



SITUACIÓN ACTUAL DE LA TERAPIA CELULAR SOMÁTICA EN ESPAÑA

Francisco J Blanco.

CH Universitario Juan Canalejo (La Coruña).

La terapia celular es la disciplina que estudia la utilización de productos fabricados con células o tejidos o derivados de ellos para el tratamiento de enfermedades. En los últimos años, la terapia celular ha experimentado un auge considerable, de la mano de nuevos conocimientos teóricos y técnicos de la biología celular que están permitiendo el desarrollo de posibles alternativas terapéuticas para el tratamiento de múltiples enfermedades.

El desarrollo de técnicas de terapia celular que permiten crear nuevos tejidos a partir de la diferenciación celular (células precursoras se diferencian a células más maduras, ya con la forma celular definitiva del tejido a regenerar) o del cultivo y expansión celular (células maduras se extraen del organismo y se cultivan y someten a técnicas de expansión, es decir, se multiplican en el laboratorio). En los casos de diferenciación, como fuente celular se pueden utilizar células madre embrionarias (células troncales totipotenciales o pluripotenciales embrionarias) o células madre adulta con diferentes grados de diferenciación: células pluripotenciales, células precursoras de la serie celular de la sangre u otras células precursoras de otras estirpes celulares. Combinación de estas técnicas de cultivo expansión y diferenciación con la utilización de matrices y/o biomoléculas de soporte, es lo que se ha denominado ingeniería tisular.

Actualmente existen múltiples líneas de investigación sin embargo, la mayor parte de los procedimientos de la terapia celular deben considerarse dentro del ámbito experimental. Para que una terapia celular sea considerada como de uso clínico deberá demostrar su eficacia y seguridad y esto se consigue utilizando el “método científico” clínico. Si tenemos en cuenta que la terapia celular está sujeta a la regulación de los medicamentos, la validación de una terapia celular para uso clínico asistencial debe demostrarse en modelo pre-clínicos y clínicos con sus correspondientes fases de desarrollo. Si bien alguna de ellas podrían encuadrarse dentro de las denominadas Terapias Avanzadas y podrían recortar y/o evitar algunas de las fases de desarrollo que de forma clásica se realizan con los medicamentos.

La evidencia científica nos muestra que las terapias celulares somáticas (no incluidas las terapias celulares hematológicas) que cuentan con soporte bibliográfico para proponer su uso en clínica son:

1. Auto implante de queratinocitos (piel) para tratamiento de quemados.
2. Auto-implante de condrocitos para tratamiento de lesiones condrales en rodilla.
3. Islotes de páncreas para tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 1.
4. Células troncales limboconiales para tratar lesiones de la cornea.
5. Mini-implantes de láminas epidérmicas para tratamiento de vitiligo.

Además de este reto de aplicar la metodología científica de los medicamentos a la validación de una terapia celular, la aplicación en clínica humana plantea otros dos nuevos retos: la elaboración a escala clínica y la garantía de calidad. La elaboración de productos terapéuticos a escala clínica supone un cambio sustancial en los procedimientos. Se hace necesario aumentar entre cien y mil veces el número de células, el volumen de tejido, las cantidades absolutas de materias primas, las superficies de cultivo, etc. Con ello, han de cambiar los sistemas de cultivo, selección, purificación, concentración y cualquier otro proceso que interviene en la elaboración del producto. Hay que recurrir a dispositivos adaptados a esta escala, lo que en la mayoría de las ocasiones supone el diseño de un nuevo proceso o el desarrollo de nuevas aplicaciones de aparatos o sistemas de manipulación potencialmente adecuados, pero diseñados para otros usos.

Por su parte, la elaboración de un producto terapéutico humano supone asumir un exhaustivo sistema de garantía de calidad que permita minimizar los riesgos para los pacientes y asegurar el



rigor de los datos obtenidos. La elaboración de productos de terapia celular y tisular ha sido regulada recientemente en la Unión Europea por las directivas 2004/23/CE, 2006/17/CE y 2006/86/CE, transpuestas a la legislación española por el RD 1301/2006. En estas normativas, al igual que en otras que regulan la fabricación industrial de medicamentos y productos terapéuticos, se establecen estrictas medidas de control ambiental para los procesos de elaboración realizados en exposición abierta. En concreto, se hace preceptiva la manipulación en un entorno de flujo laminar de aire estéril ultrafiltrado dentro de instalaciones costosas y de muy exigente mantenimiento (un ejemplo son las “salas blancas”).

Un condicionante de gran importancia en la elaboración de productos de terapia celular y tisular es su carácter de tratamiento individualizado. En la inmensa mayoría de las ocasiones, se trata de productos terapéuticos elaborados “a la carta”, para un paciente concreto, a menudo de origen autólogo (células o tejidos del propio paciente modificados) o dirigidos desde un donante concreto compatible. La fabricación de estos productos, por tanto, se hace prácticamente paciente a paciente y dosis a dosis, una dinámica de producción muy alejada de la fabricación industrial farmacéutica, que es la que permite la viabilidad y la implantación de las normas GMP de correcta fabricación originales. Una alternativa para elaborar estos productos de acuerdo a normas de correcta fabricación (GMP) sin tener que recurrir a unas medidas tan costosas de control ambiental, podría ser la utilización de *sistemas cerrados*.

La terapia celular con células embrionarias humanas, además de lo dicho anteriormente, esta sujeta a una regulación todavía mas estricta y con ciertas particularidades en cada país de la Comunidad Europea. En España se permite la investigación con células madre embrionarias humanas obtenidas a partir de embriones sobrantes o supernumerarios, procedentes de fertilizaciones in vitro, pero no se acepta la clonación terapéutica para tal fin. En Europa existe un Registro Europeo de Células Madre Embrionarias Humanas en el que participan diez países de la UE: Alemania, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, España, Holanda, Suecia, la República Checa y Reino Unido. El principal objetivo de este registro es proporcionar información sobre todas las líneas de células madre embrionarias derivadas en Europa y también fuera de Europa, que estén a disposición de la comunidad científica. En España se ha establecido también un sistema de promoción y coordinación en el ámbito de investigación con células y tejidos de origen embrionario humano, y destaca la regulación del Banco Nacional de Líneas Celulares, al que se reconoce una estructura en forma de red, con un nodo central, y la adscripción al Instituto de Salud Carlos III. Así mismo existe una Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, que es un órgano colegiado, adscrito al Instituto de Salud Carlos III, de carácter permanente y consultivo, dirigido a asesorar y orientar sobre la investigación y la experimentación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria humana, y a contribuir a la actualización y difusión de los conocimientos científicos y técnicos en esta materia.