

¿Cuál es la situación actual de la Terapia Celular?

Prof^a. Dra. M^a Consuelo del Cañizo.
Académica de Número de la Real Academia
de Medicina de Salamanca





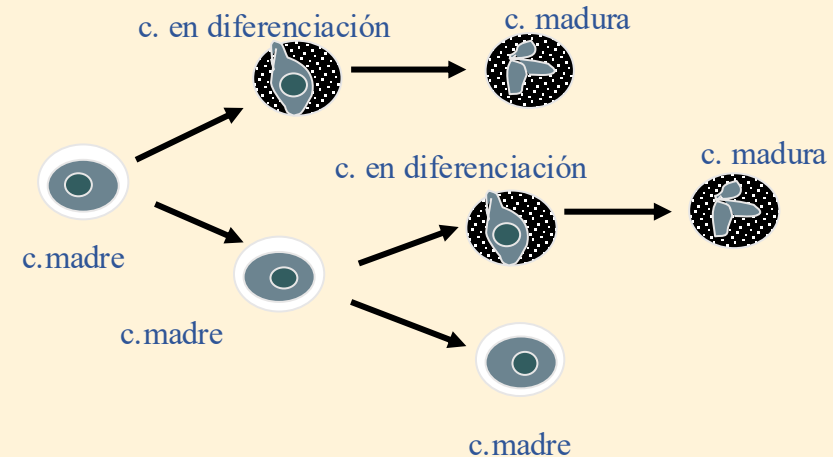
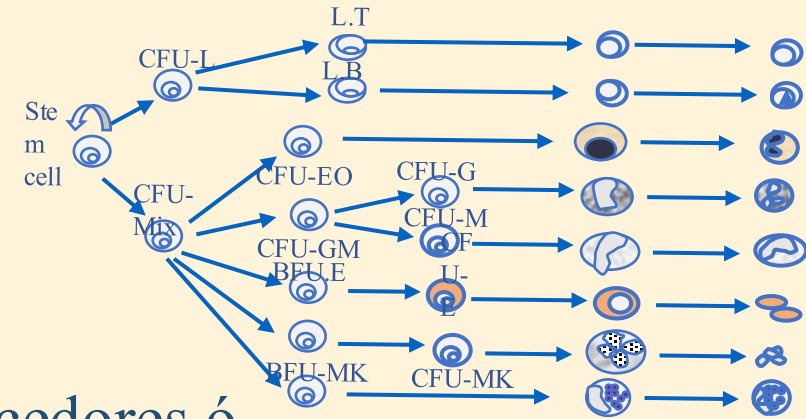
Trascurso de la lección

- Recuerdo histórico de la Terapia Celular
- El dilema ético
- ¿Avances en la Terapia Celular?
- Situación actual

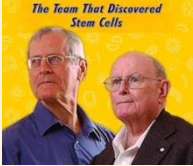


Definición de Célula Madre-”Stem cell”

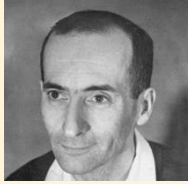
- Capacidad diferenciación a varias líneas
- Capacidad de respuesta a estímulos (favorecedores ó inhibidores)
- Capacidad de autorrenovación



Breve Historia de la Investigación en células madre



Dres. Till y Mc Culloch ; en 1960 describen la célula madre hematopoyética en la MO capaz de reconstruir toda la hematopoyesis. Base del trasplante de Médula Ósea



En 1976, Alexander Friedenstein descubre en MO las denominadas células madre mesenquimales (MSCs)



Dr Martin Evans; en 1981 descubre las células madre embrionarias de ratón (ESCs). En 2007 recibió el Premio Nobel de Medicina



Dr Arnold Caplan. A finales de siglo, en 1991 plantea el uso de las MSCs en Terapia Celular Estas dan un vuelco a la Terapia regenerativa e Inmunoterapia Celular

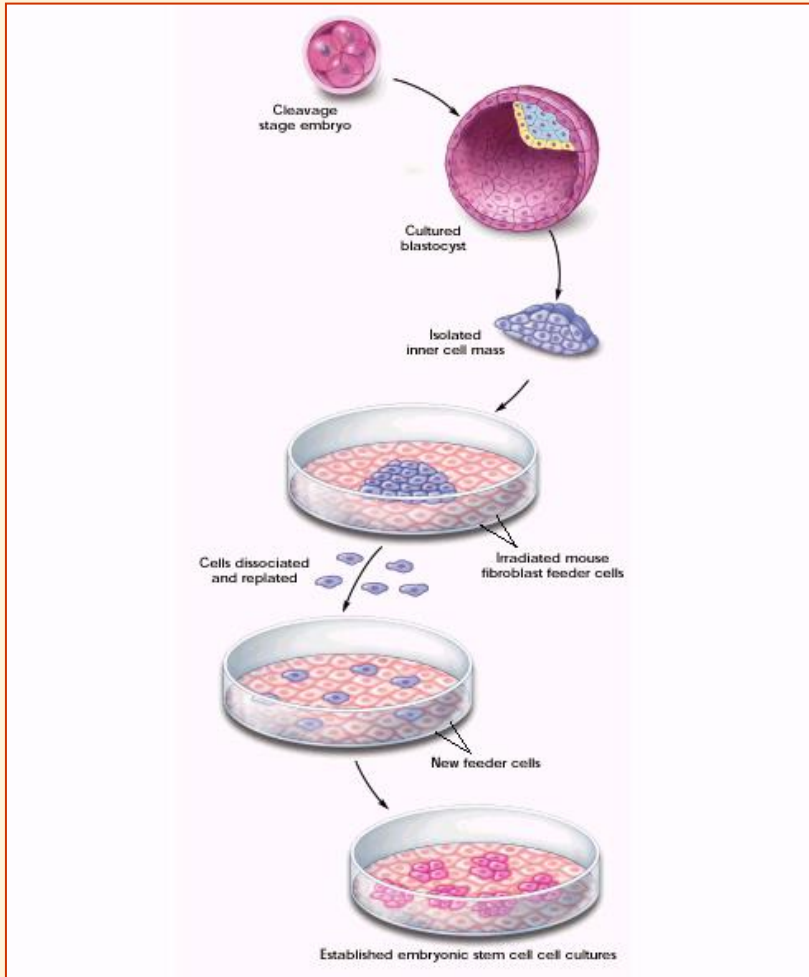


Dr James Thomson. En 1998 Aisló células embrionarias humanas planteando su uso en Terapia Celular y Medicina Regenerativa



Dr Shinya Yamanaka, en 2006 mediante reprogramación genética transformó células somáticas en las denominadas iPSCs (células madre multipotenciales inducidas). Similares a las embrionarias sin destruir embriones. Recibió el Premio Nobel en 2012.

El dilema ético: La gran repercusión mediática



- 1998-2006 Inicio de programas de Terapia Celular
- Células “stem” embrionarias: capaces de dar lugar a todos órganos y tejidos
 - Células “stem” adultas capaces de diferenciarse a diferentes tejidos

¿Por qué el debate ético?:

Se oponen al uso de embrionarias: Destrucción del blastocisto: Fin de una vida

Defensores de su uso: El blastocisto no es aun una persona: Mayor versatilidad y derecho al mejor tratamiento posible.

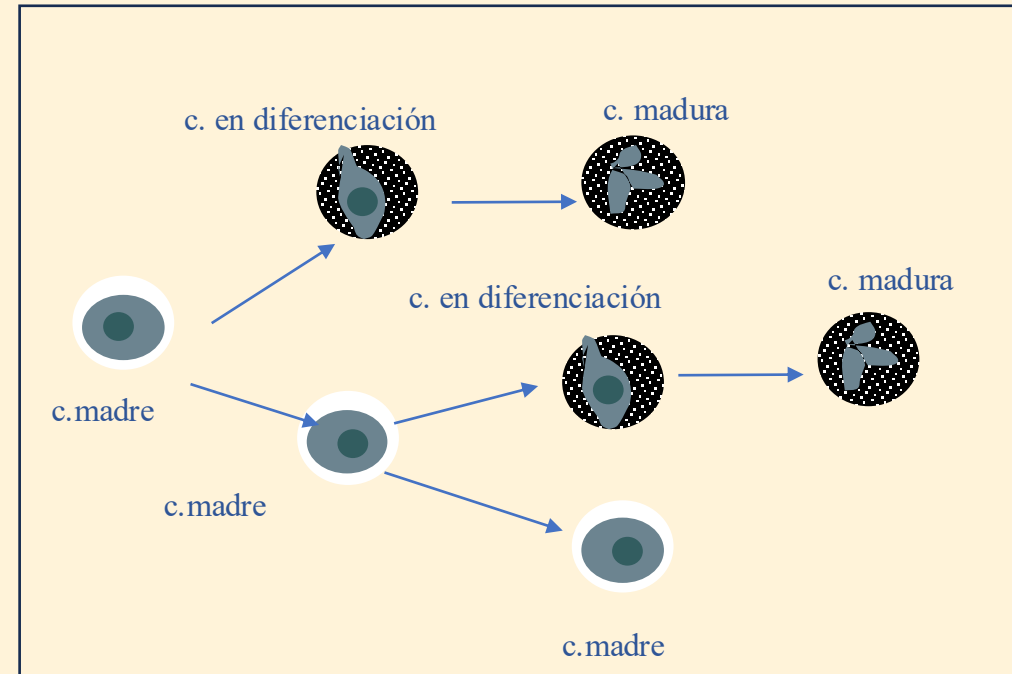
GRAN REPERCUSIÓN MEDIÁTICA

Células somáticas adultas



Células indiferenciadas que residen entre las diferenciadas

Capacidad de diferenciarse hasta células funcionales



Fácilmente accesibles para su obtención

Más fácilmente manipulables que las embrionarias



Tipos de células somáticas adultas

Existentes en la mayoría de órganos y tejidos

Hematopoyéticas: todas las células de la sangre y sus progenitores de MO

Intestinales: Células del intestino delgado y del colon

Neuronales: Dos. Tipos que producen distintas neuronas

Epidermis y Folículo piloso

Hepáticas: Hepatocitos y epitelio biliar

Cardíacas

..

..

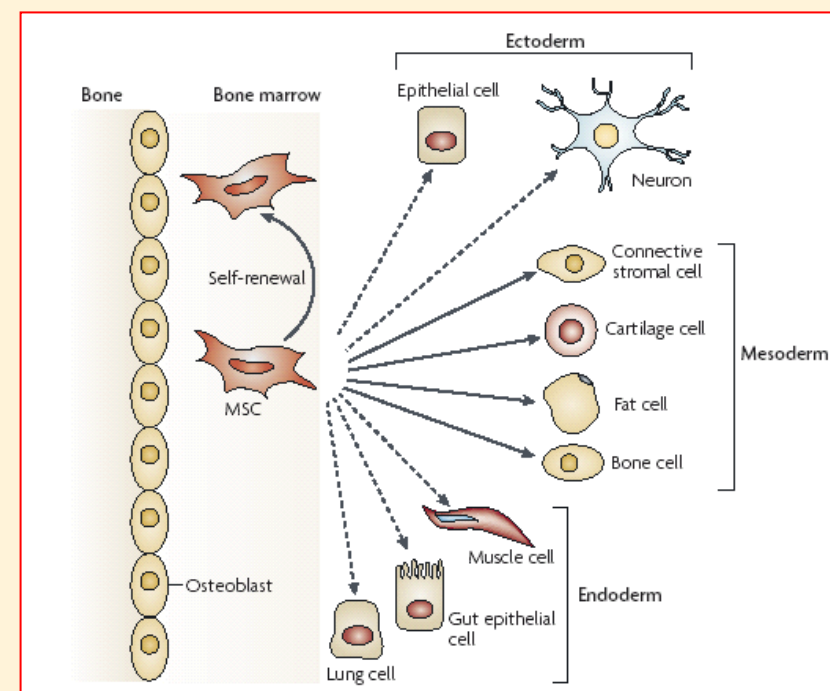
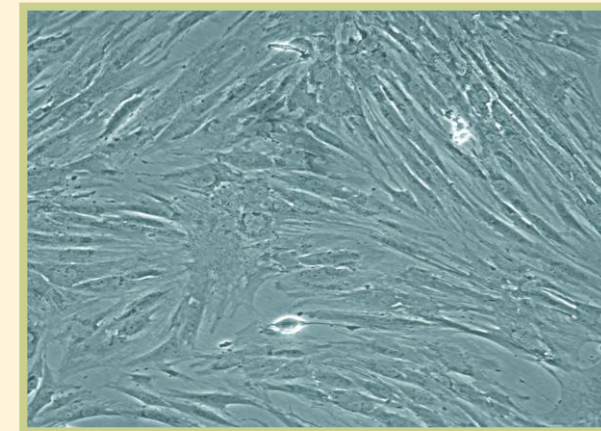
..

MESENQUIMALES : Muy utilizadas en Medicina Regenerativa y procesos inmunes

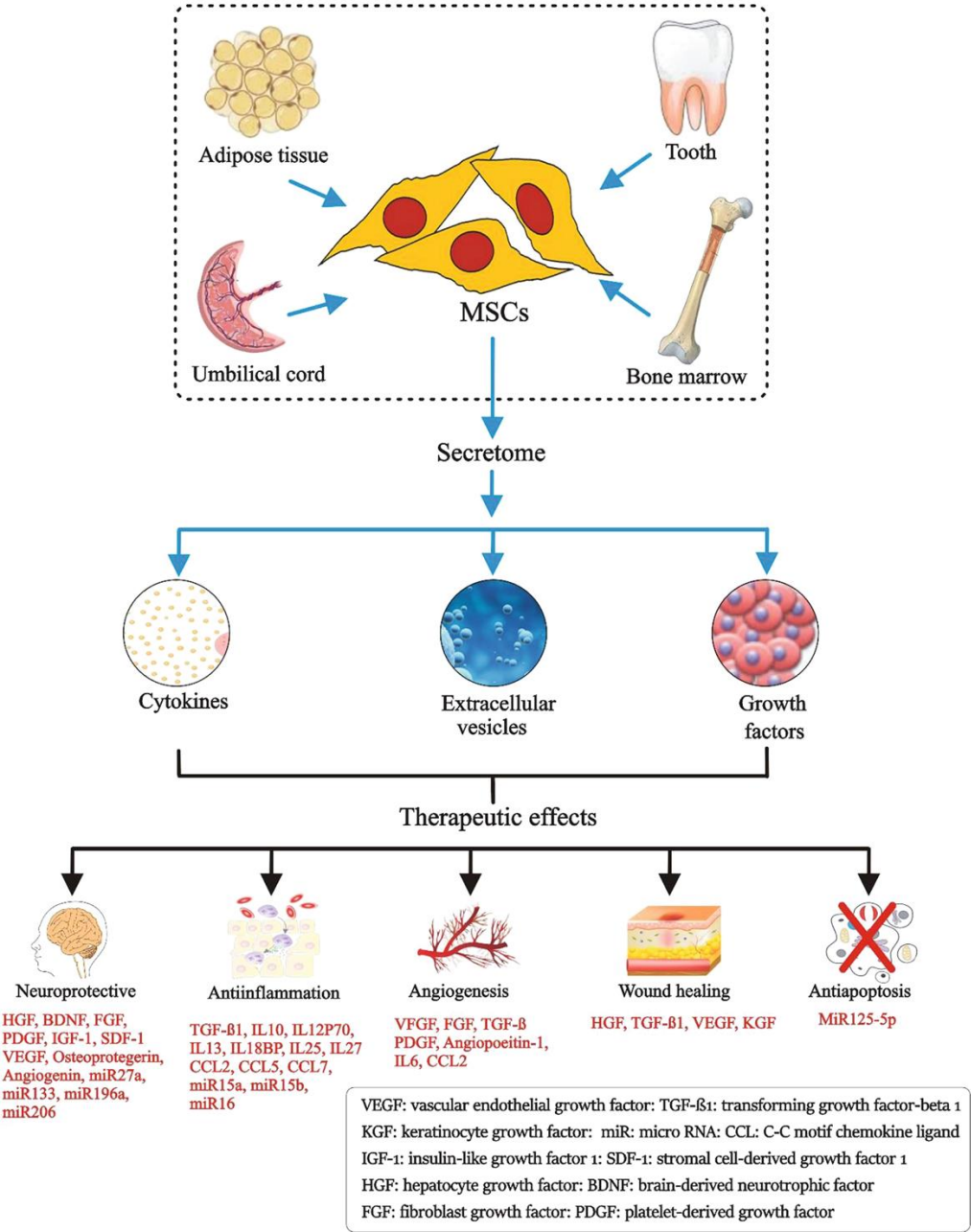


¿Qué son las células “stem” mesenquimales (MSC)?

- Se obtuvieron al principio de MO. Otras fuentes: tejido adiposo, pulpa dental, placenta...
- Se adhieren al plástico y son fácilmente manipulables
- Son multipotentes y tienen gran capacidad de proliferación
- Producen gran cantidad de sustancias reguladoras; citocinas, integrinas..
- Son inmunoprivilegiadas (no reconocidas) e inmunoreguladoras



¿Cómo actúan las células “stem” mesenquimales (MSC)?



Zhidu et al. Stem Cell Research & Therapy
(2024) 15:266

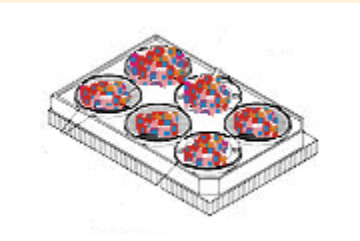


¿Realmente, se han producido
avances en la Terapia
Celular?

¿Qué es la Medicina Regenerativa?



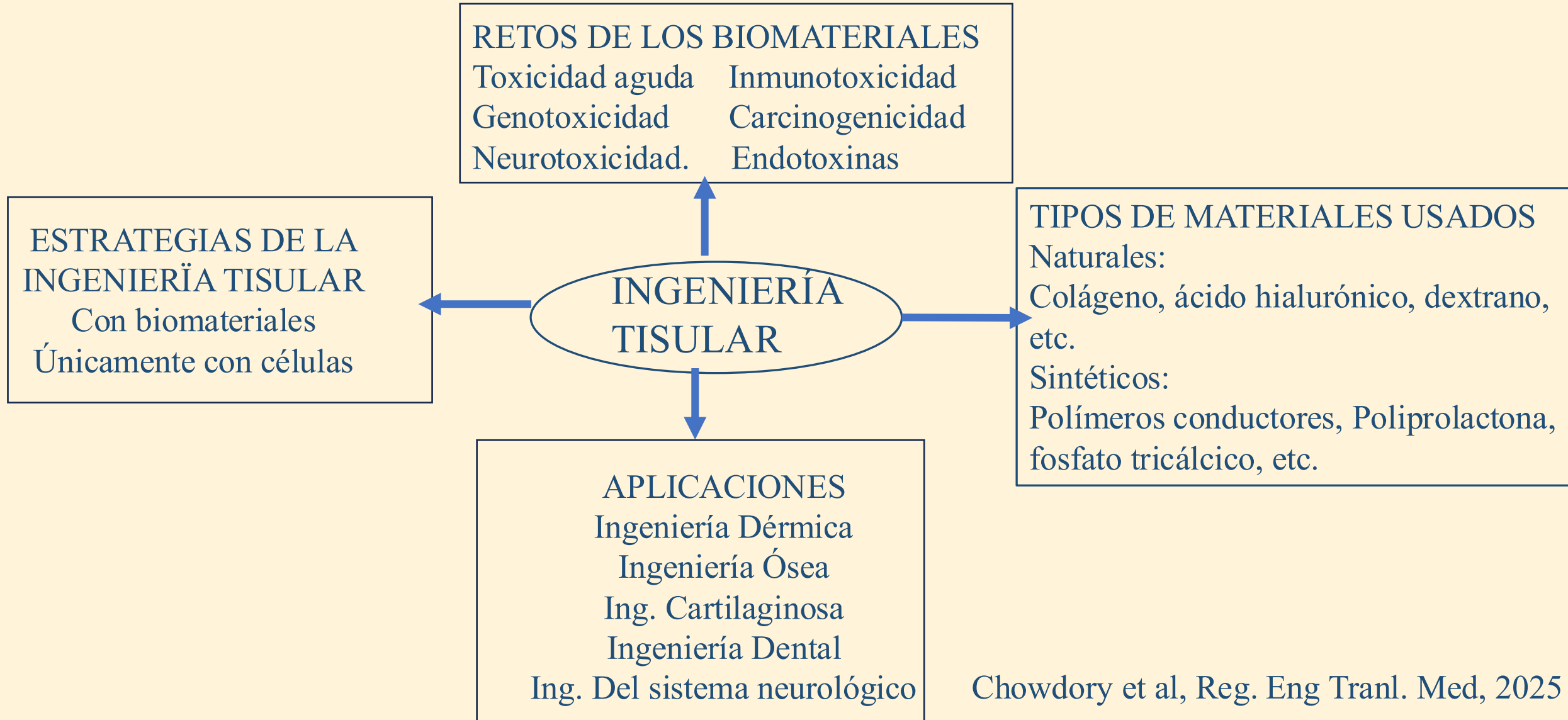
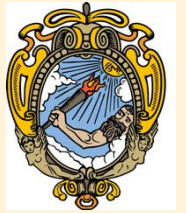
- **Medicina regenerativa:** proceso de reemplazar ó regenerar células , tejidos u órganos para restaurar la funcion normal.
- Comprende un grupo de **tratamientos** que utilizan células “madre” ó células progenitoras (terapia celular), que induce la **regeneración tisular** que puede ejercerse por **moléculas bioactivas** que pueden administrarse ó ser producidas por las células infundidas (efecto inmunomodulador) y **el trasplante de tejidos** y órganos producidos “in vitro” sobre “**carriers**” (transportadores) ó “**scaffold**” (andamiaje): **Ingeniería de tejidos.**



The figure consists of two scanning electron micrographs (SEM) of a plant tissue cross-section. The left image is a higher magnification view showing a cluster of cells with two red asterisks marking specific features. The right image is a lower magnification view showing a larger area of the same tissue with one red asterisk marking a feature.

Biomateriales fundamentales para la Medicina Regenerativa

Ingeniería tisular: “Scaffold” que permita mantener las células



Vesículas extracelulares (VECs): Microvesículas y Exosomas



Liberadas por células eucariotas

A partir de la membrana celular o del endosoma

Mecanismo de comunicación intercelular



Moléculas bioactivas:

Factores crecimiento

Citoquinas

Ácidos grasos....

microRNAs

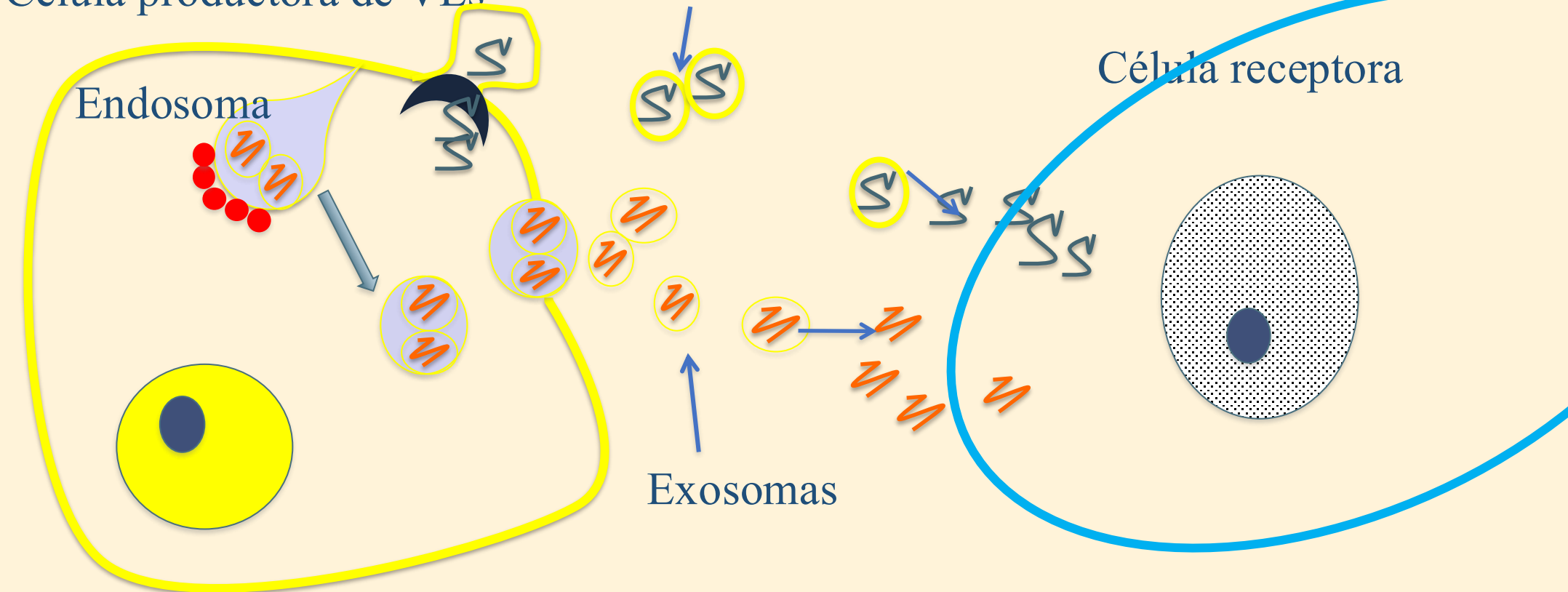
Célula productora de VEs

Microvesículas

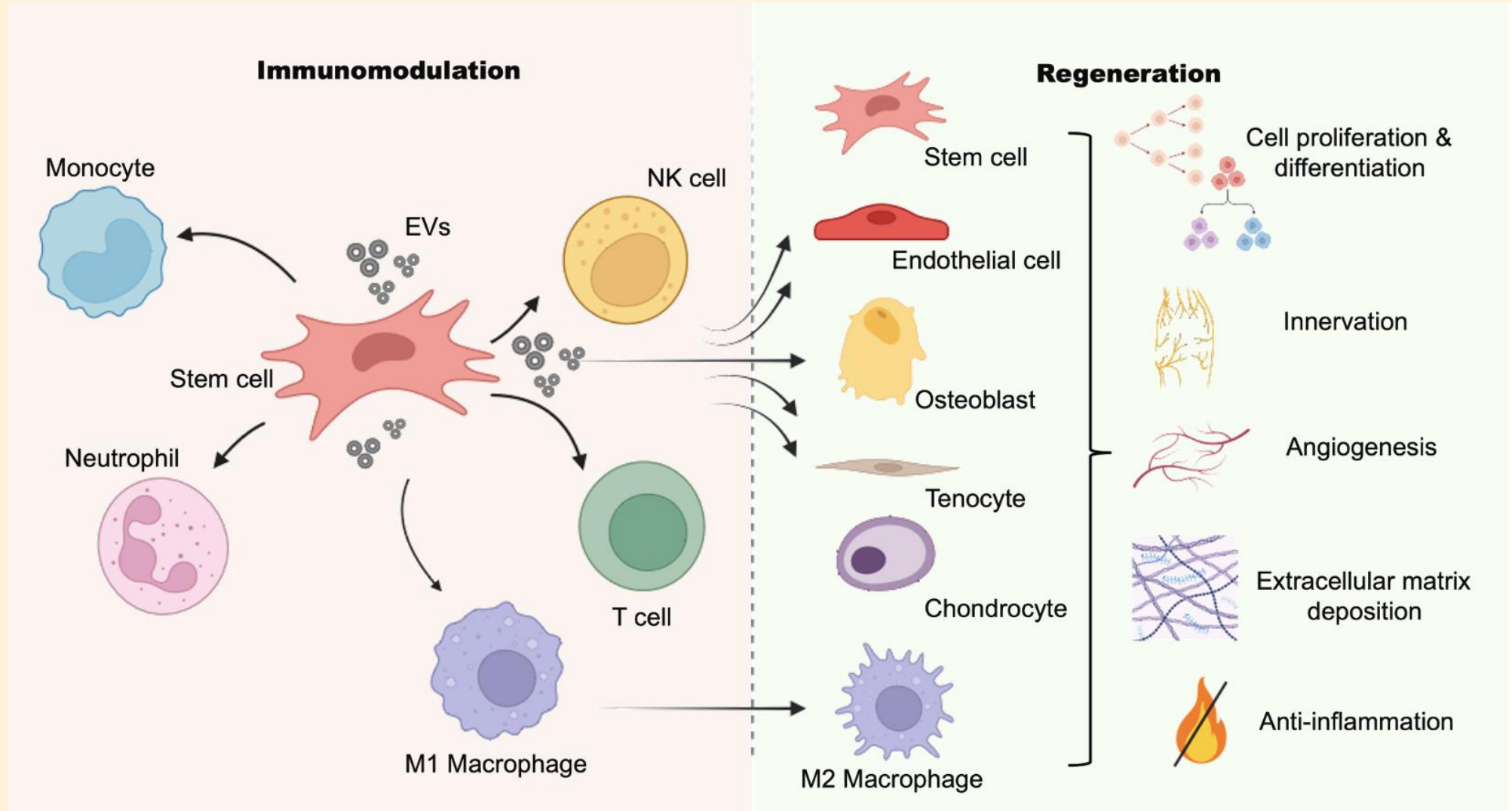
Célula receptora

Exosomas

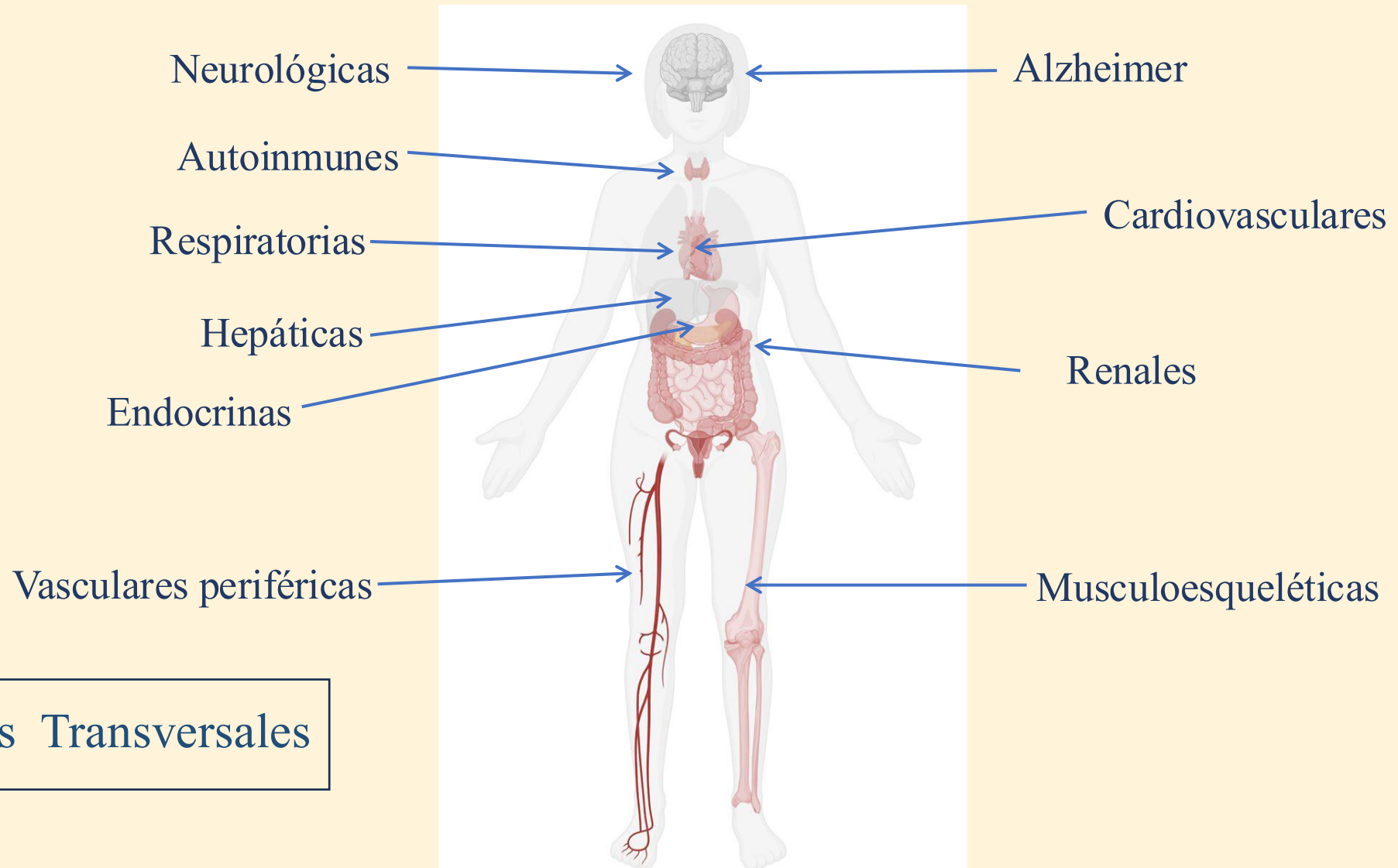
Endosoma



Efectos VECs y Exosomas sobre células receptoras



Enfermedades que podrían ser tratadas con MSCs y/o sus VECs



Disciplinas Transversales

Datos de Clinical trials .gov. (Registro mundial de EC)



Ensayos Clínicos con MSC.....	553
Enfermedades óseas.....	108
Enfermedades neurológicas..	81
Enfermedades pulmonares...	80
Autoinmunes.....	40
Sistema endocrino.....	36
Enf. Injerto vs receptor.....	28
Enfermedad de Alzheimer.....	6

Ensayos Clínicos Con VECs.....	179
Úlceras	
Cicatrización de heridas	
Distress respiratorio	
Síndrome cerebro-vascular	
agudo	
Etc	



Targeted Disease	Source of MSCs Used	Observed Therapeutic Effects	
Neurological Disorders	Bone Marrow, Adipose Tissue	Improved motor function, reduced inflammation, neuroprotection	
Cardiovascular Diseases	Umbilical Cord, Bone Marrow	Enhanced cardiac function, angiogenesis, reduced scar tissue formation	
Respiratory Dysfunctions	Adipose Tissue, Umbilical Cord	Improved lung function, anti-inflammatory effects, tissue repair	
Metabolic/Endocrine Diseases	Adipose Tissue, Bone Marrow	Enhanced insulin sensitivity, regulation of metabolic markers, tissue regeneration	
Reproductive Problems	Bone Marrow, Umbilical Cord	Increased ovarian function, improved fertility outcomes, hormone regulation	
Skin Burns, Wound Healing	Adipose Tissue, Bone Marrow	Accelerated wound healing, reduced scar formation, enhanced tissue regeneration	
Orthopedic Conditions	Bone Marrow, Adipose Tissue	Cartilage and bone regeneration, reduced pain and inflammation	

Table 1 Summary of clinical trials evaluating MSCs therapies

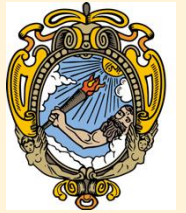


Table 1
Commercially available msc therapies.

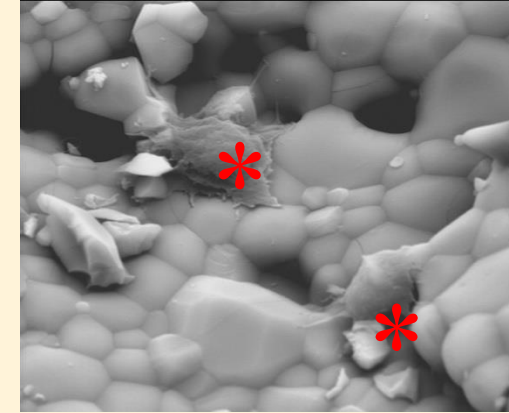
Product name MSC	source	Indication
Alofisel	Adipose tissue	Complex Peri-anal fistulas in Crohn's
Cartistem	Umbilical cord I	CRS grade IV cartilage defects in osteoarthritis
Cupistem	Adipose tissue	Crohn's fistula
Hearticellgram-AMI	Bone marrow	Acute myocardial infarction after coronary angioplasty
Neuronata-R	Bone marrow	Amyotrophic Lateral Sclerosis
Queencell	Stromal vascular fraction	Regeneration of subcutaneous Adipose tissue
Remestemcell-L	Bone marrow	Acute steroid-refractory graft versus Host disease
Stempeucel	Bone marrow	Critical limb ischemia due to Bürger's disease or due to atherosclerotic peripheral arterial disease
Temcell-HS	Bone marrow	Acute graft-versus-host disease



Tipos de Terapia Celular

Terapia Celular regenerativa:

- Solo con células
- Con VECs
- Ingeniería Tisular



Inmunoterapia celular:

Con c. mesenquimales (inmunomodulación)

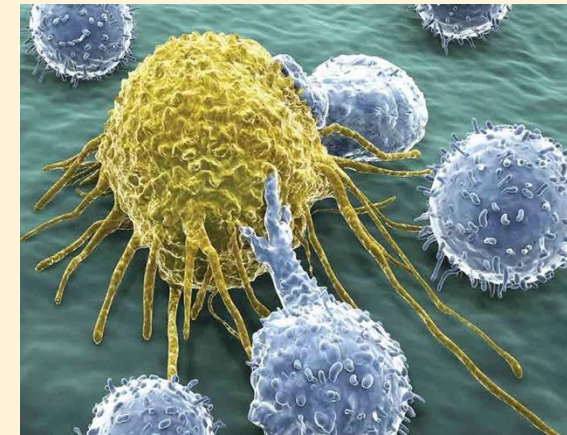
Con c. inmunes (antineoplásica)

Linfocitos infiltrantes de tumor

Células CAR-T

Células Natural Killer

Células dendríticas



La Administración y la Terapia Celular.



El Parlamento Europeo apoya la necesidad de aumentar la producción de medicamentos en Europa, pero poniendo el foco en los progresos logrados en la biotecnología celular y molecular y en tratamientos nuevos, como la terapia génica, la terapia celular o la ingeniería tisular ó la inmunoterapia celular. También ha declarado que no pueden tratarse de la misma forma que los medicamentos convencionales, por lo que precisan de una legislación específica

En nuestro país ya existe una ley para medicamento de terapia celular somática e Ingeniería Tisular. La Terapia Celular, Ingeniería Tisular, Inmunoterapia Celular y Terapia Génica constituyen las **Terapias Avanzadas** y el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) ha aprobado este v el **Plan de Terapias Avanzadas en el SNS 2025-2028**

El Bocy de 3 de noviembre de 2025 publica la ORDEN SAN/1202/2025, de 27 de octubre, por la que se aprueba la estrategia de investigación e innovación en terapias avanzadas de Castilla y León

¿Por qué La Terapia Celular avanza tan lentamente?



- Las células deben considerarse medicamentos:
 - Producción en condiciones GMP
- Ensayos preclínicos para cualquier nueva aplicación
- Pocos productos celulares han despertado el interés de la Industria. Son caras porque son tratamientos muy individualizados, con distintas características, etc.
- Uso predominante en ensayos clínicos académicos

Salamanca: Localidad privilegiada

La célula madre leucémica

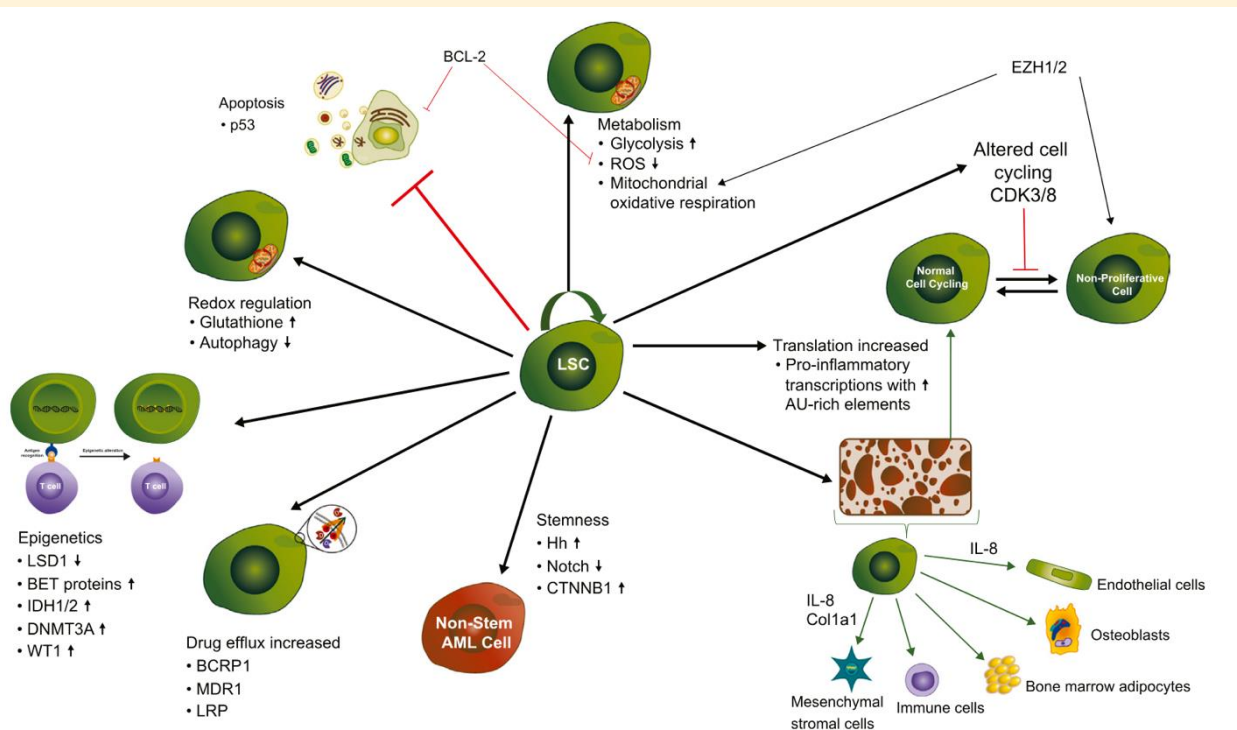


Capaz de dar lugar a diferentes poblaciones leucémicas

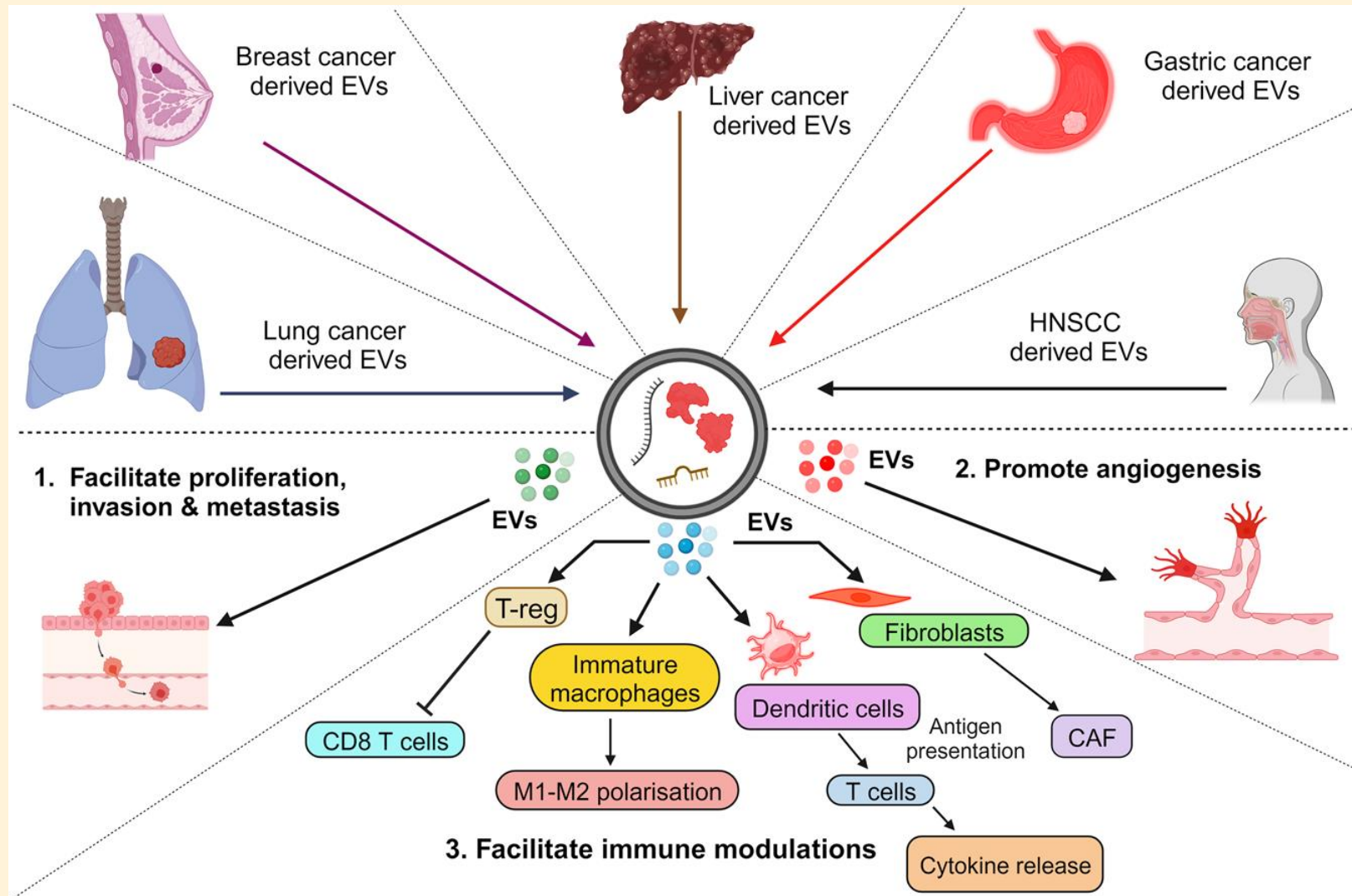
Capaz de injertar y desarrollar la leucemia en un receptor

Modifica el nicho de la MO facilitando su proliferación e inhibiendo el crecimiento de la hematopoyesis normal.

Más resistente al tratamiento que otras células leucémicas



La célula madre cancerosa y su papel en la progresión de la enfermedad



La creación de organoides.

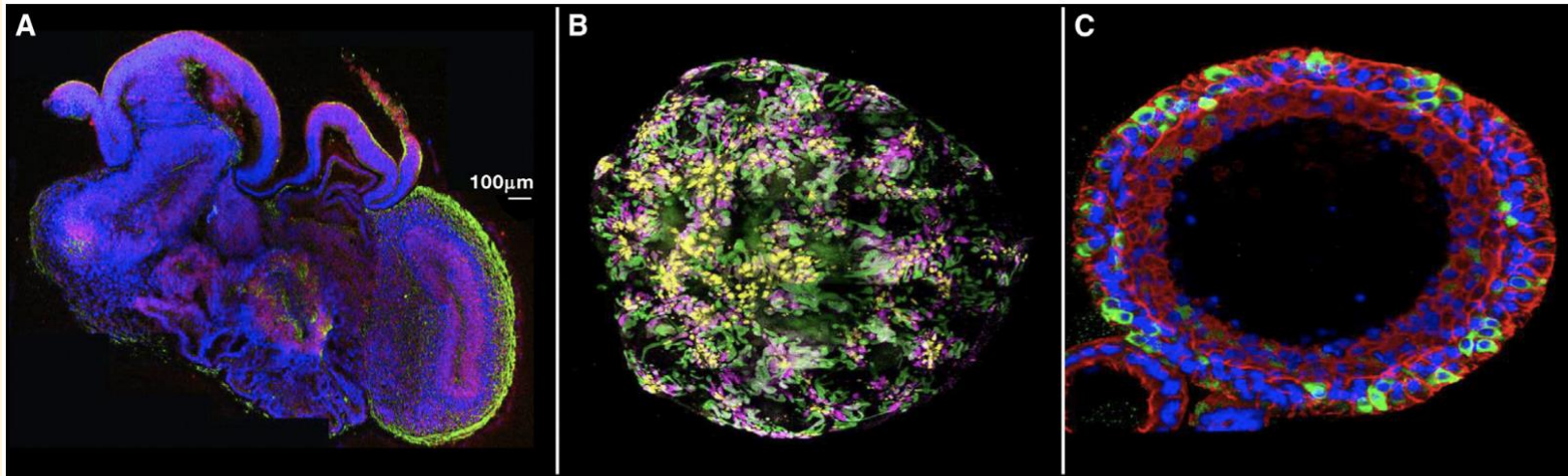
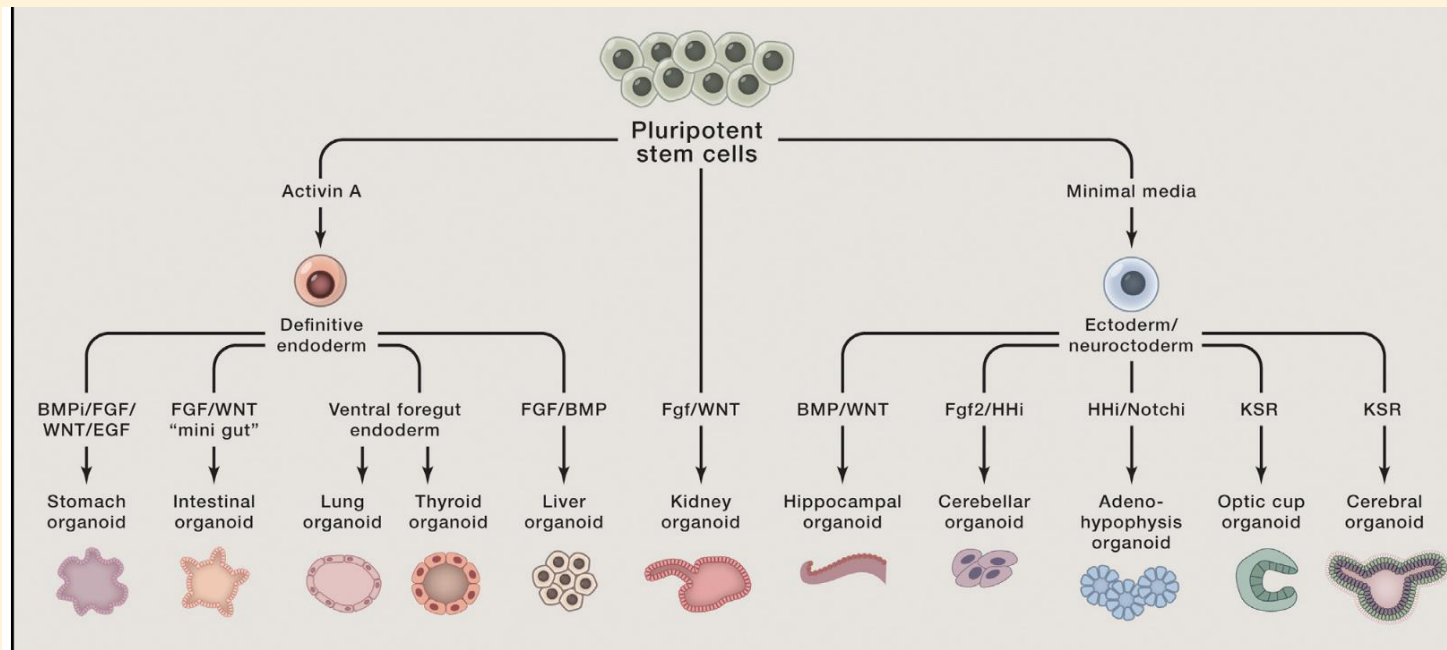


Figure 4. A “Mini-Brain” Generated from PSCs



Clevers, H. Cell: 165,
June 16, 2016

Conclusiones



Estuvo de moda hace unos años y relegada posteriormente por los medios de comunicación.

Grupo de Investigadores y Clínicos que siguieron apostando por ella

Grandes avances en distintos campos de la Medicina

Precisa para su mayor uso del apoyo de la Administración y de la Empresa Privada