

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

# TERAPIAS AVANZADAS Y DESARROLLO FARMACÉUTICO

DISCURSO INAUGURAL  
DEL AÑO ACADÉMICO 2012

por el

Ilmo. Dr. D. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé  
*Académico de Número*



SALAMANCA, 2012



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE EDUCACIÓN

*Printed in Spain.* Impreso en España  
Depósito legal: S. 76-2012

GRÁFICAS CERVANTES, S.A.  
Ronda de Sancti-Spíritus, 9-11  
37001 SALAMANCA

## ÍNDICE

Preámbulo .....	9
Introducción.....	15
Regulación europea de terapias avanzadas .....	23
Buenas Prácticas de Fabricación .....	27
Gestión de riesgos en la producción farmacéutica ..	33
Biodistribución en terapia celular .....	37
Biomateriales en medicina regenerativa .....	45
Avances en formulación farmacéutica .....	51
Seguridad en terapias avanzadas .....	59
Equipos interprofesionales .....	65
Conclusión .....	69
Bibliografía .....	71



## PREÁMBULO

Excmo. Sr. Presidente  
Excmos. e Ilmos. Sres.  
Ilma. e Ilmos. Sres. Académicos  
Señoras y Señores

He recibido con satisfacción el encargo de pronunciar el discurso inaugural del año académico 2012 en la Real Academia de Medicina de Salamanca. Aunque es un compromiso que adquirimos todos los académicos es además, para mí, un honor con una importante carga de responsabilidad.

El discurso inaugural de curso no puede convertirse en un acto protocolario para las instituciones académicas. La rutina no ha sido la compañera de viaje para los componentes de esta corporación, todos ellos profesionales de reconocido prestigio con una larga trayectoria comprometida con el cuidado de la salud y la prevención de la enfermedad.

Todos recordamos aquellos tiempos, ya lejanos, pero que aún permanecen en nuestra memoria, en que recibíamos con expectación las primeras clases de un nuevo curso en la universidad. Nuevos profesores, nuevas disciplinas, nuevos

conocimientos... En definitiva, los primeros pasos para progresar en nuestra formación científica y humana.

Ahora la situación es bien diferente por cuanto hemos crecido en conocimiento y, también, en sabiduría. Nadie describió la distinción más habilmente que William Cowper en su obra *The Task* publicada en 1784 cuando afirma:” *El conocimiento y la sabiduría, lejos de ser lo mismo, con frecuencia no guardan relación. El conocimiento habita en cabezas repletas con las ideas de otros; La sabiduría en las mentes atentas a las suyas; el conocimiento está orgulloso de lo mucho que ha aprendido; la sabiduría es humilde, porque no sabe más*”.

Las Academias aportan estas cualidades de sus miembros en aquellos temas que son importantes para la sociedad civil. En el caso de las Academias de Medicina destacan especialmente: el progreso científico y el desarrollo tecnológico, la enseñanza y la educación continuada, la práctica clínica y la ética, así como la participación efectiva en la mejora de la salud pública.

Sin embargo, no siempre somos plenamente conscientes de que la actividad científica no es únicamente una actividad intelectual personal, sino que tiene una dimensión social muy importante. La creación de Academias y Sociedades Científicas es, sin duda, una de las expresiones más claras de este carácter social de la ciencia. No hay que olvidar que la constitución de agrupaciones de científicos tiene su origen en los novatores y en la Ilustración y que entre sus objetivos se encontraban no sólo la divulgación de las ciencias, sino también hacer que éstas resultasen útiles.

Claros exponentes de esta actitud ilustrada fueron las campañas contra el tifus en Cataluña en 1783 de José Masdevall y Terrades (primer médico de cámara de Carlos IV, que dedicó gran parte de su actividad científica y profesional a la búsqueda de nuevos recursos terapéuticos para el tratamiento de ciertas enfermedades epidémicas en la época, como la fiebre tifoidea y la viruela) o la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, conocida como Expedición Balmis (en referencia al médico Francisco Javier Balmis) que, entre 1803 y 1814, dio la vuelta al mundo con el objetivo de que la vacuna de la viruela alcanzase todos los rincones del, por entonces, Imperio Español, ya que esta enfermedad estaba ocasionando la muerte de miles de niños.

Desde entonces, debido a los progresos científicos, a la inversión en recursos y al desarrollo de los sistemas sanitarios, el cuidado de la salud ha experimentado importantes progresos, particularmente en los últimos 50 años.

A pesar de ello, todas las sociedades desarrolladas aún siguen enfrentándose en la actualidad a los cinco problemas principales relacionados con la salud: problemas de seguridad, calidad, ineficiencia, falta de equidad y falta de prevención de las enfermedades. Además el siglo XXI ha traído nuevos e importantes problemas: una mayor necesidad y demanda de servicios de salud y una escasez de recursos que, previsiblemente, se agudizará en los próximos años.

A pesar de las dudas y contradicciones existentes, el pensamiento newtoniano se mantiene vigente en los comienzos

del siglo XXI. El cuerpo humano, a semejanza del mundo físico que le rodea, es considerado como una estructura netamente material que puede ser estudiado y manifestado según leyes físicas o exactas.

Ya en el siglo IV a.C., Teofrasto, discípulo y depositario del legado de Aristóteles, abogaba por una concepción mecanicista de la vida, que encontraría su expresión dogmática en el siglo XIX con el determinismo de Laplace, el heredero espiritual de Newton. Así, el hombre fue considerado como un complicado mecanismo celular, una gran máquina controlada principalmente por el cerebro y el sistema nervioso periférico. Con el progreso de la química y la biología se incorporaron nuevos elementos para seguir considerando al hombre como una maquinaria sofisticada y durante mucho tiempo se llegó a pensar que la psicología y la conciencia del ser humano podrían ser estudiadas como la secreción del jugo gástrico o del páncreas.

En la actualidad y dentro del campo de la biomedicina se continúa aplicando la mecánica newtoniana. Así, el corazón es considerado como una gran bomba mecánica encargada de llevar oxígeno y nutrientes a diferentes órganos y tejidos. Cuando esa bomba ya no puede mantener su función, poseemos la suficiente tecnología para reemplazarla. El riñón, es considerado un filtro encargado de eliminar toxinas y productos del metabolismo y también puede ser sustituido por diálisis y trasplantes. Gracias a los avances de la ingeniería biomédica se está desarrollando la tecnología para aislar y sustituir cualquier componente del



ser humano que no pueda seguir respondiendo a los tratamientos convencionales.

No obstante, debemos seguir considerando que los diferentes elementos del organismo constituyen un todo, tal como describió acertadamente en 1964 el físico irlandés John Bell mediante su conocida ecuación. En ella se expresa que *“todas las partículas están relacionadas entre sí, según principios que van más allá del tiempo y del espacio, de tal forma que cualquier cosa que le sucede a una partícula afecta a las demás”*.

¿No sigue siendo mecanicista y determinista la actual medicina científica que aún promulga con convicción la existencia relaciones del tipo: un germen-una enfermedad o un gen-una proteína-una enfermedad?

William A. Haseltine acuñó hace más de una década el término “Medicina Regenerativa”. En diciembre de 2000 se celebró en Washington la primera conferencia anual sobre Medicina Regenerativa, *“Regenerative Medicine: A Unique Approach to Healing”*. En esta ocasión Haseltine señaló: *“La Medicina Regenerativa comprende conceptos tales como la construcción de órganos funcionales fuera del cuerpo para su implante, biología de células troncales para aumentar y reemplazar tejidos y órganos dañados o envejecidos, y prótesis electromecánicas para suplantar las funciones corporales que han sido irreversiblemente dañadas y que no son susceptibles de recibir trasplante”*. De esta forma se orienta la investigación científica a la curación de las enfermedades mediante el uso de células troncales, genes y proteínas del propio paciente para reparar sus órganos, tejidos y células.



## INTRODUCCIÓN

Aunque desde el siglo XVII se realizaron intentos para la transfusión de la sangre, el principal antecedente de la terapia celular se produce en 1957 con los trabajos pioneros de E. Donnall Thomas que culminaron con el establecimiento del trasplante de médula ósea como la opción terapéutica de elección para el tratamiento de diversas alteraciones neoplásicas en humanos. Su trayectoria científica le valió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1990. Estos resultados constituyen la primera evidencia sólida de la existencia de células madre pluripotentes en el organismo de los mamíferos adultos.

En los años 80 se obtienen las células madre embrionarias y se desarrolla una nueva técnica de microcirugía para el desarrollo de la transferencia nuclear. En 1998 se describen los métodos para aislar, cultivar y obtener líneas de células madre embrionarias iniciándose el camino para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas. A partir de 2006 se conoce que la adición de un reducido número de genes posibilitaba la transfección, la inducción de células somáticas a células troncales pluripotentes. Por ello, a las células obtenidas por este procedimiento se las denominó células pluripotentes “inducidas” o iPSC (*induced*

*Pluripotential Stem Cells*). En 2009, el Prof. Yamanaka de la Universidad de Tokio recibió el premio Albert Lasker por el descubrimiento de las iPS.

A partir de 2008, las terapias avanzadas, que incluyen la terapia celular, la terapia génica, la ingeniería de tejidos y sus combinaciones, adquieren la condición de medicamentos (Reg. 2007/1394/EC). Aparece así una nueva clase de recursos farmacológicos que tendrá, en los próximos años, un gran impacto sanitario, económico y social.

Recientemente se ha iniciado por las Agencias Reguladoras *Food and Drug Administration* y *European Medicines Agency* (FDA y EMA) la autorización de terapias avanzadas de producción industrial que están recogidas en la tabla 1.

La facturación global de la industria de terapia celular ha pasado de unos pocos millones de dólares a alcanzar los 1.000 millones de dólares en 2010 y estará a punto de superar los 5.000 millones de dólares en 2015.

La consideración de medicamentos implica que se exige, para estas terapias, unos requerimientos específicos relacionadas con el diseño, producción y utilización clínica. La figura 1 recoge, esquemáticamente, las exigencias técnicas establecidas en Europa para las terapias avanzadas.

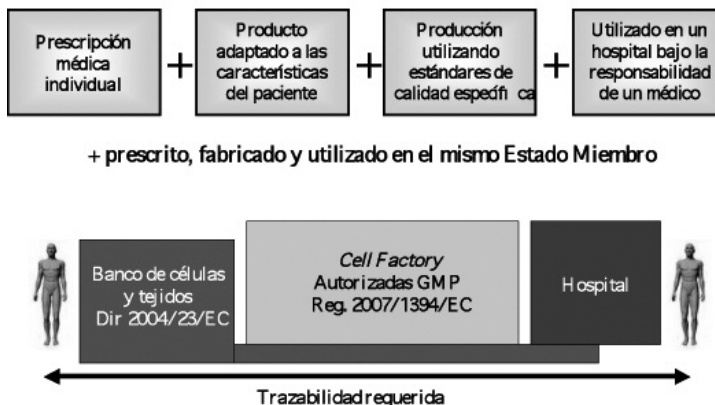
Los primeros tratamientos efectivos de terapia celular se llevaron a cabo utilizando células progenitoras de las series hematopoyéticas de la médula ósea. Este tipo de trasplante representa en la actualidad más del 90% de la actividad de implante de células humanas. Además de la médula ósea y,

Tabla 1. Terapias avanzadas autorizadas de producción industrial por FDA y EMA (agosto 2011).

Nombre	Composición	Laboratorio
Carticel®	Condrocitos autólogos cultivados	Genzyme Corporation www.genzyme.com
ChondroCelect®	Condrocitos autólogos cultivados	TiGenix nv www.tigenix.com
Epicel®	Queratocitos autólogos cultivados	Genzyme Corporation www.genzyme.com
OsteoCel® Plus	Células madre mesenquimales/matriz ósea autóloga	Nuvasive www.nuvasive.com
Celution®	Sistemas de implantación de células del tejido graso	Cytori Therapeutics www.cytori.com
Apligraf®	Queratocitos y fibroblastos dérmicos	Organogenesis www.organogenesis.com
Provenge®	Inmunoterapia celular autóloga	Dendreon Corporation www.dendreon.com
Laviv®	Células epidérmicas autólogas	Fibrocell Science www.fibrocellscience.com

por supuesto, la sangre de placenta y del cordón, existen en el organismo diferentes localizaciones para las células madre. Así, el cerebro humano contiene progenitores capaces de diferenciarse en distintos tipos de células nerviosas. El tejido muscular, el hígado o la grasa también contienen distintos tipos de células madre.

Figura 1. Exigencia para las terapias avanzadas en Europa.



En el caso de células madre no hematopoyéticas hay, al menos, tres procedimientos de aislamiento y cultivo que ya son habituales y cuya metodología está bien consolidada: los implantes de queratinocitos en grandes quemados, los implantes de condrocitos en lesiones articulares y los implantes de células límbicas o epiteliales en lesiones oculares.

Los progresos en el conocimiento de la biología celular han permitido desarrollar nuevas estrategias en diferentes patologías. En patologías cardíacas las nuevas investigaciones tratan de superar la administración de preparados autólogos mononucleares procedentes de médula ósea. Así se han desarrollado tratamientos con células madre reactivas a la isquemia, lo que promueve la neovascularización y la mejora de la perfusión, de la función

cardíaca y el remodelado de la población clínica objetivo. Un buen ejemplo de esta aproximación es el estudio ACT-34, en el que se administran células madre autólogas CD34+ en miocardio de pacientes con isquemia miocárdica y dolor torácico crónico. También se están aplicando estrategias similares para el tratamiento de la isquemia crítica de extremidades.

Una segunda línea de investigación utiliza células madre optimizadas de origen mesenquimal con una expresión incrementada de factor paracrino para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Un ejemplo reciente es el ensayo C-CURE, en el que se cultivaron células madre autólogas de origen mesenquimal durante seis semanas para incrementar la expresión de proteína cardíaca y de factor paracrino antes de su administración por vía endocardiaca.

Finalmente una tercera estrategia implica la alteración del factor paracrino inherente al medio miocárdico, lo que promueve el reclutamiento de células madre y la reparación cardíaca. Esta situación puede llevar a la expresión prolongada del factor paracrino en el momento del infarto agudo de miocardio o restablecer la expresión de factor paracrino en la insuficiencia cardíaca crónica.

Estas investigaciones demuestran que el campo de la terapia regenerativa cardiovascular está madurando rápidamente y que, como ocurrió con las innovaciones de la medicina cardiovascular que la han precedido, ofrece una esperanza en la prevención y el tratamiento de la disfunción

cardiovascular. Es evidente que estas tecnologías requieren investigaciones adicionales y que los conocimientos en biología celular deben explorarse con nuevos objetivos terapéuticos potenciales. Los prometedores resultados del estudio en fase I “*cardiac Stem Cell Infusion in Patients with Isqchemic cardiOmyopatý*” (SCIPIO) publicados en Noviembre de 2011 en Lancet pueden marcar el comienzo de una nueva era de mayor aceptación de la terapia celular en el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio extensos. A pesar de los éxitos logrados y de las esperanzas puestas en el futuro, existen etiologías de la disfunción cardiaca (estenosis aórtica, miocardiopatía idiopática, enfermedad de Chagas, etc.) que tienen que ser evaluadas en profundidad en investigación básica y clínica.

La investigación en España en el campo de las terapias avanzadas se desarrolla principalmente en el ámbito académico y en los hospitales del sector público y privado. Se han realizado grandes esfuerzos para promover la investigación en este área y transferir la investigación básica a la investigación clínica desde el sector público. Se ha establecido una red de salas blancas para la producción de medicamentos de terapia avanzada y se han iniciado numerosos estudios fase I y fase II. Sin embargo, es necesario que estos productos cuando hayan demostrado calidad, seguridad y eficacia, den el salto a la práctica clínica habitual y puedan ser transferidos a su uso para beneficio de los pacientes y rentabilidad de la inversión realizada. Para ello, es necesario que los requisitos de calidad, seguridad y eficacia estén alineados con los de los productos de terapia



avanzada de producción industrial que van a ser autorizados por la Comisión Europea mediante un procedimiento centralizado sin que ello suponga la asfixia del enorme tejido investigador creado hasta la fecha. Por ello, y al igual que sucede con otros medicamentos tales como las fórmulas magistrales o los radiofármacos, se ha considerado que los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial deben disponer de un procedimiento específico de autorización que se adapte a sus especiales características de producción y aplicación.



## **REGULACIÓN EUROPEA DE TERAPIAS AVANZADAS**

El Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, define como «medicamento de terapia avanzada» a la terapia génica, la terapia celular somática, los productos de ingeniería tisular y los medicamentos combinados de estos nuevos productos. Debido a que estos medicamentos pueden ser producidos en instalaciones no industriales deben disponer de un procedimiento específico de autorización que se adapte a sus especiales características de producción y de aplicación clínica.

El Reglamento (CE) nº 1394/2007 modificó el artículo 3 de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo, añadiendo el punto 7, para excluir del ámbito de aplicación de ésta a los medicamentos de terapia avanzada preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en un mismo Estado miembro, en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado. Los Estados miembros deberán asegurarse de que la trazabilidad nacional y los requisitos de farmacovigilancia así como las normas de calidad específicas aplicables son equivalentes a los previstos a escala comuni-

taria con respecto a los medicamentos de terapia avanzada para los que se requiere autorización de conformidad con el Reglamento nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.

Recientemente se ha aprobado la Directiva 2009/120/CE de la Comisión de 14 de septiembre de 2009, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada, estableciendo requisitos específicos y modificando la definición del medicamento de terapia génica y el de terapia celular somática y estableciéndose unos requisitos específicos. Esta Directiva fue incorporada al ordenamiento jurídico español a través de la Orden SAS/1144/2010, de 3 de mayo, por la que se modifica el Anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada, actualizando la parte IV, del Anexo I del referido Real Decreto.

Así, la terapia génica y la terapia celular somática, quedan definidas de acuerdo con la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, tras la actualización realizada por la Directiva 2009/120/CE de la Comisión de

14 de septiembre de 2009, y la ingeniería de tejidos y los medicamentos combinados de terapias avanzadas quedan definidos en esa misma Directiva.

Algunos de estos productos, que en su día no se consideraron medicamentos, se encuentran en situación de uso en la práctica en centros vinculados al Sistema Nacional de Salud, con un permiso de utilización por uso consolidado, y deberán, de acuerdo con las nuevas regulaciones antes mencionadas, obtener una autorización por parte de la AEMYP. Entre ellos se encuentran el trasplante autólogo de condrocitos, el implante de queratinocitos para tratamiento de quemados y el tratamiento de lesiones corneales con células troncales limboconiales.

En España, desde noviembre de 2011, se dispone de un proyecto de Real Decreto que tiene como objeto el regular los requisitos y garantías que deben cumplir los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial para obtener la correspondiente autorización de uso por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como establecer los requisitos de trazabilidad y de farmacovigilancia de estos medicamentos una vez autorizados.



## BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN

La producción de medicamentos es una actividad con un elevado soporte técnico y con una importante repercusión económica, sanitaria y social. Desde su origen la industria farmacéutica ha trabajado para garantizar la eficacia, la seguridad y la estabilidad de los medicamentos, utilizando los máximos estándares de la calidad y rigor apoyándose en el método científico. Términos ahora universales como la gestión del conocimiento o la gestión de riesgos han sido capitales para la industria farmacéutica en sus más de 60 años de existencia. Medicamentos con baja calidad farmacéutica pueden ver modificada su eficacia y/o seguridad comprometiendo los resultados clínicos. Esta baja calidad puede ser atribuida a las materias primas (principios activos y excipientes) o a los procesos de producción. Las administraciones sanitarias marcaron el camino para establecer una regulación potente con el fin de conseguir el triple objetivo de la eficacia, seguridad y estabilidad de los medicamentos.

Para la producción industrial de medicamentos el siglo XX ha sido fundamentalmente el siglo de las Buenas Prácticas de Fabricación (*Good Manufacturing Practice* o GMPs). Así surgen en los años 70 lo que serían las bases de la ciencia farmacéutica industrial, las prácticas que guían desde entonces todos los pasos desde el primer proveedor

hasta el último eslabón de la cadena de distribución, desde el operador de elaboración o línea hasta la dirección técnica. Las GMPs trajeron consigo la formalización de conceptos fundamentales tales como la cualificación, la validación, la trazabilidad, la garantía de calidad, etc.

El concepto de las GMPs del siglo XXI nace finalmente en el año 2002 fruto de la iniciativa de la FDA relativa a la regulación de la calidad de los medicamentos. Hoy día se considera un referente conceptual en las operaciones de fabricación industrial de medicamentos y debe marcar el camino de la evolución en este sector. Esta aproximación está basada en la correcta utilización de una nueva herramienta fundamental: la gestión de riesgos.

Las GMPs se han incorporado al desarrollo de las terapias avanzadas, especialmente a la terapia celular junto a las GLP (*Good Laboratory Practices*) y las GCP (*Good Clinical Practices*) tal como se recoge en la figura 2.

Figura 2. Desarrollo terapias avanzadas (GLP, GMP, GCP).





Los principales objetivos de las GMPs del siglo XXI son las siguientes:

- Facilitar la aplicación de modernas técnicas de gestión de la calidad, incluyendo la implementación de sistemas de calidad, en todos los aspectos de la producción farmacéutica.
- Promover la implementación del uso de la gestión de riesgos de los aspectos críticos en la producción farmacéutica.
- Asegurar que las políticas de las inspecciones y revisiones regulatorias estén basadas en el estado actual de la técnica y la ciencia farmacéutica.
- Asegurar la consistencia y coordinación de las actividades regulatorias, integrando sistemas consistentes de calidad también en los procesos y políticas de las agencias reguladoras.

Como consecuencia de la necesidad de entendimiento entre los principales actores de este sector ya global, la industria farmacéutica y las administraciones sanitarias locales, se formaliza en Bruselas en Abril de 1990 el nacimiento de la *International Conference on Harmonisation* (ICH) con la misión principal de crear un renovado marco técnico válido para este mismo escenario.

La ICH es, en su origen, una agrupación formada por representantes expertos de las asociaciones empresariales y de las autoridades regulatorias de las tres principales

regiones en el campo de la fabricación industrial de medicamentos, esto es: la Unión Europea, Japón y EE.UU. Su principal misión es la elaboración de guías armonizadas sobre aspectos y requerimientos técnicos en los ámbitos de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, desde sus fases de desarrollo hasta la totalidad de su ciclo de vida para garantizar los intereses de los pacientes y la salud pública desde una óptica internacional. Utiliza, además, criterios de coste-efectividad, lo que hace que su utilidad sea realmente práctica.

El procedimiento de elaboración de estas guías es un ejemplo de su voluntad intrínseca de aglutinar los puntos de vista técnicos de los distintos participantes. Algunas de estas guías ya forman parte del cuerpo documental de obligado cumplimiento, incluso como anexo a las GMPs.

Las diferentes guías se organizan en diversos grupos según su objetivo: calidad (guías identificadas con la letra Q), que incluyen aspectos de estabilidad, metodología analítica y validación, especificaciones de pureza, seguridad (identificadas con la letra S) que abordan los aspectos de preclínica, eficacia (identificadas con la letra E) que tratan los aspectos del desarrollo clínico y, por último un grupo multidisciplinario (identificadas con la letra M) que incluyen los documentos que abordan temas de varios de los ámbitos anteriores. Aunque aún no se dispone de guías ICH específicas, recogemos en la tabla 2 aquellas guías ICH relacionadas con la terapia celular.

Tabla 2. Guías ICH relacionadas con terapia celular.

- Q6B: *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products.*
- Q5D: *Derivation and Characterization of Cell Substrates used for Production of Biotechnological/Biological Products.*
- Q5E: *Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process.*
- S6: *Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals.*



## **GESTIÓN DE RIESGOS EN LA PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA**

Los principios de la gestión de riesgos son utilizados en diversos campos de los negocios y de la administración, desde las finanzas y los seguros, hasta la salud pública y la farmacovigilancia. En las ciencias farmacéuticas siempre ha existido la evaluación, seria y rigurosa, de los posibles riesgos asociados a diferentes procesos relacionados con la actividad sanitaria. Los modernos sistemas de calidad en la producción farmacéutica consideran y utilizan ya este concepto como uno de sus componentes fundamentales. Es aceptado definir el riesgo como la combinación entre la probabilidad de ocurrencia de un daño y la gravedad de éste. Mucho más difícil es encontrar un método común de aplicación de este concepto entre los diversos implicados ante un determinado factor de riesgo, atendiendo a la diversa percepción que los mismos pueden tener de los daños potenciales del riesgo, de la probabilidad de que ocurra y de la gravedad, muchas veces subjetiva, de sus consecuencias. En el caso de los medicamentos, la seguridad para el paciente adquiere la máxima prioridad.

La producción de medicamentos implica un cierto grado de riesgo. El riesgo atribuible a la calidad intrínseca del producto sólo es una parte del riesgo global, que

incluye además, factores relacionados con la utilización clínica. La calidad del producto es un atributo que se construye y mantiene a través del ciclo de vida completo y que debe garantizarse de forma consistente y repetida desde el desarrollo a la fabricación y la distribución.

En terapia celular el riesgo depende del origen de las células, del proceso de fabricación, de los componentes celulares y del uso terapéutico específico. Los resultados del análisis de riesgo deben utilizarse para: a) identificar los factores de riesgo asociados con la calidad y la seguridad del producto, b) determinar los datos requeridos durante el desarrollo preclínico y clínico, e) determinar las actividades de minimización de riesgos y d) establecer las actividades de gestión de riesgos postcomercialización que deben ser especificadas en el plan de farmacovigilancia.

En la actualidad se han introducido diferentes métodos de análisis de riesgo en la producción industrial de terapias celulares que están recogidos en la tabla 3.

El FMEA/FMCEA, ha sido aplicado específicamente a la optimización en la producción de terapia celular. Se trata de un método dirigido a lograr el aseguramiento de la calidad que mediante el análisis sistemático contribuye a identificar y prevenir los modos de fallo, tanto de un producto como de un proceso, evaluando su gravedad, frecuencia y detección mediante los cuales se calcularía el número de prioridad de riesgo para priorizar las causas sobre las cuales habrá que actuar para evitar que se presenten dichos modos de fallo. El FMEA/FMCEA debería desarrollarse cuando se

diseñan nuevos procesos o diseños, cuando se modifican procesos o diseños, cuando se encuentren nuevas aplicaciones para los productos o procesos establecidos o cuando se busquen mejoras para los procesos o diseños actuales.

Las guías disponibles sobre gestión de riesgos hacen difícil su aplicación en la producción de terapias celulares debido a los numerosos procesos no automatizados que afectan a la heterogenicidad del producto y, en consecuencia, a los resultados clínicos. Para la implementación de estos programas se requiere la construcción de modelos que reflejen cada una de las operaciones incluidas en el proceso de producción.

Tabla 3. Métodos de análisis de riesgo.

- Análisis de modos y efectos de fallos. FMEA/FMCEA (*Failure Mode and Effect Analysis/Failure Mode and Critical Effect Analysis*).
- Análisis del árbol de fallos. FTA (*Fault Tree Analysis*).
- Análisis de operatividad. HAZOP (*Hazard and Operatibility Analysis*).
- Análisis preliminar de riesgos. PHA (*Preliminary Hazard Analysis*).





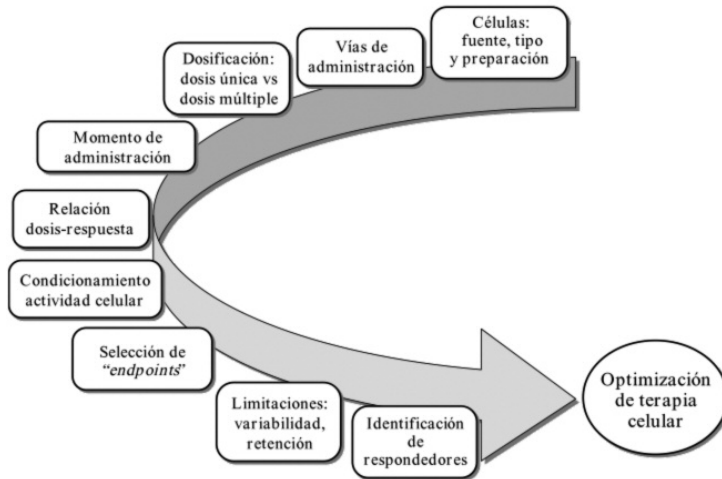
## **BIODISTRIBUCIÓN EN TERAPIA CELULAR**

Los estudios farmacocinéticos están plenamente incorporados a la investigación preclínica y al desarrollo clínico de nuevos medicamentos. Los parámetros que caracterizan la disposición de los fármacos en el organismo permiten seleccionar las vías de administración, establecer las pautas de dosificación, diseñar nuevas formulaciones y adaptar las dosis en las diferentes subpoblaciones de pacientes. Además, la farmacocinética se aplica habitualmente en la práctica clínica con objeto de optimizar aquellos tratamientos en los que la relación farmacocinética/farmacodinámica está bien establecida.

En terapia celular se utiliza el término “biodistribución”, “rastreo” o “seguimiento del tráfico celular” para expresar la circulación de las células infundidas o inyectadas en diferentes zonas del organismo así como su localización en el área de asentamiento.

En la optimización de la terapia celular deben ser considerados ciertos puntos críticos relacionados con la biodistribución de las células, tal como se recoge en la figura 3.

Figura 3. Puntos críticos en el desarrollo de terapia celular (Tongers J y cols. Eur Heart J 2011; 32: 1197-206).



Los estudios de distribución deben permitir definir la vía y forma de administración de las células en cada situación. Además deben establecer cual es el implante inicial y el perfil de distribución de las células inyectadas. Ello permite conocer la efectividad con que migran las células implantadas a las áreas patológicamente afectadas y establecer las estrategias para controlar la viabilidad y funcionalidad de las células implantadas. El perfil de distribución condiciona la eficacia y seguridad del tratamiento debido a que definen la localización del área de actividad, el número necesario de células, la distribución fuera de la "diana", la migración local así como la migración a largo

plazo. Recientemente se han comunicado los resultados correspondientes al desarrollo clínico de GRNOPC1 (*Geron Corporation*) en lesiones de médula espinal. Se trata de una población autóloga de células vivas con precursores de oligodendrocitos que cumple las exigencias requeridas en el perfil de distribución. Así, no se han detectado fuera del SNC, no alcanza niveles detectables en el cerebro y se consigue mayor concentración en el punto de administración. En relación a la migración, ésta no se extiende a más de 5 cm., es dependiente del tiempo pero no de la dosis y es indetectable después de 6 meses de iniciado el tratamiento.

En la implantación de células en enfermedades cardíacas se consideran puntos críticos el aislamiento, la vía de administración, la supervivencia, la integración electromecánica y la estabilidad y seguridad. Las vías de administración (intravenosa, intracoronaria e intracardiaca) van a condicionar la retención tisular, la biodistribución espacial y la seguridad, en especial la capacidad arritmogénica.

La retención cardíaca en terapia celular está condicionada por la vía de administración: 3% (vía intracoronaria), 11% (vía intramiocárdica) y 3% (vía intravenosa). Un elevado número de células se retiene en el pulmón: 47% (vía intracoronaria), 26% (vía intramiocárdica) y 43% (vía intravenosa). Esta retención celular se produce en menor grado en hígado, bazo y riñón. Diferentes factores pueden condicionar la retención de células madre, incluyendo diversos biomateriales como la matriz de colágeno.

Recientemente la sociedad Internacional de Investigación Traslacional Cardiovascular ha publicado “*Recommendations for Successful Training on Method of Delivery of Biologics for Cardiac Regeneration*” un informe especialmente dirigido a los principales objetivos de la regeneración cardiaca: la angiogénesis y la miogénesis.

Para abordar los estudios de biodistribución se han utilizado diferentes técnicas de imagen molecular, el marcaje de las células con diferentes fluorocromos, o bien la transfección con plásmidos que codifican proteínas fluorescentes o sondas moleculares fluorescentes para la identificación de cromosomas específicos. Entre otros biomarcadores usados con frecuencia está la b-galactosidasa, que facilita la detección de las células con esta actividad enzimática, el empleo de células portadoras de un determinado marcador molecular y también el uso de células madre de un donante de sexo diferente al del receptor y de esta forma, utilizar el cromosoma “y” como indicador.

Para la identificación de los biomarcadores se pueden aplicar diferentes medios en función del tipo de marcaje celular empleado. Cuando se requiere la evaluación de biomarcadores fluorescentes se utilizan habitualmente microscopios convencionales de fluorescencia y en ocasiones, la microscopía confocal. Por otra parte, para la identificación de actividad enzimática o de marcadores moleculares se indican métodos inmunoquímicos o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), respectivamente.

El inconveniente fundamental de estos métodos es que la identificación de los biomarcadores debe hacerse en muestras de tejidos, que en los animales de experimentación se toman habitualmente después de su sacrificio y en los humanos mediante una biopsia del tejido objeto de estudio. Posteriormente se han incorporado otros métodos con una concepción más dinámica y que permiten seguir el trayecto de las células madre después de su implantación. Estos métodos se basan en técnicas de imagen no invasivas, que han abierto nuevas posibilidades y perspectivas para el estudio de la biodistribución de las células madre. Uno de ellos consiste en el marcaje de las células con micropartículas de hierro muy magnetizadas y su seguimiento en el organismo mediante imágenes obtenidas por resonancia magnética nuclear (RMN). La precisión de esta técnica se ha observado en modelos animales, en los que se ha comprobado, por la tinción con azul de Prusia, la incorporación del hierro a las células marcadas, así como su viabilidad apreciada por la técnica del azul tripán. Después del sacrificio de los animales, la existencia de células marcadas fue confirmada mediante la coloración del hierro en los tejidos en que se detectaron previamente por la RMN. Recientemente se han dado los primeros pasos para la aplicación clínica de este método de identificación in vivo de las células inyectadas, que ha evidenciado la utilidad y la seguridad del procedimiento.

Otros métodos no invasivos dependen del marcaje celular con elementos radiactivos. En uno de ellos se usa el Flúor<sup>18</sup> en forma de flúor-desoxi-glucosa y el trayecto se

sigue con las imágenes aportadas por tomografía por emisión de positrones *Positron Emission Tomography* (PET). Aunque esta es una técnica que ya se aplica en la clínica, requiere de un equipo costoso y no disponible aún en muchas instituciones sanitarias.

También se ha implementado otro método de medicina nuclear que ha resultado efectivo para el seguimiento del trayecto de las células madre después de su inyección. En esta técnica, el marcaje celular se hace con Tecnecio, usualmente en forma de HMPAO-Tec<sup>99m</sup> *Hexametil Pentanoic Amine Oxine* (HMPAO), que no altera la viabilidad celular. Este método resulta más factible, pues el seguimiento de las células marcadas se hace mediante tomografía computadorizada por emisión de fotón único *Single-Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) y las imágenes se adquieren con una cámara Gamma, equipo con mayor disponibilidad en los centros sanitarios, que permite adquirir imágenes locales de zonas de interés, regionales y de cuerpo completo. Esta técnica ha mostrado su efectividad tanto en modelos animales como en ensayos clínicos en humanos. Su empleo en pacientes con cardiopatías tratados con células madre marcadas, ha permitido localizar la biodistribución miocárdica de estas células. Estas técnicas de imagen han abierto nuevas y prometedoras perspectivas para el seguimiento del trayecto y del asentamiento de las células madre aplicadas en los ensayos clínicos, que resultan cada día más frecuentes, en particular con la administración de células madre adultas autólogas.

El conocimiento del perfil de biodistribución y de la potencia del producto permite llegar a establecer la dosificación correcta de la formulación. El sistema habitual para definir la dosis terapéutica de los medicamentos no es aplicable fácilmente a la terapia celular. En terapias avanzadas se administra con frecuencia una dosis única adaptada a: peso corporal (células/kg), volumen de tejido perdido (en reconstrucción/regeneración ósea), superficie corporal (reemplazamiento de la piel). En este tipo de terapias la relación dosis-efecto no está siempre bien definida. Durante el desarrollo clínico (fases I y II) se debe identificar: 1. la dosis mínima efectiva definida como la menor dosis suficiente para obtener el efecto deseado; 2. el margen óptimo de dosis efectiva definido como el más amplio margen de dosis requerido para obtener el efecto deseado en base a los resultados clínicos de eficacia y tolerancia; y 3. la dosis máxima segura definida como la dosis máxima que puede ser administrada de acuerdo con estudios de seguridad clínica sin efectos adversos. El rango efectivo de células madre y/o células derivadas de células madre a administrar debe definirse cuando sea posible y debe precisarse la dosis mínima efectiva. Cuando no es factible una búsqueda de dosis rigurosa puede ser apropiado iniciar un ensayo clínico en humanos con una dosis que pueda tener efecto terapéutico y esté justificada por la evidencia preclínica disponible sobre seguridad.





## **BIOMATERIALES EN TERAPIAS AVANZADAS**

La Sociedad Europea de Biomateriales (ESB) ([www.esbiomaterials.eu/](http://www.esbiomaterials.eu/)) define los biomateriales como “el material previsto para interactuar con los sistemas biológicos para evaluar, tratar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo”.

Los primeros biomateriales se sintetizaron en los años 60 y, por entonces, el objetivo prioritario era que produjesen la menor respuesta inmune al ser incorporados a los organismos vivos. En los años 80 los nuevos biomateriales eran reabsorbibles y además no se comportaban como productos inertes y tenían actividad biológica.

En los últimos años, los biomateriales, denominados de tercera generación, se caracterizan por producir respuestas celulares específicas a escala molecular. Uno de los mayores logros de esta nueva generación de biomateriales es la capacidad de imitar la matriz extracelular. Es decir, constituyen un auténtico soporte, idéntico al que aparece de forma natural en las células sobre las que podrán crecer las células progenitoras para, posteriormente, insertar este implante en el paciente y así reparar o sustituir el órgano dañado. Debido a que se trata de materiales reabsorbibles, con el tiempo el soporte es reemplazado por tejido propio.

Las células madre poseen la capacidad de proliferación y diferenciación en un microentorno adecuado en el que intervienen determinadas señales mecánicas y bioquímicas. El conocimiento de cómo, por qué y qué entorno necesitan estas células para diferenciarse en un linaje específico es fundamental para la ingeniería de tejidos. Teniendo en cuenta que las células de cada tejido son quienes realmente mantienen, reparan y construyen nuevos tejidos y órganos, es esencial dotarlas de un entorno adecuado y de las señales necesarias para que desarrollen su función. Los biomateriales tienen el potencial para cumplir estos requisitos proporcionando un entorno tridimensional que incluya las señales biológicas, mecánicas y químicas necesarias para la proliferación y diferenciación de células madre, la secreción de matriz extracelular y la formación de tejidos funcionales.

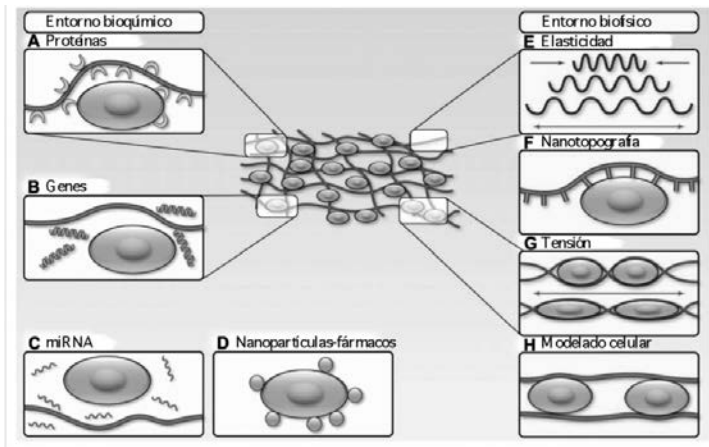
La eficiencia de las terapias celulares en la reparación de tejidos dañados no sólo depende de una cantidad suficiente de células, sino también de una correcta distribución de dichas células en el tejido dañado. Desarrollar un entorno con unas condiciones fisiológicas y biológicas que imiten a las del tejido constituye un importante reto en el campo de la investigación de biomateriales, cuyos resultados son prometedores en la mejora de la calidad de vida de los pacientes:

La complejidad biológica de las células y sus actividades pueden ser imitadas en cultivos bi o tridimensionales. El cultivo *in vitro* bidimensional de células es esencial para la obtención de un número elevado de las mismas, mien-

tras que el cultivo tridimensional proporciona un entorno lo más cercano al fisiológico para proliferación y diferenciación, por lo que resultan útiles tanto en la reparación de tejidos dañados como en la creación de nuevos tejidos.

La figura 4 representa el control del entorno biofísico y bioquímico por biomateriales y su contribución a la mejora de la funcionalidad cardíaca en terapia celular.

Figura 4. Actividad de los biomateriales en la terapia celular cardiovascular (Vincent FM y cols. *Circ Res* 2011; 109: 907-9).



La estructura de los biomateriales debe cumplir una serie de propiedades que son críticas para la adhesión celular y la migración, la difusión de nutrientes y residuos, la síntesis de la matriz y la diferenciación celular. Actualmente se dispone de una amplia variedad de biomateriales que pueden ser modificados química y físicamente para cumplir con dichas

propiedades. Un ejemplo lo tenemos en los hidrogeles, polímeros acuosos sintéticos o fabricados a partir de componentes de la matriz extracelular que pueden ser manipulados para imitar tejidos naturales.

Los biomateriales, desafortunadamente, pueden desencadenar una serie de inconvenientes, tales como reacciones anafilácticas y trombóticas, inflamación y, en algunos casos, infección; lo que conduce a prolongaciones de períodos de tratamiento, reacciones adversas, fracasos de tratamiento y pérdidas de tejido trasplantado.

En la mayor parte de estas reacciones está implicado el sistema del complemento y la cascada de la coagulación, por lo que se hace fundamental la protección de biomateriales y células frente a estos sistemas.

Entre las estrategias que confieren una protección pasiva frente al ataque del sistema inmune, la pegilación de los biomateriales o de la superficie celular es el método más usado: incrementa la hidrofilia del biomaterial y previene la adsorción directa de proteínas evitando la activación de la cascada de la coagulación. Otro método es la encapsulación del biomaterial o las células usando recubrimientos de alginato o polisulfona. El inconveniente de estas técnicas es la menor difusión de nutrientes y oxígeno a las células.

Se han investigado también estrategias de protección activa frente a la activación de la cascada de la coagulación: el recubrimiento con heparina se ha usado con buenos resultados en biomateriales, en concreto se ha utilizado con

éxito una mezcla de heparina-biotina-avidina en el trasplante de islotes pancreáticos. Adicionalmente se ha evaluado el uso de Reguladores de Activación del Complemento (RAC) para inhibir la respuesta inflamatoria mediada por el complemento como son el Factor H inmovilizado sobre la superficie de biomateriales y el APT070 (un fragmento modificado del receptor 1 del complemento humano) unido a la membrana de las células.

El desarrollo actual de la ciencia de biomateriales se dirige especialmente hacia la obtención de matrices en medicina regenerativa que deben ser biocompatibles, funcionales y con capacidad para promover regeneración celular de forma diferenciada para cada aplicación; sistemas de liberación controlada como gelificación o microencapsulación de moléculas o células con actividad terapéutica incluido el uso de nanopartículas; sistemas de cultivo y validación donde se incluyen los soportes para cultivo celular o tisular en la fabricación de material de ingeniería de tejidos; superficies bifuncionales, esto es, materiales modificados para incorporar componentes biológicos, como sangre y enzimas, sin contaminar órganos artificiales y dispositivos de diagnóstico y, por último, aplicaciones biónicas, es decir, implantes de materiales tradicionales, mejorados o fabricados con nuevos diseños y materiales. El estudio *“Myocardial Assistance by Grafting a New Upgraded Bioartificial Myocardium”* (MAGNUM) puede abrir nuevas posibilidades en el desarrollo de órganos bioartificiales utilizando biomateriales naturales.



## AVANCES EN FORMULACIÓN FARMACÉUTICA

Los progresos en la formulación farmacéutica han permitido modificar la relación beneficio/riesgo tanto de pequeñas moléculas como de péptidos y proteínas con alto peso molecular. Ello ha sido posible gracias a la introducción de nuevos materiales, especialmente los polímeros biocompatibles, al mejor conocimiento de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como a su aplicación a la optimización de la respuesta y al progreso experimentado por las operaciones industriales necesarias para la fabricación de estas formulaciones.

Los cambios en la relación farmacocinética/farmacodinamia afectan especialmente a la biodisponibilidad, la distribución tisular, el aclaramiento y, también, a la potencia o actividad intrínseca de los fármacos. Aunque con frecuencia la introducción en clínica de algunas formulaciones es una práctica de *evergreening* relacionada con la expiración de patentes farmacéuticas, en algunos casos estas formulaciones han contribuido a mejorar, de forma significativa los tratamientos farmacológicos, siendo actualmente terapias de elección en hipertensión, psicosis, infecciones fúngicas y víricas, etc.

El progreso de las nuevas tecnologías de nano y micro escala, 1-100 nm y 0,1-100  $\mu$ m respectivamente, permite desarrollar nuevos sistemas de liberación de fármacos que mejoren la efectividad clínica o la seguridad de tratamientos farmacológicos incluyendo las terapias avanzadas. Las tecnologías de nanofabricación, como la Fotolitografía *Etching, Layer-by-Layer*, etc. han facilitado la producción de nuevos nanotransportadores de fármacos. En el campo de la microtecnología cuyo desarrollo se inició hace 20 años, destacan especialmente los microdispositivos aplicados a la liberación controlada de fármacos biológicos.

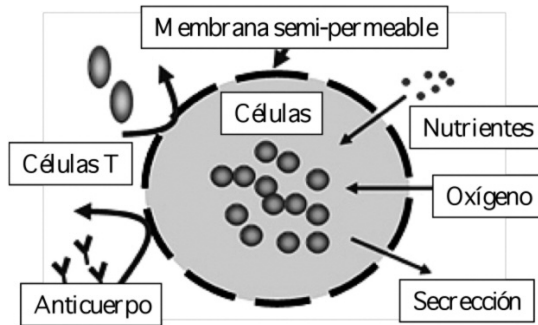
Varios tipos de células como glóbulos rojos, macrófagos, células dendríticas y células madre han sido utilizadas como sistemas de transporte para mejorar el perfil farmacocinético de diferentes tipos de fármacos. Los objetivos de estas nuevas formulaciones están dirigidos a conseguir una liberación continua de fármacos, mejorar su biodisponibilidad o facilitar el acceso a órganos diana mejorando la efectividad del tratamiento. El sueño de Paul Erlich de conseguir una terapia dirigida se hace realidad después de 100 años.

La encapsulación de células es una estrategia que persigue aislar de su entorno una masa celular mediante una barrera semipermeable. Las membranas de las microcápsulas deben permitir la difusión de nutrientes y moléculas como oxígeno y factores de crecimiento esenciales para la supervivencia de la célula y la eliminación de las secreciones celulares y productos catabólicos. A la vez, deben



mantener fuera todos los componentes del sistema inmune de alto peso molecular como células e inmunoglobulinas. Se ha comprobado que el ambiente interno de la cápsula permite el metabolismo, la proliferación, la diferenciación y la morfogénesis celular. La figura 5 representa esquemáticamente la microencapsulación de células, así como la relación con el entorno.

Figura 5. Permeabilidad selectiva de células microencapsuladas (Lin GJ y cols. *Therapeutic Applications Cell Microencapsulation* 2010: 126-36. Landes Biosciences).



La encapsulación de células tiene dos beneficios potenciales: El trasplante de células sin tener que administrar inmunosupresores, y el uso de células de una gran variedad de fuentes como células primarias, células madre o células genéticamente modificadas para expresar una proteína *in vivo*, sin necesidad de modificar el genoma del huésped. Estos sistemas permiten, por tanto, la administración *in situ* de proteínas sintetizadas por las células

implantadas para el tratamiento de diferentes patologías.

Hasta el momento, los materiales más utilizados para la encapsulación son los hidrogeles debido al entorno favorable que proporcionan a las células y su alta biocompatibilidad. No obstante, también se han utilizado otros polímeros sintéticos, así como compuestos inorgánicos.

Las microcápsulas pueden elaborarse mediante numerosos métodos descritos para la administración de fármacos y otros productos no farmacéuticos. Sin embargo, para ser utilizados en la encapsulación de células, estos métodos tienen que cumplir una serie de requerimientos como ser reproducibles y conseguir valores precisos de permeabilidad, tamaño y superficie así como proteger la viabilidad e integridad de las células durante el proceso y tras el implante. La tecnología utilizada también debe asegurar un flujo adecuado de sustancias a través de la membrana para garantizar el funcionamiento y supervivencia de la célula.

La biocompatibilidad de los materiales utilizados es también un factor clave. La fibrosis que se forma fácilmente en la superficie de la cápsula interfiere en el transporte de nutrientes y oxígeno.

Otros problemas asociados a estos sistemas son: dificultades en el control de la liberación ya que los productos secretados tienden a difundir fuera lentamente y la necesidad de administrar en un lugar un gran número de microcápsulas para poder conseguir el efecto terapéutico.

La microencapsulación celular ha sido empleada en el tratamiento de diferentes patologías como la diabetes, tras-

tornos hepáticos, esclerosis lateral amiotrófica, hemofilia, hipotiroidismo, trastornos del sistema nervioso central y enfermedades cardiovasculares entre otras.

El trasplante de islotes de Langerhans se ha propuesto para el tratamiento de pacientes con diabetes insulino-dependientes. Así, el sistema Diabecell<sup>®</sup> constituido por islotes porcinos neonatales encapsulados en microcápsulas de alginato ha solucionado el problema de la baja disponibilidad de tejido funcional humano y ha permitido el control de la glucemia en humanos sin evidencia de infección porcina viral o retroviral. En la actualidad, un estudio abierto sobre la seguridad y eficacia de Diabecell<sup>®</sup> en pacientes con diabetes tipo I está en fase de reclutamiento (NCT00940173) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Además de alginato, también se ha usado polietilenglicol (PEG) para la encapsulación de islotes de Langerhans. La inmovilización de cadenas de PEG a la célula o superficie de tejido previene el reconocimiento molecular entre receptores de la superficie celular y ligandos solubles. Sin embargo, no impide completamente la infiltración de moléculas citotóxicas en los islotes. Por ello, se ha desarrollado una estrategia combinada basada en la pegilación y la terapia inmunosupresora con dosis bajas de ciclosporina A. Esta tecnología es la base de los ensayos clínicos en fase I y II de Novocell<sup>®</sup> para aloinjertos de islotes humanos encapsulados implantados en tejido subcutáneo, que comenzaron en el año 2005 (NCT00260234) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

El trasplante de células al cerebro o la médula espinal es una alternativa potencial de tratamiento para un amplio espectro de trastornos neuronales como Parkinson, Alzheimer, derrame cerebral, esclerosis lateral amiotrófica o daños en la médula espinal. Así, se ha encontrado que la administración de células del plexo coroideo, capaces de secretar factores neurotróficos, encapsuladas en alginato, tienen potencial terapéutico en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos e infartos cerebrales.

Otra patología en la que se ha aplicado la microencapsulación es el cáncer. Una posibilidad de tratamiento es la inhibición de la angiogénesis necesaria para el crecimiento del tumor. En este sentido, se han utilizado células de ovario de hámster, modificadas para secretar endostatina, encapsuladas en microcápsulas de alginato y polilisina (APA) para el tratamiento de ratones con melanoma subcutáneo. De forma similar, se han ensayado células secretoras de angiostatina para el tratamiento de un modelo de melanoma/cáncer de mama en ratón. En ambos casos se ha observado una importante inhibición del crecimiento del tumor.

En la actualidad, se está ensayando la combinación de ambas estrategias mediante el uso conjunto de células secretoras de citocinas y de productos antiangiogénicos lo que abre nuevas posibilidades de tratamiento.

El uso de células encapsuladas que sobreexpresan enzimas que pueden activar agentes quimioterapéuticos o pro-fármacos es también de gran interés. La administración

conjunta en animales de experimentación de células modificadas que sobreexpresan el citocromo P-450 encapsuladas en polímeros de sulfato de celulosa junto con el profármaco ifosfamida mostró una importante reducción del tumor y en algunos casos su completa desaparición. Esta terapia que combina el uso de células con un quimioterápico para el tratamiento de tumores sólidos es el fundamento de NovaCaps®. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en fase I y II en pacientes con cáncer pancreático han sido muy prometedores. NovaCaps® ha sido designado como medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

La administración de células madre que se utiliza en la actualidad para la regeneración del tejido en la insuficiencia cardíaca presenta el inconveniente de que la retención celular tras el implante es solo de un 5-15%. Se ha demostrado que la cantidad de células retenidas puede aumentarse mediante la inclusión de las células en microcápsulas de tamaño superior al diámetro del vaso.

Por otro lado, la suplementación con factores angiogénicos puede estimular la neovascularización y restaurar la perfusión en el miocardio isquémico. Por ello la administración de microcápsulas de células modificadas genéticamente capaces de secretar factor de crecimiento del endotelio vascular podría constituir una alternativa de tratamiento en los trastornos cardíacos isquémicos.

Aunque se han alcanzado prometedores resultados en estudios clínicos queda mucho por hacer hasta que las tera-

pias celulares puedan ser practicadas extensivamente. El futuro debe centrarse en el desarrollo de las tecnologías de microencapsulación para satisfacer las demandas de las GMPs para trasplantes a gran escala. Aspectos como la viabilidad a largo plazo, el riesgo de desarrollo de respuesta inmune, junto con el desarrollo de membranas poliméricas con alta biocompatibilidad deberán ser abordados para incrementar sus aplicaciones clínicas.

Se necesitan, por tanto, nuevos dispositivos, nuevos materiales y un mejor conocimiento de las señales que dirigen la diferenciación, proliferación y migración celular así como del funcionamiento del sistema inmune, para avanzar en este campo.

## SEGURIDAD EN TERAPIAS AVANZADAS

Los efectos perjudiciales producidos por los medicamentos han constituido un motivo de preocupación desde los orígenes de la terapéutica. La seguridad de los medicamentos no es un concepto estático. La percepción de lo que se acepta como seguro y consecuentemente las exigencias de seguridad de los medicamentos se han ido modificando en el siglo XX conforme se han producido progresos en los conocimientos farmacológicos y también, desgraciadamente, a raíz de los desastres terapéuticos que pusieron de manifiesto las consecuencias negativas que se derivan del empleo de los medicamentos.

A comienzos de la década de los sesenta la tragedia de la talidomida reveló los daños que pueden causar los medicamentos en el embrión. Esta catástrofe, además de promover los ensayos de teratogenicidad, llevó a promulgar las normas reguladoras sobre calidad, eficacia y seguridad de nuevos medicamentos, como la *Kefauver-Harris Amendment*, aprobada en Estados Unidos en 1962, y la *Medicines Act*, promulgada en 1968 en Gran Bretaña. También dio lugar al desarrollo de la Farmacovigilancia como conjunto de actividades dirigidas a detectar y valorar las reacciones adversas a los medicamentos una vez

comercializados. En 1964 se inició en Gran Bretaña el sistema de la “tarjeta amarilla”, que sirvió de base para el programa internacional de notificación voluntaria de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los programas de Farmacovigilancia tienen como objetivo fundamental la identificación de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos y la confirmación de la relación de causalidad con el fin de completar el estudio de su perfil de seguridad y evaluar la relación riesgo-beneficio de los mismos. La OMS y otros organismos sanitarios han publicado distintas definiciones de reacción adversa a medicamentos, aunque todas ellas se centran en los efectos nocivos que producen los medicamentos cuando se utilizan en condiciones apropiadas.

En la década de los noventa hemos asistido a una nueva etapa en la seguridad de los medicamentos. Esta nueva etapa implica el reconocimiento de que los medicamentos, además del riesgo intrínseco de producir reacciones adversas cuando se utilizan en condiciones apropiadas, provocan también numerosos efectos nocivos por fallos o errores que se producen durante el complejo proceso de su utilización clínica.

En 1994, en el transcurso de la conferencia multidisciplinar sobre *Understanding and Preventing Drug Misadventures*, que agrupó a la *American Medical Association* (AMA), a la *American Society of Hospital Pharmacy* (ASHP) y a la *American Nurses Association* (ANA), se estableció la necesidad de realizar estudios sobre acontecimientos adversos por medicamentos *Adverse Drug Events* (ADE). Este



término es más amplio que el de reacción adversa a medicamentos e incluye a éstas, en su acepción más tradicional según la definición de la OMS, y también a los efectos nocivos producidos por los errores de medicación.

En 1999, la publicación en Estados Unidos del informe del Instituto de Medicina “*To err is human. Building a safer health system*” alcanzó una gran repercusión en los medios de comunicación y originó una gran sensibilización en la opinión pública, convirtiendo el tema de la seguridad en la asistencia sanitaria en una cuestión fundamental dentro de la política americana.

En mayo de 2006, el Ministerio de Sanidad y Consumo hace publico los resultados del Estudio Nacional de Efectos Adversos (ENEAS) ligados a la hospitalización cuyos resultados son comparables con los encontrados en estudios similares realizados en Canadá y Reino Unido. Se trata de la primera iniciativa de las autoridades españolas en la prevención de acontecimientos adversos prevenibles en la asistencia sanitaria. Así mismo entre los objetivos del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud promovido desde el Ministerio de Sanidad y Consumo de España se destaca la necesidad de desarrollar el conocimiento y la cultura de seguridad del paciente entre los profesionales en cualquier nivel de atención sanitaria.

La seguridad de los pacientes se considera hoy día un aspecto clave de las políticas de calidad de los sistemas de salud. Las principales organizaciones internacionales, como la OCDE, el Consejo de Europa, la Unión Europea o la

OMS, entre otras, han incluido este tema en su agenda de prioridades. La propia OMS creó en 2004 la llamada “Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente”, en la que el Ministerio de Sanidad y Consumo de España ha colaborado activamente. Por otra parte, la consultoría *Pricewaterhouse & Coopers* ha publicado el informe *HealthCast 2020* presentado en Madrid el día 11 de Mayo de 2006 donde la seguridad del paciente está incluida entre los objetivos prioritarios de los sistemas de salud en los países desarrollados.

A diferencia de los medicamentos de origen químico o biotecnológico, las células que utilizamos con fines terapéuticos están aún por definir y su purificación, manipulación o expansión pueden provocar cambios en su comportamiento que generan efectos adversos de graves consecuencias.

Para facilitar el cumplimiento de normativas referentes a seguridad de terapias avanzadas se han desarrollado las siguientes guías: *Guideline on Safety and Efficacy follow-up-Risk Management of ATMP* (Doc. Ref. EMEA/149995/2008) y *Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use* (Doc. Ref. EMEA/CHMP/96268/2005).

Estas guías abordan los riesgos potenciales de las terapias avanzadas: riesgos asociados al donante (ej. inmunosupresión, agentes citotóxicos, factores de crecimiento, etc.), riesgos para el paciente relacionados con la calidad del producto (ej. enzimas, anticuerpos, citoquinas, antibióticos, factores de crecimiento, etc.), riesgos relacionados con el método de administración, riesgos relacionados con la

interacción del producto con el paciente (inmunogenicidad, modificaciones genéticas, etc.), riesgos relacionados con biomateriales, etc.

En terapias avanzadas es necesario establecer un sistema que permita la trazabilidad total del paciente, del producto y de sus materias primas para monitorizar, a largo plazo, la seguridad del tratamiento. Este sistema de trazabilidad será compatible con los requisitos del RD 1301/2006 (Directiva 2004/23/CE) para la donación, la obtención y la verificación de tejidos y células humanas, incluidos los aspectos de protección de datos, confidencialidad y anonimato tanto del donante como del receptor y por el que se establece el sistema de Biovigilancia coordinado con la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

Para facilitar el desarrollo de la terapia celular incluyendo tanto la investigación preclínica como los ensayos clínicos se han elaborado guías con el soporte técnico de diferentes organismos de carácter sanitario. En Octubre de 2010 la FDA hace pública la “*Cellular Therapy for Cardiac Disease*”, una guía que recoge recomendaciones para abordar la regeneración cardíaca con terapias avanzadas. En relación con la seguridad analiza la importancia de marcadores cardíacos, arritmias y anomalías en la conducción, perforación miocárdica, etc.

En 2010 la EMA publica “*Reflection Paper on Stem Cell-Based Medicinal Product*” donde señala en los aspectos relacionados con la seguridad el riesgo del desarrollo de teratomas. Aunque estos tumores son benignos pueden

suponer un riesgo si alcanza ciertas localizaciones como el sistema nervioso central o las articulaciones. En caso de formación de estos tumores debe investigarse si son debidos al producto administrado o son de naturaleza endógena.

Los centros de obtención de sangre y los de transfusión han introducido sistemas informáticos para aumentar la seguridad y eficiencia. La transferencia de información entre tales instalaciones por medios electrónicos asegura la precisión, pero ésta sólo se puede lograr de manera efectiva en un contexto global utilizando normas acordadas internacionalmente para definir el entorno de información. Surge así el ISBT128 *Standard Labeling of Cellular Therapy Products* (version 1.0) de Diciembre 2011, destinado a identificar los productos de terapia celular descritas en el ISBT128 *Standard Technical Specification*. El ISBT128 especifica: un sistema de numeración de donaciones que asegura una identificación global única, la información a transferir utilizando tablas de referencia acordadas internacionalmente, una base de datos de referencia de productos internacionales, las estructuras de datos en donde se coloca la información, un sistema de código de barras para transferencia de la información en la etiqueta del producto, un diseño estándar para la etiqueta del producto y una referencia estándar para uso de mensajería electrónica.

El ISBT128 ha sido incorporado a los estándares para la acreditación de terapias celulares en la 5ª edición de “*Standards for Cellular Therapy Product Services*” publicado el 1 de Septiembre de 2011.

## EQUIPOS INTERPROFESIONALES

El progreso científico y tecnológico han puesto de manifiesto las limitaciones del trabajo individual para abordar temas complejos en diversas áreas de conocimiento incluida la Medicina. La necesidad de trabajar en equipo surgió de la incorporación de propuestas como calidad total, sistemas integrados de gestión, reingeniería, etc. ampliándose posteriormente a numerosas áreas de trabajo que incluyen a la asistencia sanitaria. En los hospitales se han desarrollado equipos interprofesionales en los que se incluyen médicos de diferentes especialidades, enfermeras, farmacéuticos, biólogos, etc. Hay grupos de trabajo que no son equipos y tal vez no necesiten serlo porque no poseen una meta común, relaciones duraderas o una necesidad de trabajar de modo integrado. Para que un grupo se transforme en un equipo es necesario favorecer un proceso en el cual se exploren y elaboren aspectos relacionados con los siguientes conceptos: cohesión, asignación de funciones y normas, comunicación, definición de objetivos e interdependencia. Algunas de estas condiciones han sido incorporadas a los requerimientos de calidad por organismos de carácter sanitario. *The Joint Comission* incorpora la mejora en la comunicación entre el personal sanitario en

los 2011 *Hospital National Patient Safety Goals* (NPSG 12.03.01). El “*Team Work*” describe la relación de interdependencia que se produce entre los miembros del equipo. Es una aplicación de la colaboración interprofesional que cambia con el tipo de relaciones e interacciones entre los componentes del equipo. Los elementos esenciales de los equipos interprofesionales son los siguientes: habilidad y competencia, comunicación, responsabilidad, autonomía, cooperación, coordinación, confianza y respeto mutuo. En mi experiencia el trabajo en equipo debe ajustarse a las siguientes características: 1. Los planteamientos y objetivos son conocidos y compartidos; 2. Los objetivos satisfacen las necesidades individuales; 3. La crítica constructiva preside las discusiones; 4. Las actividades están coordinadas; 5. Las decisiones son alcanzadas por consenso; 6. Los componentes del equipo confían entre sí; 7. Los componentes del equipo se apoyan mutuamente; 8. Hay corresponsabilidad en la toma de decisiones; 9. Los equipos son entes dinámicos en continua construcción.

Las principales ventajas de trabajar en equipo son: más motivación, mayor compromiso, más ideas, más creatividad, mejora en la comunicación y mayor eficiencia.

Estas características son aplicables a los equipos formados entre el personal sanitario dedicado al cuidado de la salud. Hugo Barr en la editorial del *Journal of Interprofessional Care* de Septiembre de 2011 destaca que el trabajo en equipo es esencial para mejorar los sistemas públicos de salud y analiza los progresos que ha proporcionado la mejora de las relaciones interprofesionales. En relación con la terapéutica farmacológica se han detectado mejoras en la adhe-

rencia, reducción de efectos adversos y un incremento en la relación coste-efectividad de numerosos tratamientos. En el Hospital Universitario de Salamanca hemos apostado decididamente por el trabajo interprofesional. Un buen ejemplo lo representa el “*Tormes Team*”, formado por médicos, farmacéuticos y enfermeras a los que se han incorporado nutricionistas, odontólogos, psicólogos y especialista en medicina legal y forense, dedicado al tratamiento integral de pacientes con infección por el VIH. Este equipo ha adquirido una notable experiencia en la introducción de nuevas tecnologías en la asistencia sanitaria como la farmacogenética y la farmacocinética. En la tabla 4 están recogidos los principios fundamentales programados en el desarrollo del “*Tormes Team*”.

Tabla 4. Actividades del *Tormes Team* en el Tratamiento del paciente VIH+.

- Desarrollar una atención integral centrada en el paciente.
- Evaluar periódicamente los resultados clínicos y el impacto económico.
- Introducir nuevas tecnologías en la asistencia sanitaria.
- Fomentar la medicina traslacional.
- Potenciar el trabajo interprofesional.
- Desarrollar actividades de educación al paciente.
- Dedicar tiempo a cuidar las relaciones entre los miembros del equipo y su organización.
- Divulgar los resultados obtenidos en la asistencia sanitaria.

Los profesionales de nuestra generación hemos tenido que improvisar las estrategias más adecuadas para impulsar la creación de equipos interprofesionales. En un futuro esta forma de trabajo de verá facilitada por programas de educación transversal que aborden problemas complejos entre los que figuran aquellos relacionados con la terapéutica farmacológica. En Europa se han desarrollado plataformas educativas de postgrado con el objetivo de abordar el ciclo de vida de los medicamentos desde el diseño a la producción y utilización clínica. *PharmaTrain (Pharmaceutical Medicines Training Programme)* está dedicado a la formación de postgrado, adaptado al sistema de créditos de Bolonia e iniciado en 2009. Está promovido por 22 universidades europeas, diversas sociedades científicas y compañías farmacéuticas internacionales. *PharmaTrain* trabaja conjuntamente con otros programas educativos como EMTRAIN (*European Medicines Research Training Network*), SafeSciMET (*European Modular Education and Training Programme in Safety Sciences for Medicines*) y Eu2P (*European Programme in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology*).



## CONCLUSIÓN

Sr. Presidente, Sres. Académicos, las terapias avanzadas representan en la actualidad un campo emergente, interprofesional, de investigación y de aplicaciones clínicas, dirigido a la reparación, reposición o regeneración de células, tejidos u órganos para restaurar la función dañada resultante de cualquier causa, incluyendo malformaciones congénitas, enfermedades y traumatismos. En su condición de medicamentos, el diseño, producción y utilización clínica deben adaptarse a las exigencias técnicas establecidas por las autoridades reguladoras. Por su prescripción y producción individualizada así como por la exención hospitalaria, las terapias avanzadas pueden ser consideradas las fórmulas magistrales del siglo XXI. La terapia celular, la terapia génica y la ingeniería de tejidos van a tener un gran impacto sanitario, económico y social en los próximos años.

En 1861, Willian Rogers, fundador del Instituto Tecnológico de Massachussets, estableció un criterio básico para esta institución; que fuese *“un lugar hecho para los jóvenes que desearan aplicar los frutos de los descubrimientos científicos a la satisfacción de los deseos humanos”*.

Los cuatro principios que Rogers estableció hace 150 años para la nueva Universidad que se fundaba en Boston eran: el valor educativo de la aplicación de los conocimientos, la responsabilidad social, el aprendizaje activo y la contribución de la educación profesional y la educación liberal.

Es función de las Academias anticiparse a las exigencias de la sociedad civil sobre la aplicación de los progresos científicos y tecnológicos al bienestar de los ciudadanos. Por ello tenemos el compromiso de transmitir a las autoridades educativas la necesidad de promover aquellos estudios que van a ser fundamentales en la formación de los futuros universitarios. En el campo de las ciencias de la salud y en relación con las terapias avanzadas es necesario fortalecer los conocimientos en biología celular, proteómica, biomateriales y nanotecnología. Así mismo, debe potenciarse la colaboración interprofesional para el progreso de la ciencia traslacional en la asistencia sanitaria. La necesidad es urgente. El paciente está esperando.

Muchas gracias.

## BIBLIOGRAFÍA

### Libros seleccionados

- de Pablo Davila F, Cascales Angosto M (editores). Células madre y medicina regenerativa. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid, 2009.
- Eberti Daniel (editor). Regenerative Medicine and Tissue Engineering-Cells and Biomaterials. Intech Open Access Publisher. 51000 Rijeka, Croatia. 2011.
- García-Olmo D, García-Verdugo JM, Alemany J, Gutiérrez-Fuentes JA (editores). Cell therapy. McGraw-Hill Interamericana de España, 2007.
- Gee A (editor). Cell therapy cGMP Facilities and Manufacturing. Springer Houston, USA. 2009.
- March Cerdá JC. Equipos con emoción. Escuela Nacional de Salud Pública. Novartis, 2011.
- Pedraz JL, Orive G (editors). Therapeutic Applications of Cell Microencapsulation. Ad. Experimental Medicine and Biology, vol. 670. Springer Science-Bussines Media, LLC. USA. 2010.
- Schwartz PH. Wasselschmidt Ed. Human Pluri Potent Stem Cell. Methods and Protocols. Human Press Duarte, USA, 2011.

Steinhoff G (editor). Regenerative Medicine from protocol to patients. Springer. London, 2011.

### **Artículos seleccionados**

Aboody KS, Najbauer J, Schmidt NO, Yang W, Wu JK, Zhuge Y, et al. Targeting of melanoma brain metastases using engineered neural stem/progenitor cells. *Neuro-Oncology* 2006; 8: 119-26.

Ahmed AU, Lesniak MS. Glioblastoma multiforme: can neural stem cells deliver the therapeutic payload and fulfil the clinical promise? *Expert Rev Neurother* 2011; 11 (6): 775-7.

Angele P, Johnstone B, Kujat R, Zellner J, Nerlich M, Goldberg V, Yoo J. Stem cell based tissue engineering for meniscus repair. *J Biomed Mater Res A*. 2008; 85 (2): 445-55.

Anitua E, Sánchez M, Orive G. Potential of endogenous regenerative technology for *in situ* regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62: 741-52.

Ballios BG, Cooke MJ, van der Kooy D, Shoichet MS. A hydrogel-based stem cell delivery system to treat retinal degenerative diseases. *Biomaterials* 2010; 31 (9): 2555-64.

Bauer-Kreisel P. Therapeutic cell delivery for in situ regenerative medicine. *Advanced Drug Deliv Rev* 2010; 62: 798-813.

Beck J, Angus R, Madsen B, Britt D, Vernon B, Nguyen KT. Islet encapsulation: strategies to enhance islet cell functions. *Tissue Eng*. 2007; 13(3) :589-99.

Brännvall K, Bergman K, Wallenquist U, Svahn S, Bowden T, Hilborn J, Forsberg-Nilsson K. Enhanced neuronal dif-

- ferentiation in a three-dimensional collagen-hyaluronan matrix. *J Neurosci Res.* 2007; 85 (10): 2138-46.
- Cabric S, Eich T, Sanchez J, Nilsson B, Korsgren O, Larsson R. A new method for incorporating functional heparin onto the surface of islets of Langerhans. *Tissue Eng Part C Methods.* 2008; 14 (2): 141-7.
- Cellular therapy for cardiac disease. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research Center for Devices and Radiological Health. October 2010. [www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm) Último acceso: noviembre 2011.
- Chachques JC. Development of bioartificial myocardium using stem cells and nanobiotechnology templates. *Cardiology Research Practice* 2011, Article ID 806795.
- Chai C, Leong KW. Biomaterials approach to expand and direct differentiation of stem cells. *Molecular Therapy* 2007; 15 (3): 467-80.
- Chen SS, Fitzgerald W, Zimmerberg J, Kleinman HK, Margolis L. Cell-cell and cell-extracellular matrix interactions regulate embryonic stem cell differentiation. *Stem Cells.* 2007; 25 (3): 553-61.
- Ching-Fang Chang, Ming-Wei Lee, Pei-Yin Kuo, Yng-Jiin Wang, Yi-Hsien Tu and Shih-Chieh Hung. Three-dimensional collagen fiber remodeling by mesenchymal stem cells requires the integrin–matrix interaction. *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* 2007; 80A (2): 466–74.

- Choudry FA, Mathur A. Stem cell therapy in cardiology. *Regen Med* 2011; 6 (Suppl 6): 17-23.
- Cirone P, Bourgeois JM, Chang PL. Antiangiogenic cancer therapy with microencapsulated cells, *Hum. Gene Ther.* 2003; 14: 1065-77.
- Contreras JL, Xie D, Mays J, Smyth CA, Eckstein C, Rahemtulla FG, Young CJ, Anthony Thompson J, Bilbao G, Curiel DT, Eckhoff DE. A novel approach to xenotransplantation combining surface engineering and genetic modification of isolated adult porcine islets. *Surgery* 2004; 136 (3): 537-47.
- Cristino S, Grassi F, Toneguzzi S, Piacentini A, Grigolo B, Santi S, Riccio M, Tognana E, Facchini A, Lisignoli G. Analysis of mesenchymal stem cells grown on a three-dimensional HYAFF 11-based prototype ligament scaffold. *J Biomed Mater Res A.* 2005; 73 (3): 275-83.
- Cui FZ, Deng H, Fang CF, Wei YT, Shen XC. A mini review on interactions between neural stem cells and biomaterials. *Recent Patents Regenerative Medicine* 2011; 1: 19-29.
- de Almeida PE, van Rappard JRM, Wu JC. In vivo bioluminescence for tracking cell fate and function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; doi:10.1152/ajpheart.00337.2011.
- Deans TL, Elisseeff JH. Stem cells in musculoskeletal engineered tissue. *Curr Opin Biotechnol.* 2009; 20 (5): 537-44.
- Dittmar T, Kassmer SH, Kasenda B, Seidel J, Niggemann B, Zänker KS. Stem cell migration in health and disease. *Transl Res Biomed Basel, Karger* 2010; 2: 7-27.

- Du J, Yarema KJ. Carbohydrate engineered cells for regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62: 671-82.
- Elisseff J, Ferran A, Hwang S, Varghese S, Zhang Z. The Role of Biomaterials in Stem Cell Differentiation: Applications in the Musculoskeletal System. *Stem Cells and Development*. 2006;15 (3): 295-303.
- Elliot R.B., Escobar L, Tan P.I., Muzina M., Zwine S., Buchanan C. Live encapsulated porcine islets from a type I diabetic patient 9,5 yr after transplantation. *Xenotransplantation* 2007; 14: 157-61.
- Engberg AE, Sandholm K, Bexborn F, Persson J, Nilsson B, Lindahl G, Ekdahl KN. Inhibition of complement activation on a model biomaterial surface by streptococcal M protein-derived peptides. *Biomaterials* 2009; 30 (13): 2653-9.
- Feigenbaum GS, Lemberg L, Hare JM. Tracking cell fate with non-invasive imaging. *J Am College Cardiology* 2009; 54 (17): 1619-26.
- Frank RT, Edmiston M, Kendall SE, Najbauer J, Cheung CW, Kassa T, Metz MZ, et al. Neural stem cells as a novel platform for tumor-specific delivery of therapeutic antibodies. *PLoS One* 2009; 4 (12): e8314.
- Gao J, Dennis JE, Muzic RF, Lundberg M, Caplan AI. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. *Cells Tissues Organs* 2001; 169: 12-20.
- Günzburg WH, Salmons B. Cell and gene therapy to improve cancer treatment, *Acta Biochim. Pol.* 2005; 52: 601-7.

- Gurevich O, Vexler A, Marx G, Prigozhina T, Levdansky L, Slavin S, Shimeliovich I, Gorodetsky R. Fibrin microbeads for isolating and growing bone marrow-derived progenitor cells capable of forming bone tissue. *Tissue Eng.* 2002; 8 (4): 661-72.
- Gyöngyösi M, Hemetsberger R, Wolbank S, Kaun C, Posa A, Marian T, Balkay L et al. Imaging the migration of therapeutically delivered cardiac stem cells. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2010; 3 (7): 772-5.
- Hansen K, Müller FJ, Messing M, Zeigler F, Loring JF, Lamzus K, Westphal M, Schmidt NO. A 3-dimensional extracellular matrix as a delivery system for the transplantation of glioma-targeting neural stem/progenitor cells. *Neuro-Oncology* 2010; 12 (7): 645-54.
- Herberts CA, Kwa MSG, Hermsen HP. Risk factors in the development of stem cell therapy. *J Translational Medicine* 2011; 9: 29-42.
- Hernández RM, Orive G, Murua A, Pedraz JL. Microcapsules and microcarriers for in situ cell delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62: 711-30.
- Huang Y, Qiao F, Atkinson C, Holers VM, Tomlinson S. A novel targeted inhibitor of the alternative pathway of complement and its therapeutic application in ischemia/reperfusion injury. *J Immunol.* 2008;181 (11): 8068-76.
- Kircher MF, Gambhir S, Grimm J. Noninvasive cell-tracking methods. *Nat Rev Clin Oncol* 2011: doi: 10.1038/nrclinonc2011.141.



- Kubinova S, Sykova E. Nanotechnologies in regenerative medicine. *Minimally Invasive Therapy* 2010; 19: 144-56.
- Lavik E, Langer R. Tissue engineering: current state and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2004; 65 (1): 1-8.
- Levenberg S, Huang NF, Lavik E, Rogers AB, Itskovitz-Eldor J, Langer R. Differentiation of human embryonic stem cells on three-dimensional polymer scaffolds. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100 (22): 12741-6.
- Liebe, H. Nizze, M. Renner, R. Saller, P. Müller, T. Wagner, K. Hauenstein, B. Salmons, W.H. Günzbur, Safety, feasibility and clinical benefit of localized chemotherapy using microencapsulated cells for inoperable pancreatic carcinoma in a phase I/II trial, *Cancer Ther.* 2003; 1: 121–31.
- Lin D, Najbauer J, Salvaterra P, Mamelak A, Barish ME, Garcia E, Metz MZ, Kendall SE, et al. Novel method for visualizing and modelling the spatial distribution of neural stem cells within intracranial glioma. *NeuroImage* 2007; 37: S18-S26.
- Lopez F, Di Bartolo C, Piazza T, Passannanti A, Gerlach JC, Gridelli B, Triolo F. A quality risk management model approach for cell therapy manufacturing. *Risk Anal* 2010; 30 (12): 1857-71.
- López-Iglesias P, Blázquez-Martínez A, Fernández-Delgado J, Regadera J, Nistal M, de Miguel MP. Short and long term fate of human AMSC subcutaneously injected in mice. *World J Stem Cells* 2011; 3 (6): 53-62.

- Magnani M, Rossi L, D'Ascenzo M, Panzani I, Bigi L, Zanella A. Erythrocyte engineering for drug delivery and targeting. *Biotechnol Appl Biochem* 1998; 28: 1-6.
- Malliaray K, Kreke M, Marban E. The stuttering progress of cell therapy for heart disease. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 532-41.
- Marklein RA, Burdick JA. Controlling stem cell fate with material design. *Adv Mater* 2010; 22: 175-89.
- Meinel L, Hofmann S, Karageorgiou V, Zichner L, Langer R, Kaplan D, Vunjak-Novakovic G. Engineering cartilage-like tissue using human mesenchymal stem cells and silk protein scaffolds. *Biotechnol Bioeng*. 2004; 88 (3): 379-91.
- Melief CJM, O Shea J, Stroncek DF. Summit on cell therapy for cancer: the importance of the interaction of multiple disciplines to advance clinical therapy. *J Translational Medicine* 2011; 9: 107-11.
- Minuth WW, Denk L, Glashauser A. Cell and drug delivery therapeutics for controlled renal parenchyma regeneration. *Advanced Drug Deliv Rev* 2010; 62: 841-54.
- Naderi H, Matin MM, Bahrami AR. Review article: critical issues in tissue engineering: biomaterials, cell sources, angiogenesis, and drug delivery systems. *J Biomater Appl* 2011; 16: 0885328211408946.
- Nilsson B, Ekdahl KN, Mollnes TE, Lambris JD. The role of complement in biomaterial-induced inflammation. *Mol Immunol*. 2007; 44 (1-3): 82-94.
- Nilsson B, Korsgren O, Lambris JD, Ekdahl KN. Can cells and biomaterials in therapeutic medicine be shielded from

- innate immune recognition? *Trends Immunol.* 2010; 31 (1): 32-8.
- Nöth U, Schupp K, Heymer A, Kall S, Jakob F, Schütze N, Baumann B, Barthel T, Eulert J, Hendrich C. Anterior cruciate ligament constructs fabricated from human mesenchymal stem cells in a collagen type I hydrogel. *Cytotherapy.* 2005; 7 (5): 447-55.
- Paek HJ, Campaner AB, Kim JL, Golden L, Aaron RK, Ciombor DM, Morgan JR, Lysaght MJ. Microencapsulated cells genetically modified to overexpress human transforming growth factor- 1: viability and functionality in allogeneic and xenogeneic implant models, *Tissue Eng.* 2006; 12: 1733–9.
- Paul A, Ge Y, Prakash S, Shum-Tim D. Microencapsulated stem cells for tissue repairing: implications in cell-based myocardial therapy. *Regen Med* 2009; 4 (5): 733-45.
- Pendharkar AV, Chua JY, Andres RH, Wang N, Gaeta X, Wang H, Choi R, et al. Biodistribution of neural stem cells after intravascular therapy for hypoxic-ischemia. *Stroke* 2010; 41: 2064-70.
- Penn MS, Dong F, Mayorga ME. Stem cells for myocardial regeneration. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 499-501.
- Rabanel JM, Banquy X, Zouaoui H, Mokhtar M, Hildgen P. Progress technology in microencapsulation methods for cell therapy, *Biotechnol. Prog.* 2009; 25: 946–63.
- Ransohoff KJ, Wu JC. Advances in cardiovascular molecular imaging for tracking stem cell therapy. *Thromb Haemost* 2010; 104: 13-22.

- Ratner BD. The catastrophe revisited: blood compatibility in the 21st Century. *Biomaterials*. 2007; 28 (34): 5144-7.
- Richardson SM, Hughes N, Hunt JA, Freemont AJ, Hoyland JA. Human mesenchymal stem cell differentiation to NP-like cells in chitosan-glycerophosphate hydrogels. *Biomaterials*. 2008; 29 (1): 85-93.
- Rosado E, Sepulveda H, Reis RL. Controlled delivery systems: from pharmaceuticals to cells and genes. *Pharm Res* 2011; 28: 1241-58.
- Segers VFM, Lee RT. Biomaterials to enhance stem cell function in the heart. *Circulation Research* 2011; 109: 910-22.
- Seo S, Na K. Mesenchymal stem cell-based tissue engineering for chondrogenesis. *J Biomedicine Biotechnology* 2011, article ID 806891.
- Serra M, Correia C, Malpique R, Brito C, Jensen J, Bjorquist P, Carrondo MJT, Alves PM. Microencapsulation technology: a powerful tool for integrating expansion and cryopreservation of human embryonic stem cells. *PLoS One* 2011; 6 (8): e23212.
- Shengli Mi, Bo Chen, Bernice Wright, Che J. Connon. Ex Vivo Construction of an Artificial Ocular Surface by Combination of Corneal Limbal Epithelial Cells and a Compressed Collagen Scaffold Containing Keratocytes. *Tissue Eng. Part A*. 2010; 16 (6): 2091-100.
- Shivanand P. Carrier erythrocytes (red blood cells) for delivery of biopharmaceuticals and their applications. *Int J Pharm Tech Res* 2010; 2 (1): 615-22.
- Singh A, Elisseff. Biomaterials for stem cell differentiation. *J Mater Chem* 2010; 20: 8832-47.

- Smart N, Riley PR. The stem cell movement. *Circ Res* 2008; 102: 1155-68.
- Solanki A, Kim JD, Lee KB. Nanotechnology for regenerative medicine: nanomaterials for stem cell imaging. *Nanomedicine* 2008; 3 (4): 567-78.
- Song H, He C, Knaak C, Guthridge JM, Holers VM, Tomlinson S. Complement receptor 2-mediated targeting of complement inhibitors to sites of complement activation. *J Clin Invest.* 2003;111 (12): 1875-85.
- Soria JM, Barcia-González J, Andrades JA, Romero J, Monleón M, García-Verdugo JM. Uso de biomateriales en medicina regenerativa, aspectos básicos y aplicaciones en el sistema nervioso. *Trauma Fund MAPFRE* 2008; 20 (1): 15-22.
- Spuch C, Antequera D, Portero A, Orive G, Hernández RM, Molina JA, Bermejo-Pareja F, Pedraz JL, Carro E. The effect of encapsulated VEGF-secreting cells on brain amyloid load and behavioural impairment in a mouse model of Alzheimer s disease. *Biomaterials* 2010: 1-11.
- Tongers J, Losordo W, Landmesser U. Stem and progenitor cell-based therapy in ischaemic heart disease: promise, uncertainties, and challenges. *European Heart J* 2011: doi: 10.1093/eurheart/ehr018.
- Unger C, Skottman H, Blomberg P, Dilber MS, Hovatta O. Good manufacturing practice and clinical-grade human embryonic stem cell lines. *Human Molecular Genetics* 2008; 17: R48-R53.
- Vamvakas S, Martinalbo J, Pita R, Isaac M. On the edge of new technologies (advanced therapies, nanomedicines). *Drug*

- Discovery Today: Technologies 2011; doi: 10.1016/j.ddtec.2011.04.001.
- Villa C, Erratico S, Razini P, Fiori F, Rustichelli F, Torrente Y, Belicchi M. Stem cell tracking by nanotechnologies. In *J Mol Sci* 2010; 11: 1070-81.
- Wan AC, Ying JY. Nanomaterials for in situ cell delivery and tissue regeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62: 731-40.
- Wang D, Mahato RI. Therapeutic cell delivery for in situ regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62 (7-8): 669-70.
- Wang Z, Ruan J, Cui D. Advances and prospect of nano-technology in stem cells. *Nanoscale Res Lett* 2009; 4: 593-605.
- Welling MM, Duijvestein M, Signore A, van der Weerd L. In vivo biodistribution of stem cells using molecular nuclear medicine imaging. *J Cell Physiol* 2011; 226: 1444-52.
- Ye Z, Zhou Y, Cai H, Tan W. Myocardial regeneration: roles of stem cells and hydrogels. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63: 688-97.
- Yoo JW, Irving DJ, Discher DE, Mitragotri S. Bio-inspired, bioengineered and biomimetic drug delivery carriers. *Drug Discovery* 2011; 10: 521-35.
- Zhang X, He H, Yen C, Ho W, Lee LJ. A biodegradable, immunoprotective, dual nanoporous capsule for cell-based therapies. *Biomaterials* 2008; 29: 4253-9.