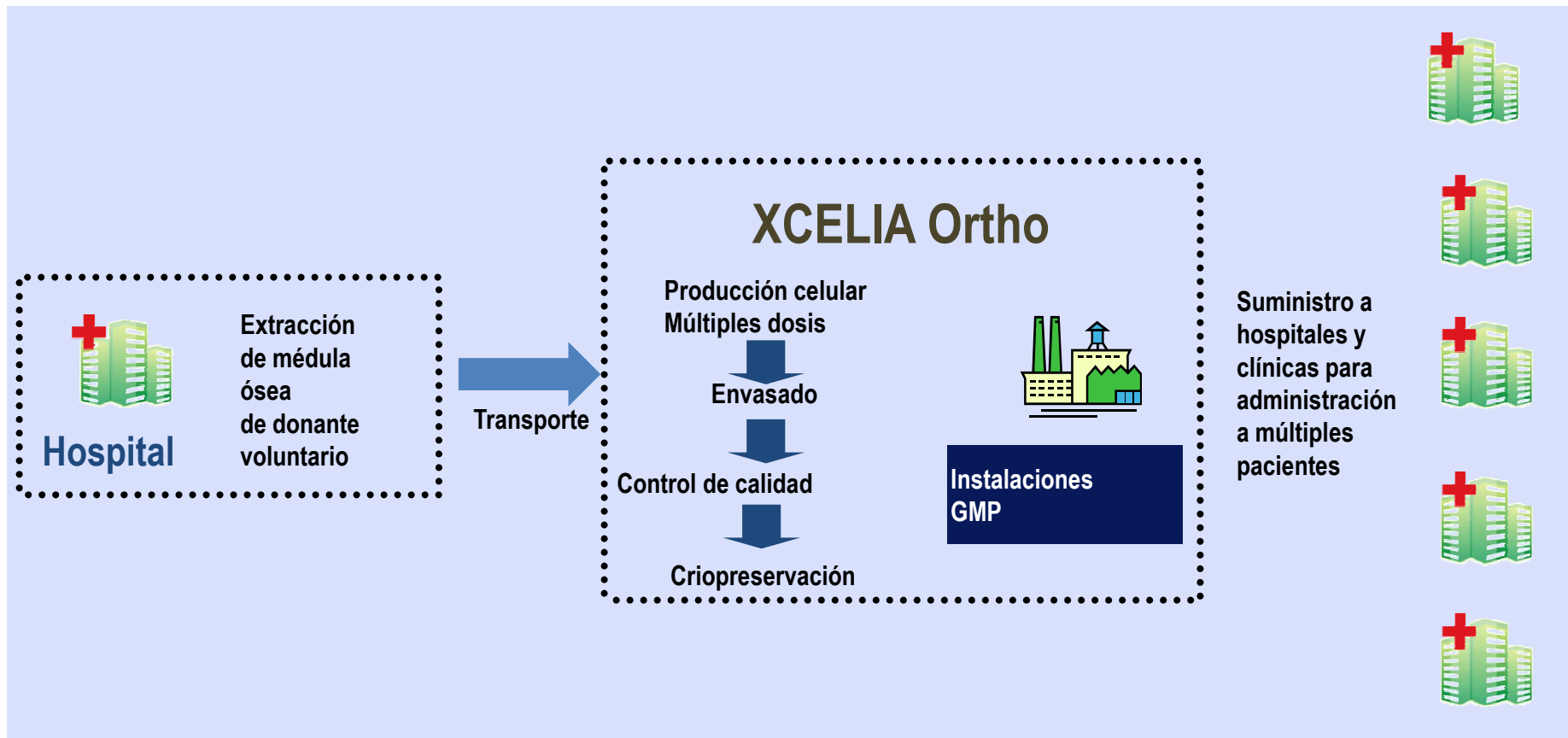
Fàrmacs cel·lulars: Un llarg camí i una complexa cadena de creació de valor.



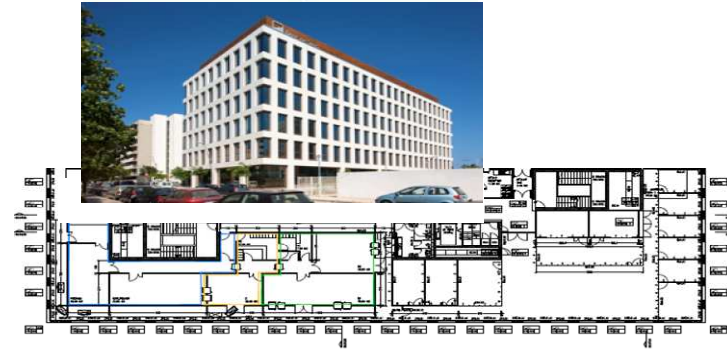
In the autologous setting, the model is based on the production and application of personalized ATM.



El model al·logènic es basa en la fabricació de lots de múltiples dosis terapèutiques



“ Les cèl·lules modificades
substancialment son un
medicament”

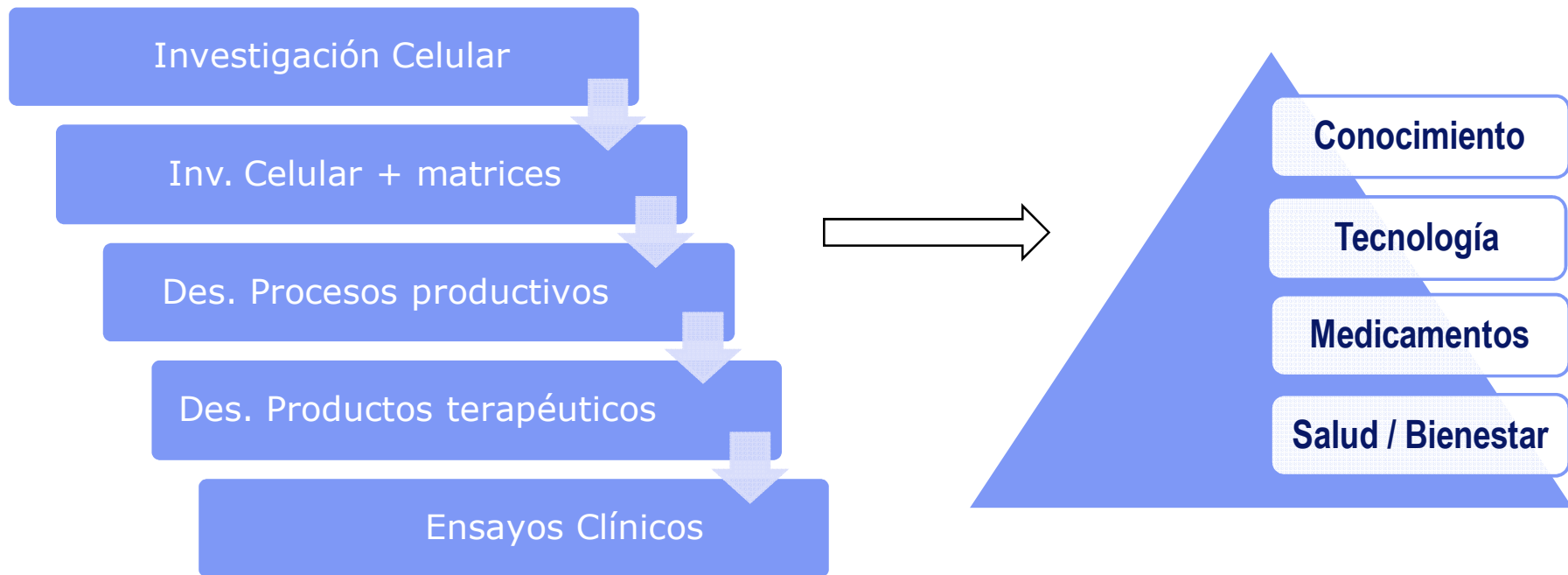




PLATAFORMES

- Progenitors hemopoètics
- Immunoteràpia
- Cel. mesenquimals
- Cartílag
- Os
- D'altres..

CADENA DE VALOR

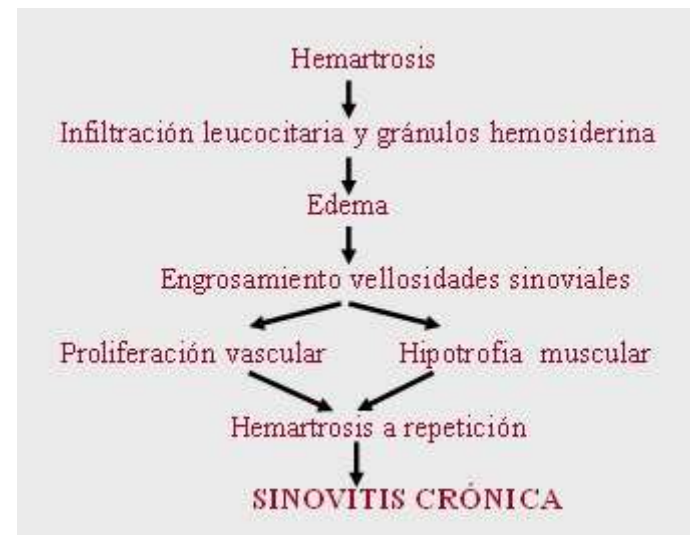
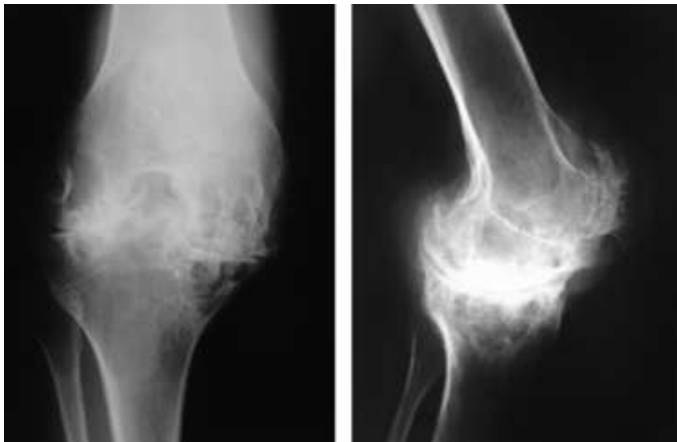


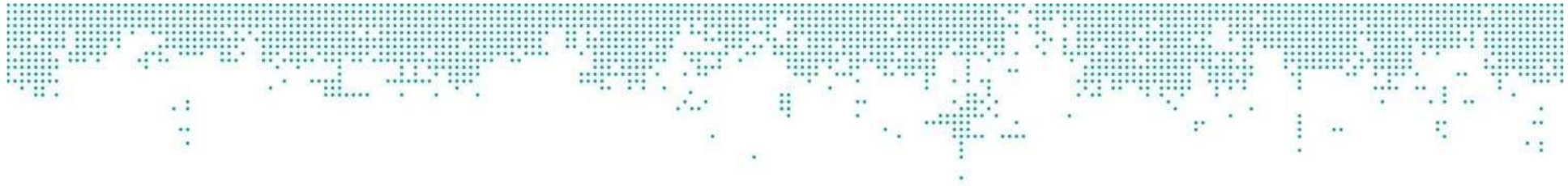


PIPE LINE XCELIA					
Nomenclatura específica	Indicaciones	In vitro	Pre-clínica	PEI aprobado	Ensayos Clínicos Fase I/II
XCEL-m-condro-alfa	Artrosis rodilla				Análisis resultados
XCEL-m-osteo-alfa	Pseudo-artrosis				Aprobado
XCEL-m-neuro-alfa	Esclerosis múltiple				
XCEL-mc-neuro-alfa	Esclerosis múltiple				
XCEL-mc-osteo-alfa	Fracturas óseas				
XCEL-mt-osteo-alfa	Fracturas y lesiones óseas				Aprobado
XCEL-mt-condro-alfa	Fracturas y lesiones cartílago				
XCEL-t-inmuno-alfa	Infecciones por CMV en trasplantes				Aprobado
XCEL-d- inmuno-alfa	Esclerosis múltiple				
XCEL-p- hemo-alfa	Aplasia post trasplante hemopoyético				
XCEL-s- cardio-alfa	Regeneración miocardio				



MTAs : Alternatives en la Hemofilia





XCELIA

Paliative

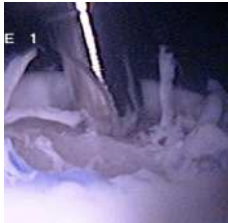


Repair

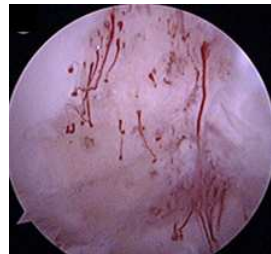


Regeneration

**Endoscopic
surgery, washing,
medical
treatments**



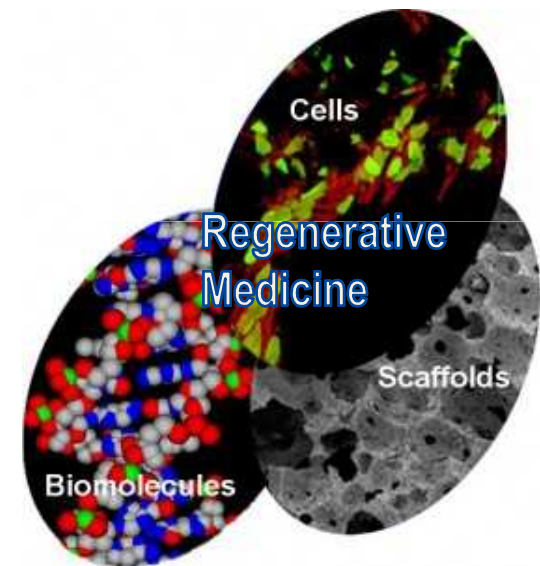
Micro fractures



**Osteo-chondrals
Auto- Grafts**



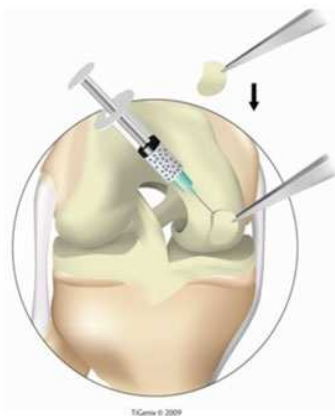
ACI/MACI



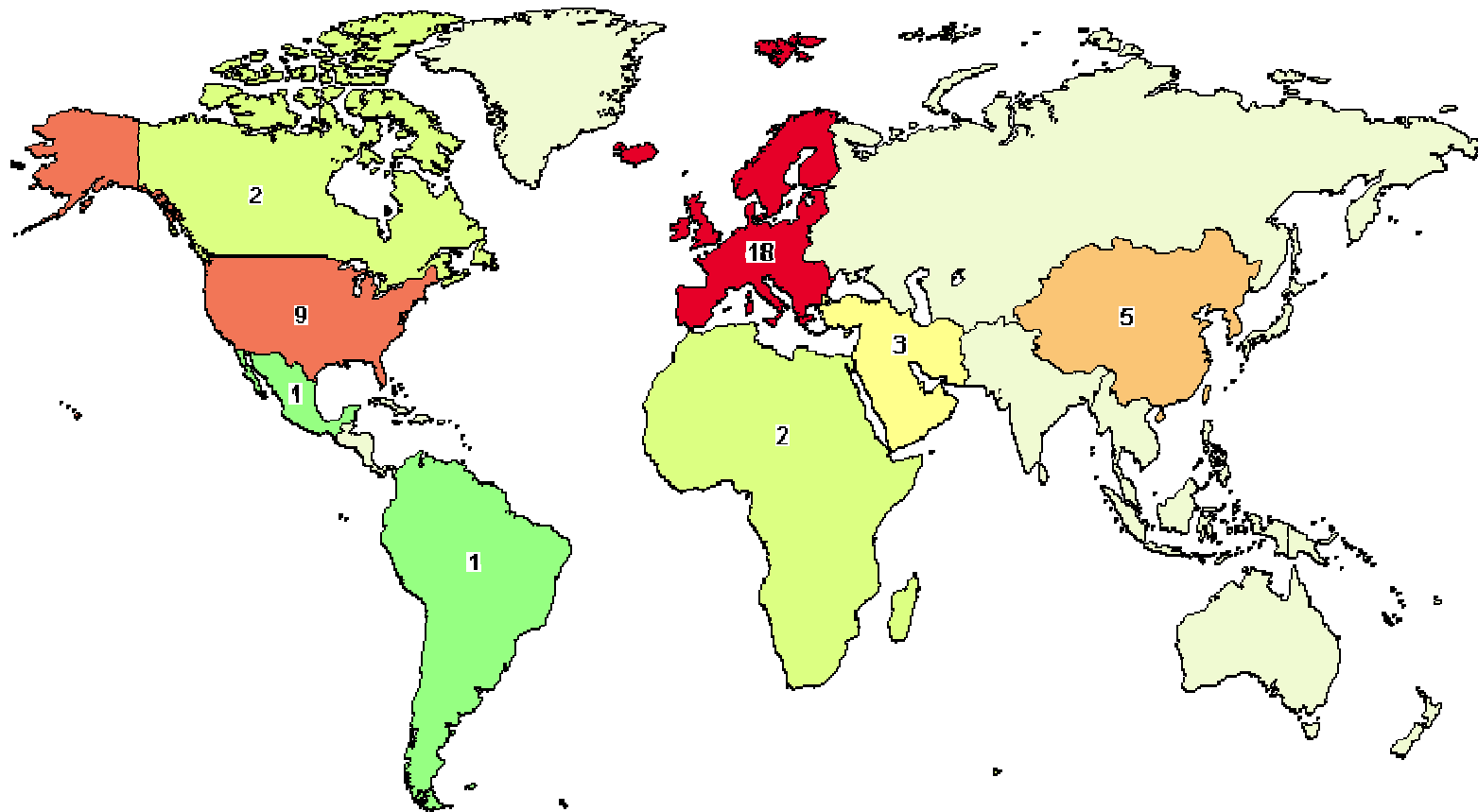
XCELIA

AUTOLOGOUS CONDROCYTES

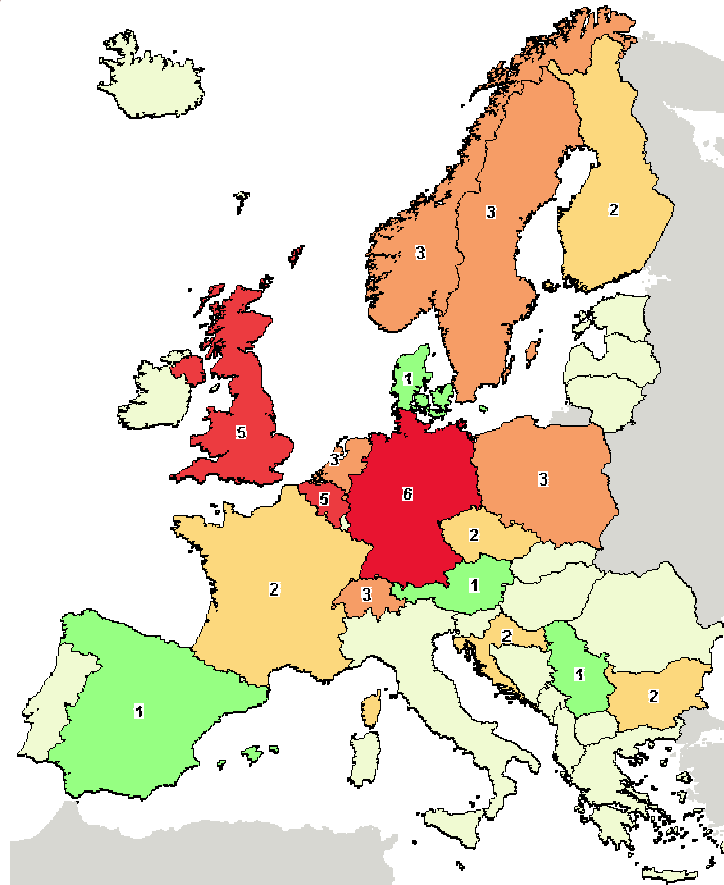
Product name	Company	Composition	Status	References
Carticel	Genzyme	12x10 ⁶ cells/vial	Registered FDA	www.genzyme.com www.carticel.com
Carticel MACI	Genzyme	15x10 ⁶ cells in collagen I/III matrix.	Phase III	NCT01251588*
ChondroCelect	TiGenix	0.8-1.0 x10 ⁶ cells/cm ² according to lesion size	Registered EMA	www.tigenix.com

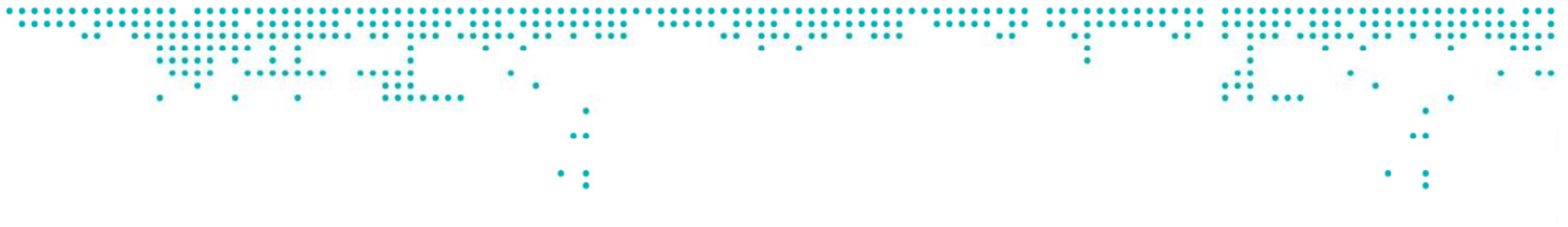


Clinical Trials Chondrocytes : 40



Clinical Trials Chondrocytes EU : 18

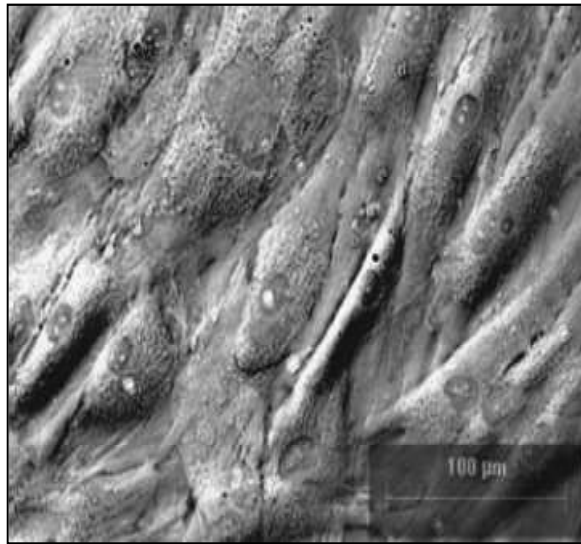




Avantatges i limitacions:

- Producte registrat EMA
- Indicació en lesions focals
- Regeneració de cartílag hialí normal en àrees lesionades
- Eficàcia limitada en afectacions difuses
- Font de condrocits normals per a tractaments repetits.
- Necessitat de “scaffold” o matrius

CELULAS MESENQUIMALES



Historia:

1966 Friedenstein, A.J. AISLAMIENTO

1988 Owen, M. Estroma=mesodermo.

1991 Caplan, A.I. Med. Regenerativa cells autólogas.

2002 Horowitz, E.M. Osteogénesis Imperfecta.

Bartholomew, A. Inmunomodulación.

Fibbe, W. Facilitación Injerto.

2004 Le Blanc, K. Tratamiento GvHD grado IV.....

Table 1 Citations in PubMed as of 5 December 2008

Search name	Citations
CFU-F (colony-forming unit fibroblastic)	372
Marrow stromal cells	7,798
Mesenchymal stem cells	7,443
Mesenchymal stromal cells	2,428
MSCs	2,686

Las células Mesenquimales

- Ausencia de un marcador único
- Criterios de identificación según ISCT:
 - Adherencia al plástico
 - Expresión de CD105, CD73 y CD90
 - Ausencia de expresión de CD45, CD34, CD14, CD11b, CD19, CD79a y HLA-DR
 - Capacidad de diferenciación a osteoblastos, adipocitos y condrocitos.
 - Frecuencia en MO : 1/100.000 CN
- Pueden obtenerse de diferentes tejidos de origen mesodérmico
- **Poseen un gran potencial anti inflamatorio e inmunomodulador. Probable efecto paracrino.**

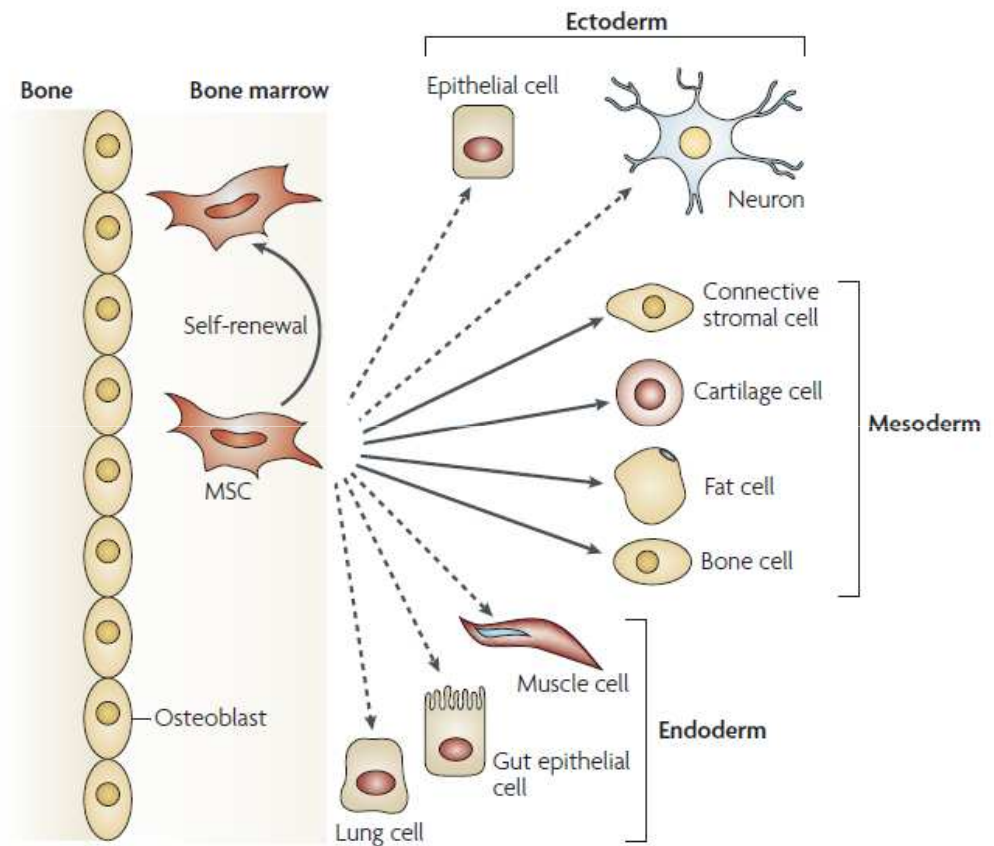
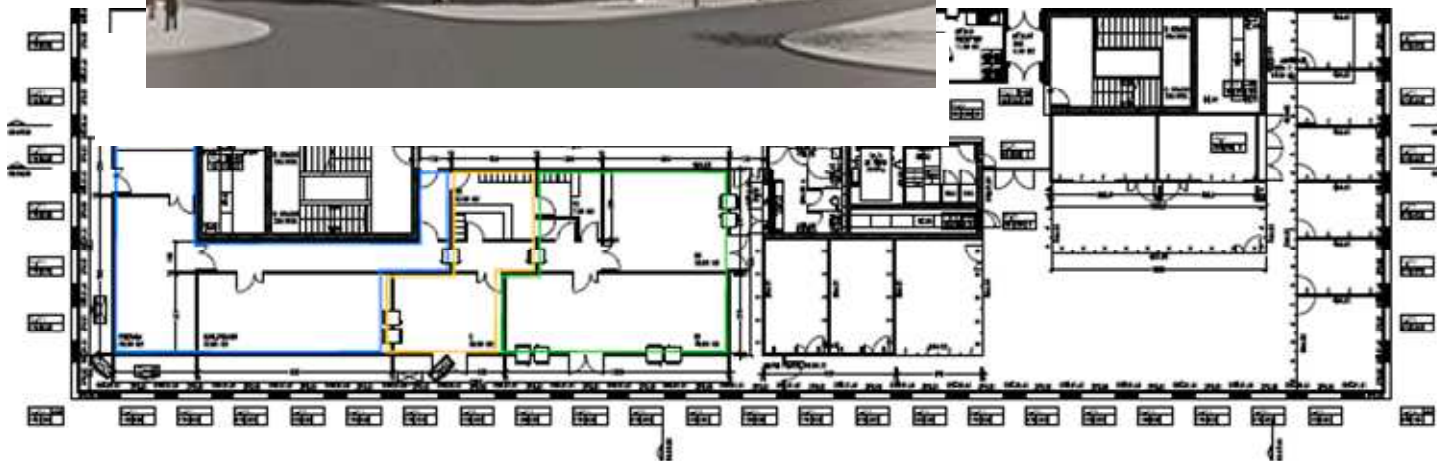


Figure 1 | **The multipotentiality of MSCs.** This figure shows the ability of mesenchymal stem cells (MSCs) in the bone-marrow cavity to self-renew (curved arrow) and to differentiate (straight, solid arrows) towards the mesodermal lineage. The reported ability to transdifferentiate into cells of other lineages (ectoderm and endoderm) is shown by dashed arrows, as transdifferentiation is controversial *in vivo*.

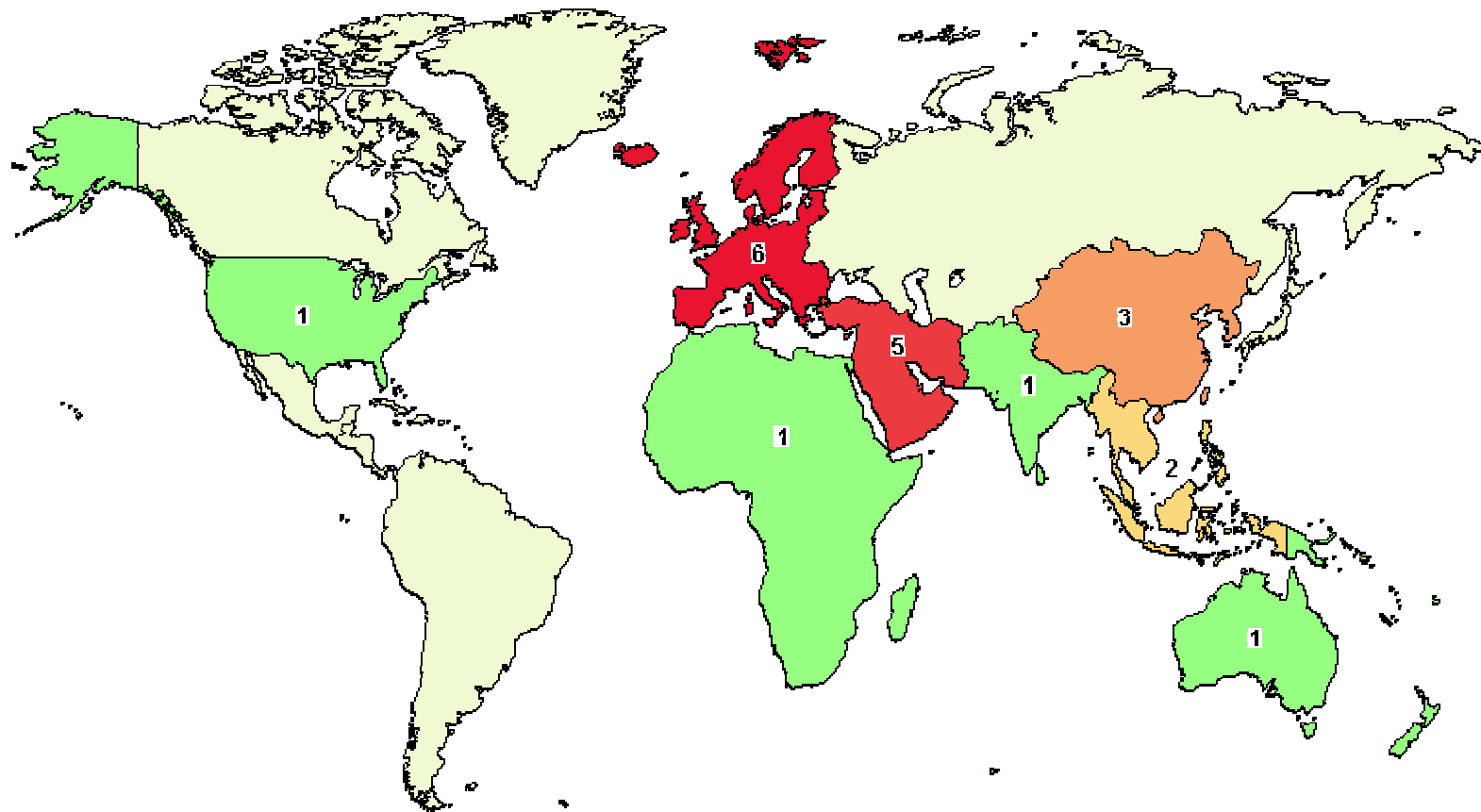


Adult Stem Cell Therapy for Repairing Articular Cartilage in Gonarthrosis

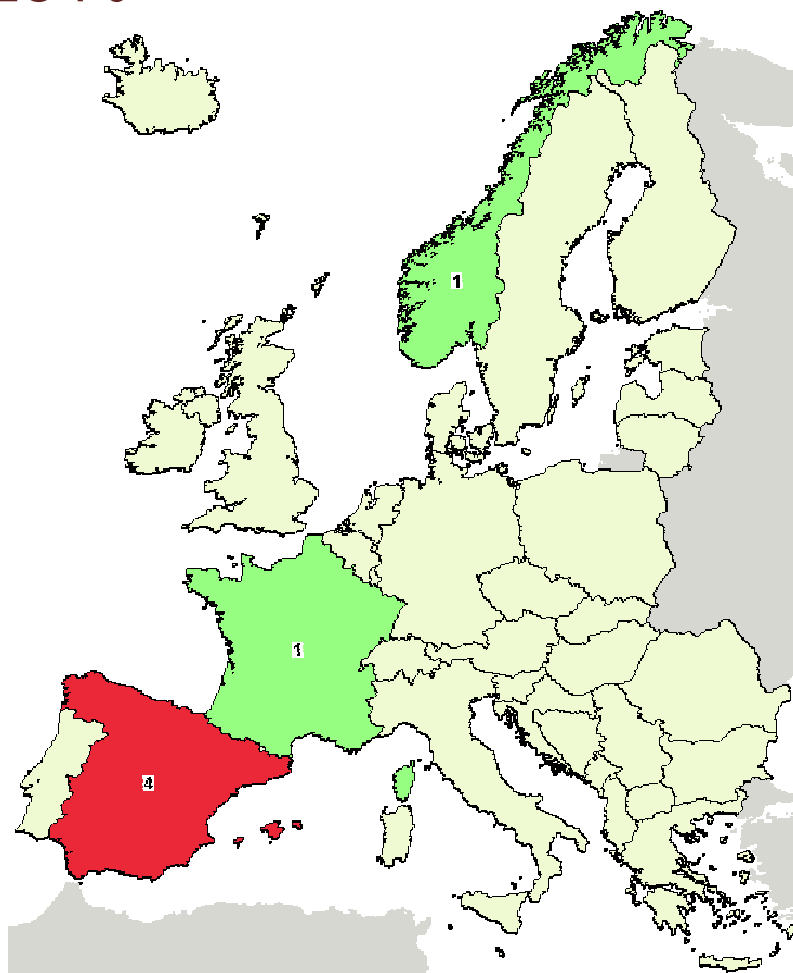
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01227694

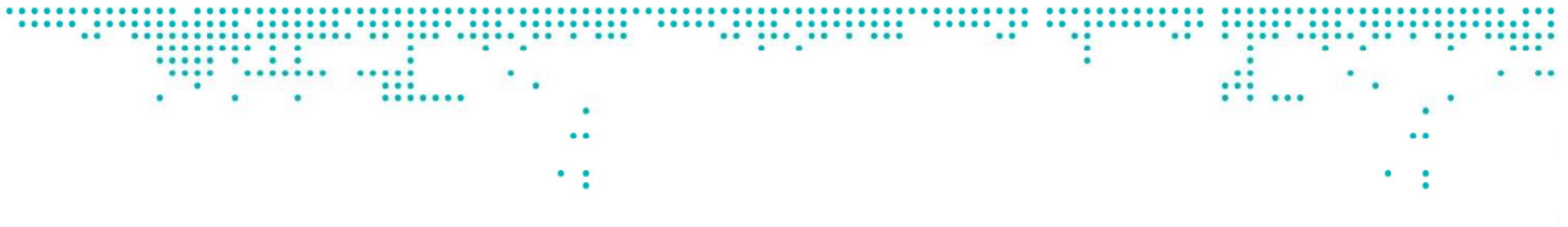


Ensayos clínicos con MSCs en OAC registrados en
www.ClinicalTrials.Gov.



Clinical Trials MSCs EU : 6





Avantatges potencials i limitacions:

- Indicació en afectacions difuses
- Potent poder antiàlgic sostingut.
- Indicis de regeneració
- Possibilitat de tractaments repetits
- **Producte en investigació**
- **Procediment costos**



COMENTARIS :

- La major part de propostes basades en MTAs estan en fase de investigació
- Els primers resultats pre-clínic i clínic suggereixen que els MTAs (especialment les MSCs) tenen gran potencial terapèutic en patologies articulars.
- Aquests resultats justifiquen la extensió de la investigació a situacions clíniques especials com la artropatia de la hemofilia

Moltes gràcies per la seva atenció!



