

LIBRO BLANCO DE LA TERAPIA CELULAR EN ESPAÑA



Proyecto "RD16/0011/0001", Plan Estatal de I+D+I 2013-2015, financiado por el Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado por la Unión Europea (FEDER) "Una manera de hacer Europa".

Índice

PRESENTACIÓN	3
INTRODUCCIÓN A LA TERAPIA CELULAR	7
ESPAÑA REFERENTE INTERNACIONAL EN TERAPIA CELULAR	11
CASO DE ÉXITO: ALOFISEL®/ Cx601 (DARVADSTROCEL)	27
LA RED TERCEL	31
PRINCIPALES AGENTES DE LA TERAPIA CELULAR EN ESPAÑA	49
CONTEXTO REGULATORIO Y DE ACCESO A MERCADO	55
COLABORACIÓN PÚBLICO-PRIVADA EN EL DESARROLLO DE NUEVOS TRATAMIENTOS	61
REFLEXIONES FINALES: PRINCIPALES RETOS DE LA TERAPIA CELULAR	65
ANEXOS	69

PRESENTACIÓN

LA TERAPIA CELULAR EN ESPAÑA: UN ÉXITO DE LA INNOVACIÓN ABIERTA

“True innovation doesn’t occur inside Pharma companies”

Esta frase de Paul Isherwood (*GSK Innovation Director*) refleja la visión de la industria farmacéutica hacia el modelo clásico de innovación. La manera en que se desarrolla un fármaco ha cambiado radicalmente en los últimos años hacia un modelo de innovación abierta. Son las plataformas de colaboración público-privada las que lideran el proceso de desarrollo tecnológico. La mayoría de las empresas del sector han abierto plataformas de innovación abierta donde se invita al sector público de investigación a una colaboración estrecha. GSK, Lilly, AbbVie, Ferrer (Spherium Biomed), Janssen, etc. buscan activamente invertir y codesarrollar productos cuyo descubrimiento original nace en un entorno académico. El sector público de investigación, por su parte, ha tomado conciencia de que necesita del sector empresarial para conseguir su objetivo último: devolver a la sociedad la inversión que esta hace en investigación, y así lograr el beneficio de los pacientes con mejores herramientas diagnósticas y terapéuticas. Esta mejor predisposición hacia el sector privado es consecuencia de un cambio cultural y de percepción de lo público hacia la colaboración público-privada (en adelante CPP). En España, el sector de la terapia celular ha sido pionero en esta aproximación.

La investigación básica y clínica agrupa a los mejores especialistas del sector en la Red de Terapia Celular del Instituto de Salud Carlos III (en adelante Red TerCel), que se caracteriza por su calidad científica, su rigor metodológico y su enorme potencial de innovación. Desde las diversas administraciones se ha promovido la creación de numerosas infraestructuras y ensayos clínicos iniciados por investigadores. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) aporta un grupo de expertos que son referencia dentro de la European Medicines Agency (EMA). En este contexto se ha creado un número significativo de empresas, alguna ya líder mundial en el sector.

El éxito reciente en el desarrollo del Cx601 (darvadstrocel, comercializado por Takeda bajo la denominación Alofisel®) es el mejor ejemplo de CPP, colaboración que se gestó a principios de 2002. Los trabajos pioneros de un grupo de TerCel, liderado por el Dr. García Olmo iniciados en 2001 en la Universidad Autónoma de Madrid y el Hospital Universitario La Paz, cristalizaron en la colaboración con Cellerix (hoy TiGenix), empresa creada en 2004. El desarrollo clínico posterior ha finalizado con éxito, y, como consecuencia, en el año 2017 se autorizó por primera vez en el mundo un medicamento celular, el Cx601, para el tratamiento de las úlceras perianales de la enfermedad de Crohn, una patología extremadamente compleja sin tratamiento satisfactorio previo.

Este documento, elaborado por la Comisión Ejecutiva de TerCel, en colaboración con la empresa Science & Innovation Link Office (SILO), tiene por objetivo poner en valor la acertada visión del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) al poner en marcha esta red temática de investigación cooperativa, y su rendimiento científico a lo largo de los últimos 12 años. El éxito de esta red pública se basa en la consolidación de un grupo multidisciplinar de científicos básicos y clínicos con base hospitalaria, que ha sido capaz de desarrollar conocimientos innovadores y trasladarlos a la clínica para mejorar la salud de los pacientes. Además, ha convertido a España en uno de los países líderes en investigación y desarrollo en la terapia celular, una línea de investigación novedosa, con enfoques terapéuticos diferenciales. Se expone también el desarrollo de un caso de éxito en el que la colaboración con la empresa privada ha permitido la elaboración de un nuevo medicamento celular, que sirve como ejemplo para el futuro. Todo ello en un momento de crisis económica que impactó de manera muy relevante a todos los sectores de I+D+I de nuestro país, pero que también ha sido el acicate para encontrar alternativas como una mayor colaboración de las instituciones académicas públicas con el sector privado, que se ha demostrado muy eficaz en este sector y en el que la Red TerCel ha sido una de las pioneras. Finalmente, se exponen los principales agentes de la terapia celular en España y el contexto regulatorio en que se enmarcan estos “medicamentos vivos” que se han definido también como “células para curar”, que también han revolucionado los paradigmas de la evaluación de los medicamentos enfocados hasta ahora a las moléculas químicas clásicas. La concesión del premio Nobel de Fisiología y Medicina a Shinya Yamanaka en 2012 por la obtención de células madre pluripotentes inducidas (iPSc) a partir de células adultas, supuso la consolidación de esta línea de investigación, con enormes perspectivas bajo el punto de vista terapéutico en el mundo de la regeneración de órganos y tejidos. También, recientemente, la modificación funcional de las células mediante técnicas de terapia génica ha permitido la generación de células inmunes con especificidad antitumoral (CAR-T cells), que está teniendo unos excelentes resultados en las enfermedades neoplásicas hematológicas, y abren un futuro de esperanza para los pacientes con estas terapias avanzadas.

En 2018 se acaba de conceder el premio Nobel de Medicina a los investigadores James P Allison y Tasuku Honjo por sus descubrimientos sobre las proteínas CTLA-4 y la PD-1 respectivamente. Ambas moléculas son claves en la inhibición de la regulación inmune negativa, y su identificación ha permitido elaborar anticuerpos específicos que incrementan extraordinariamente el poderío antitumoral del sistema inmune. Son ejemplos de la enorme trascendencia de la investigación básica para conseguir objetivos clínicos en terapia celular, y su impacto en la Medicina personalizada, y nos demuestran que esta línea del conocimiento tiene un enorme futuro para resolver los problemas de los pacientes, bajo el paradigma de “curar con células”.

La revisión de presente informe ha sido realizada por:

- José María Moraleda Jiménez
- Felipe Prósper Cardoso
- Salvador Martínez Pérez
- Agustín Zapata González
- Damián García Olmo
- Fermín Sánchez Guijo
- Juan José Toledo Aral
- Isabel Fariñas Gómez
- Jose Luis Labandeira García
- Francisco Fernández Avilés
- Lina Badimón Maestro
- Miguel Torres Sánchez

INTRODUCCIÓN A LA TERAPIA CELULAR

La terapia basada en la utilización de células o terapia celular se perfila como una de las disciplinas más prometedoras del campo biomédico. Mediante el desarrollo de nuevos enfoques experimentales, aborda el estudio de los diferentes mecanismos de reparación que tienen lugar en los tejidos u órganos dañados tras el trasplante de diferentes poblaciones de células madre (embrionarias, adultas o células madre pluripotentes inducidas -iPSC-) e incluye la utilización de productos basados en células para reparar y regenerar tejidos, así como para tratar y curar otras enfermedades.

El auge de la medicina regenerativa se ha producido fundamentalmente por la generación de nuevos conocimientos sobre las células madre y su potencial uso terapéutico. Las células madre tienen capacidad de autorrenovarse y dar lugar a varios tipos de células maduras funcionales. Se denominan "unidades de regeneración tisular", porque son las encargadas de reparar y regenerar los órganos y tejidos dañados. La terapia celular es una forma de medicina regenerativa, e incluye el trasplante de células madre para la reparación de los tejidos u órganos dañados como consecuencia de lesiones traumáticas, isquémicas, inflamatorias o degenerativas.

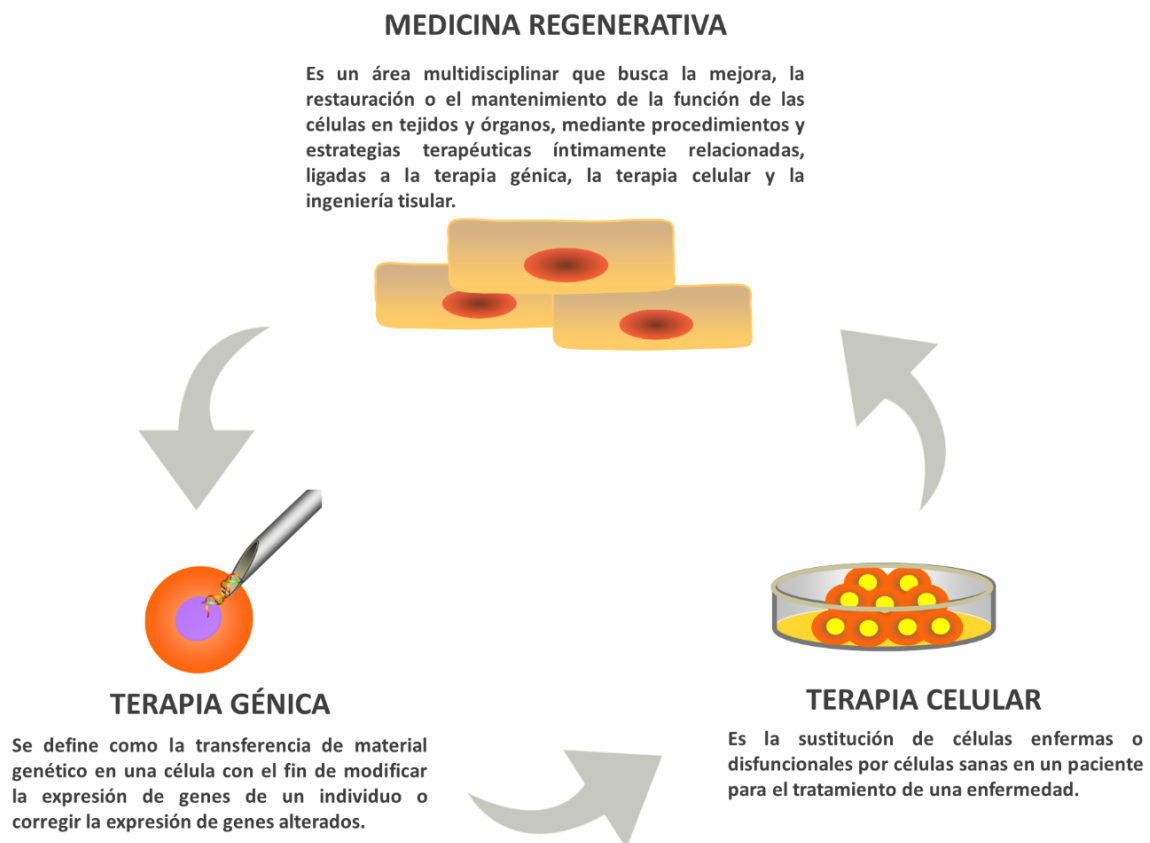
En la médula ósea del ser humano existen fundamentalmente dos tipos de células madre: las células madre hematopoyéticas, que gracias a su capacidad para convertirse en cualquier tipo de célula se emplean para producir células sanguíneas. El trasplante de células madre del sistema hematopoyético es un tratamiento consolidado desde hace más de 50 años para múltiples enfermedades hematológicas y oncológicas. Por otro lado, se encuentran las células mesenquimales estromales, que solo dan lugar a determinados tipos de células y que tienen una gran capacidad antiinflamatoria, inmunomoduladora, y la posibilidad de regenerar tejidos.

La terapia celular, o tratamiento con células madre para prevenir o curar otras enfermedades, es un nuevo concepto y área del conocimiento incipiente que requiere de avances en investigación básica para conocer los mecanismos que regulan la proliferación, maduración y función de los diferentes tipos de células madre al formar parte de la base natural de la regeneración y reparación del organismo. Además, las nuevas aproximaciones de terapia celular basadas en la inmunoterapia están demostrando ser estrategias terapéuticas efectivas para el tratamiento de determinadas enfermedades humanas complejas.

En los últimos años se ha incrementado exponencialmente el conocimiento de los mecanismos básicos que regulan el funcionamiento y la homeostasis de las células madre en la salud y la enfermedad. Ello ha sido posible gracias a la colaboración de científicos básicos y clínicos y al desarrollo de nuevas tecnologías de biología y genética molecular y de modelos animales, que

continuamente aportan nuevos datos y facilitan su estudio e interpretación. Sin embargo, aún quedan aspectos relevantes por conocer, por lo que las terapias basadas en células son un área del conocimiento en desarrollo permanente y avanzan progresivamente para consolidarse como tratamientos de uso generalizado.

Las diferentes fuentes de obtención de las células, de modificarlas en el laboratorio, de almacenarlas y conservarlas, y de administrarlas, así como la utilización de diferentes soportes o matrices para poner las células, o la patología o daño a tratar, entre otros factores, hace que este tipo de terapias sean muy versátiles, y a la vez muy complejas en su desarrollo¹. Las estrategias terapéuticas basadas en la terapia celular permiten su empleo en diferentes aproximaciones de la medicina regenerativa, transfiriendo células a tejidos de pacientes con deficiencias funcionales que conducen a patologías concretas. La posibilidad de modificar genéticamente estas células (terapia génica) para corregir sus deficiencias justifica la sinergia entre ambos tipos de terapia, génica y celular².



¹ Guía Específica de trabajo sobre "Terapia Celular". INVESTIGA I+D+i, 2013/2014. Fundación San Patricio. Texto de D. Javier García Castro. Octubre de 2013

² Fuente: Sociedad de Terapia Génica y Celular. Disponible en: <http://www.setgyc.es/Informaci%C3%B3n-de-Inter%C3%A9s/Introducci%C3%B3n-a-la-Terapia-G%C3%A9nica-y-la-Terapia-Celular.aspx>



INCORPORACIÓN DE LA TERAPIA CELULAR EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El uso de las células madre como herramienta terapéutica frente a diversas enfermedades representa una de las áreas más prometedoras en investigación biomédica. A pesar de esto, y tras más de 15 años de incrementarse de forma destacada el conocimiento en investigación básica en el área, el paso a la práctica clínica no se está produciendo con la celeridad necesaria. Pese a la gran cantidad de ensayos clínicos en fase I y II son escasos los datos de eficacia obtenidos en fase III y todavía es menor el número de productos que han alcanzado la autorización para su comercialización. A fecha de junio de 2018 solo hay 12 productos de terapias avanzadas (de los que 3 son productos de terapia celular) que han obtenido la autorización de mercado en Europa.

Actualmente, hay diversas limitaciones que no favorecen el paso a la práctica clínica, que pasan por la dificultad en establecer modelos de negocio que hagan que la terapia celular sea atractiva para la industria farmacéutica, hasta la necesidad de estandarizar los productos de terapias avanzadas en general, y de terapia celular en particular, y la necesidad de ampliar el conocimiento de los mecanismos de acción o el desarrollo de nuevas células y productos de ingeniería tisular optimizados y mejorados³. No obstante, algunos resultados muy preliminares de ensayos clínicos sobre el empleo de células madre en determinadas patologías apuntan a una eficacia similar y, en algunos casos, superior a los fármacos disponibles en la actualidad.

La producción celular permite la obtención de células a pequeña o gran escala para su uso clínico, lo que implica que las células han de ser obtenidas y manipuladas según la legislación vigente. Desde el año 2004 las células son consideradas medicamentos y sus cadenas de producción tienen que trabajar según normas de correcta fabricación (NCF) o "good manufacture practice" (GMP) en instalaciones acreditadas y con todos los procesos autorizados por las agencias reguladoras, en el caso de España por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). A esto hay que añadir unas características muy especiales, puesto que las células se implantan vivas a los pacientes y esto condiciona en gran medida la cadena de producción de las mismas. La producción celular ha de estar por tanto perfectamente controlada para su utilización en ensayos clínicos experimentales y tratamientos establecidos de terapia celular.

Existen diversos tipos de producción celular en función del uso clínico que se va a dar a las células que se obtengan, así como de la fuente de obtención de dichas células (médula ósea, tejido adiposo, cordón umbilical, membrana amniótica, etc.). Las células más frecuentemente utilizadas

³ Stem cells therapy for regenerative medicine: Principles of present and future practice. J. Biomedical Science and Engineering, 2014, 7, 49-57. Disponible en: http://file.scirp.org/pdf/JBiSE_2014012910510210.pdf

y autorizadas para uso clínico son las células madre adultas, habitualmente células mesenquimales de médula ósea o tejido adiposo. Para cada proceso es necesario un permiso individualizado de las agencias reguladoras, lo que garantiza la seguridad del producto celular⁴.



PRINCIPALES AVANCES DE LA TERAPIA CELULAR

Como se ha comentado anteriormente, la terapia celular es uno de los ámbitos biomédicos más prometedores para el desarrollo de nuevas terapias efectivas frente enfermedades que necesiten de la reparación o del mantenimiento de la función de las células en determinados tejidos y órganos. La investigación en este campo avanza mediante el abordaje experimental en diferentes áreas de interés sobre las que se están desarrollando novedosas aproximaciones. A continuación, se destacan algunas de las áreas de investigación que son actualmente tendencia^{1,2,5,6,7,8}.

<p>CELULAS MADRE EMBRIONARIAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> Se investigan los factores capaces de regular los procesos de diferenciación de las células madre embrionarias. El estado indiferenciado estas células se puede mantener en cultivo con determinados factores capaces de regular los procesos de diferenciación. Es así como se han establecido líneas celulares de células madre embrionarias obteniendo progenies de células viables a partir de células madre, de forma que estas nuevas células puedan mantenerse en cultivo con estabilidad genética y fenotípica. Para conseguir la diferenciación controlada de las células madre embrionarias en cultivo celular se deben conocer los mecanismos moleculares que tienen lugar en los procesos de diferenciación, para facilitar el proceso mediante el uso de factores de crecimiento o mediante ingeniería genética.
<p>CELULAS MADRE PLURIPOTENTES (iPS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) son obtenidas a partir de un sistema que permite "reprogramar genéticamente" células obtenidas del tejido adulto de tal forma que se comporten como unas células madre embrionarias. Estas células iPS son inmortales y se pueden diferenciar a células de aquellos tejidos que se necesiten regenerar. Además, las células iPS se producen a partir de células somáticas del propio paciente, lo que significa que las células iPS pueden ser trasplantadas al paciente con menos riesgo de rechazo inmunológico.
<p>CELULAS MADRE MESENQUIMALES (MSC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> En los últimos años se ha demostrado que las células madres adultas o mesenquimales (MSC) pueden ser utilizadas en Terapia Celular sin desencadenar rechazo inmunológico, gracias a sus propiedades inmunomoduladoras. Esta propiedad de control del sistema inmune abre la posibilidad de utilizar donantes universales de células MSC para cualquier paciente, siendo una oportunidad en el campo de las terapias celulares y la posibilidad de que se multipliquen los agentes interesados en el desarrollo de estas células para tratamientos de terapia celular y medicina regenerativa. Con nuevas tecnologías, ya se están desarrollando MSC con mejores capacidades funcionales y de tráfico celular para aumentar su eficacia clínica.
<p>INMUNOTERAPIA CELULAR</p>	<ul style="list-style-type: none"> Se basa en el empleo de células modificadas genéticamente para el tratamiento de enfermedades humanas complejas. Aprovechar el sistema inmune para tratar enfermedades infecciosas crónicas o el cáncer es uno de los objetivos de la inmunoterapia. La principal dificultad para el abordaje de estas patologías incluyen el fracaso del huésped para identificar antígenos tumorales, tolerancia a uno mismo y mecanismos inmuno-reguladores negativos. Pero la inmunoterapia celular está demostrando ser una estrategia terapéutica efectiva. La inmunoterapia basada en CART-Cells (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) es un ejemplo de éxito en esta área.

⁴ Fuente: Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-comunicacion/fd-noticias/16dicRedTercelProduccionCelular.pdf>

⁵ Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair--current views. Stem Cells. 2007 Nov;25(11). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17901396>

⁶ Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. J Inflamm (Lond). 2005; 2: 8. Bernard P Mahon et all. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1215510/>

⁷ Trends in the stem cell and regenerative medicine industry. Ilic. D. Regen Med. 2012 Sep;7(5):645-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22954435>

⁸ The Niche: Knoepfler lab stem cell blog. Disponible en: <http://www.ipscell.com/%C2%BFque-son-las-celulas-madre/>

ESPAÑA REFERENTE INTERNACIONAL EN TERAPIA CELULAR



ESPAÑA PIONERA EN LA INVESTIGACIÓN EN TERAPIAS CELULARES

Durante la última década la producción científica española ha experimentado un crecimiento sólido. Según el informe COTEC de 2017, el número anual de documentos científicos en los que alguno de los firmantes trabaja en una institución española se duplicó en 2014 respecto a los de 2004. Además, según el informe, en 2016 España ocupa la posición undécima en el mundo en cuanto a la producción científica global⁹.

Haciendo un análisis de la producción científica en el período 2014-2018 y considerando el número de publicaciones científicas en el ámbito de la terapia celular, España se sitúa en décima posición a nivel internacional del total de países que publican en el ámbito¹⁰ (Figura 1). Esto supone aproximadamente un 2,2% de la producción científica internacional en terapia celular, por detrás de Estados Unidos (23,0%), China (19,3%), Reino Unido (6,7%), Japón (5,3%), Corea del Sur (4,6%), Alemania (4,4%), Italia (3,7%), Irán (2,4%) y Francia (2,4%).

⁹ Informe COTEC 2017. Disponible en: http://cotec.es/media/INFORME-COTEC-2017_versionweb.pdf

¹⁰ Análisis de publicaciones científicas en el ámbito de la terapia celular. Web of Science. Disponible en: <https://www.recursoscientificos.fecyt.es/>

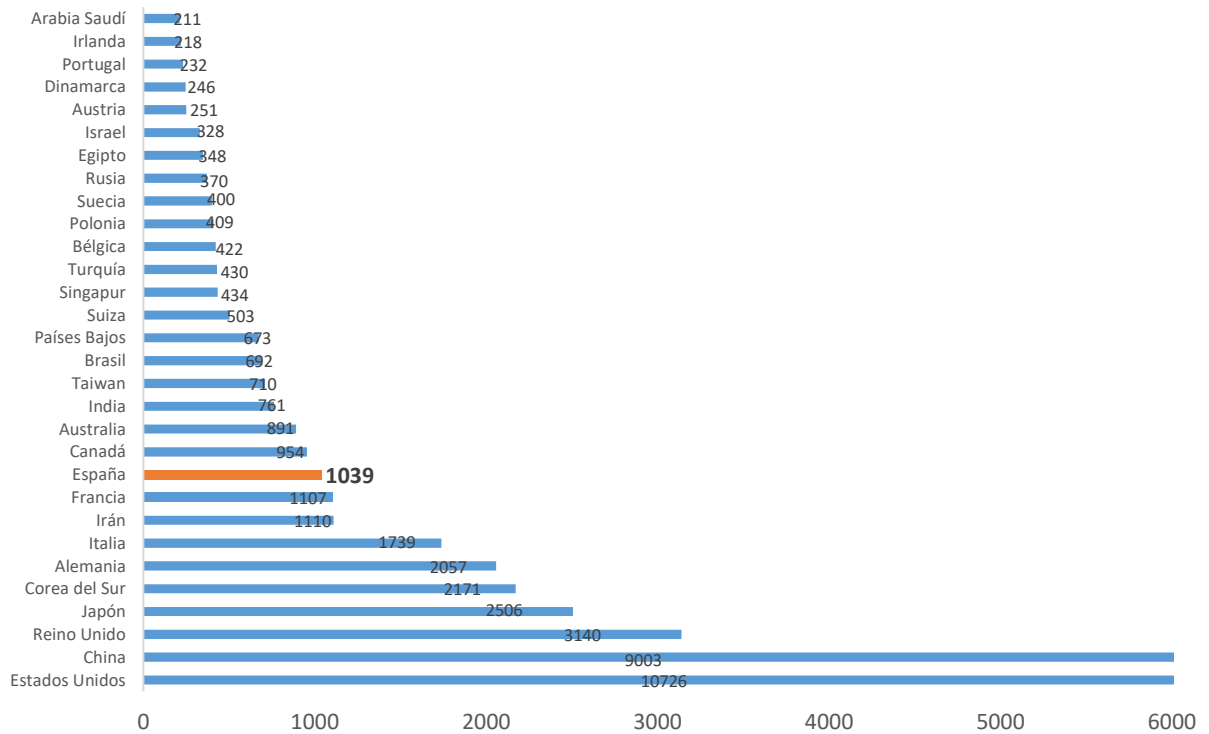
FIGURA 1. Ranking de países por número de publicaciones en terapia celular (2014-2018)

Figura 1: Ranking de los 30 primeros países en número de publicaciones en terapia celular de los más de 130 países que publican en el ámbito analizados. Elaboración propia a partir de análisis de publicaciones en Web of Science ("cell therapy" OR "Stem cells" in title), en los últimos 5 años (búsqueda efectuada el 1 de agosto de 2018).

En el periodo de estudio 2014-2018 y considerando los 10 primeros países en número de publicaciones científicas en el ámbito de la terapia celular respecto al PIB, España se sitúa en la quinta posición, por delante de países con mayor producción científica en el ámbito como Irán, Corea del Sur, Reino Unido e Italia (Figura 2).

FIGURA 2. Ranking de países según ratio del número de publicaciones en terapia celular (2014-2018) respecto al PIB (2017)

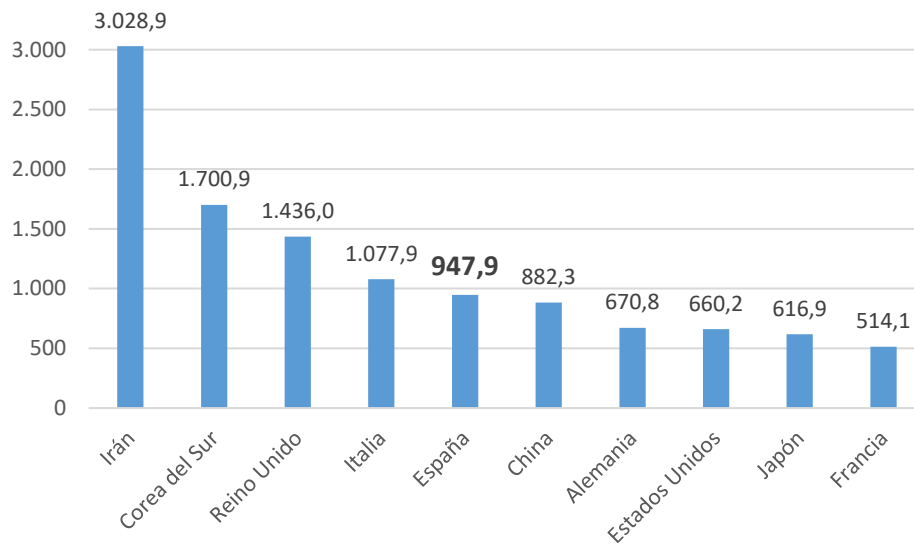


Figura 2: Ranking de países según ratio del número de publicaciones (2014-2018) respecto al PIB de 2017. Elaboración propia a partir de análisis de publicaciones en Web of Science (“cell therapy” OR “Stem cells” (in title)) en los últimos 5 años (búsqueda efectuada el 1 de agosto de 2018) y datos de PIB en 2017 (<https://countryeconomy.com/gdp>) considerando los 10 primeros países en número de publicaciones.

A nivel europeo, España se sitúa en una quinta posición (7,3% de las publicaciones europeas) por detrás de Reino Unido (22,1%), Alemania (15,7%), Italia (13,1%) y Francia (8%) (Figura 3).

FIGURA 3. Porcentaje de publicaciones científicas en el ámbito de la terapia celular a nivel europeo (2014-2018)

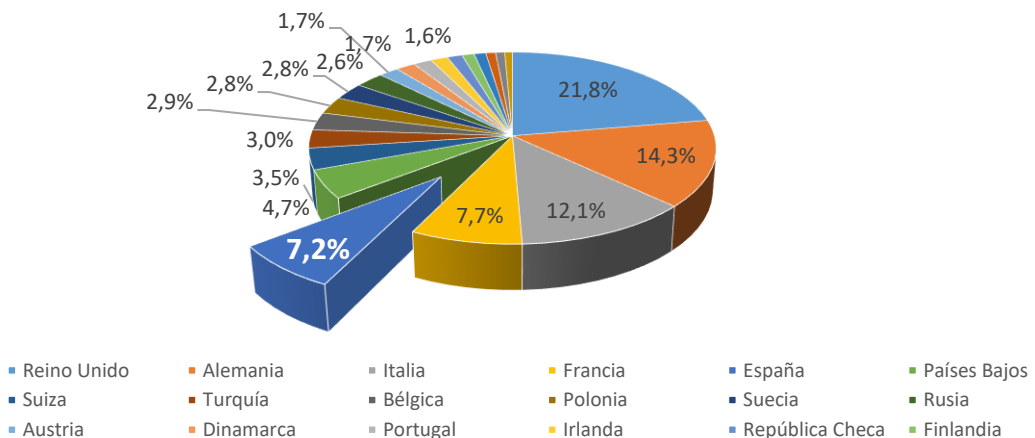


Figura 3: Porcentaje de publicaciones científicas en el ámbito de la terapia celular en Europa. Elaboración propia a partir de análisis de publicaciones en Web of Science (“cell therapy” OR “Stem cells” (in title)), en los últimos 5 años (búsqueda efectuada el 1 de agosto de 2018).



ESPAÑA PIONERA EN EL DESARROLLO DE LÍNEAS CELULARES PARA USO EN TERAPIA CELULAR

En agosto de 2018, y de un total de 2.560 líneas celulares registradas hasta esa fecha, son 69 las líneas celulares de células madre desarrolladas en España que están disponibles en el Registro de Células Madre “Human Pluripotent Stem Cell Registry” (hPSCreg)¹¹, sólo por detrás de Reino Unido (386 líneas celulares registradas), Estados Unidos (260 líneas celulares registradas), Alemania (114 líneas celulares registradas), Suecia (92 líneas celulares registradas) y Dinamarca (80 líneas celulares registradas) (Figura 4). España se sitúa por tanto como el 6º país a nivel internacional con mayor número de líneas de células madre registradas.

FIGURA 4. Número de líneas de células madre registradas por país y por tipo

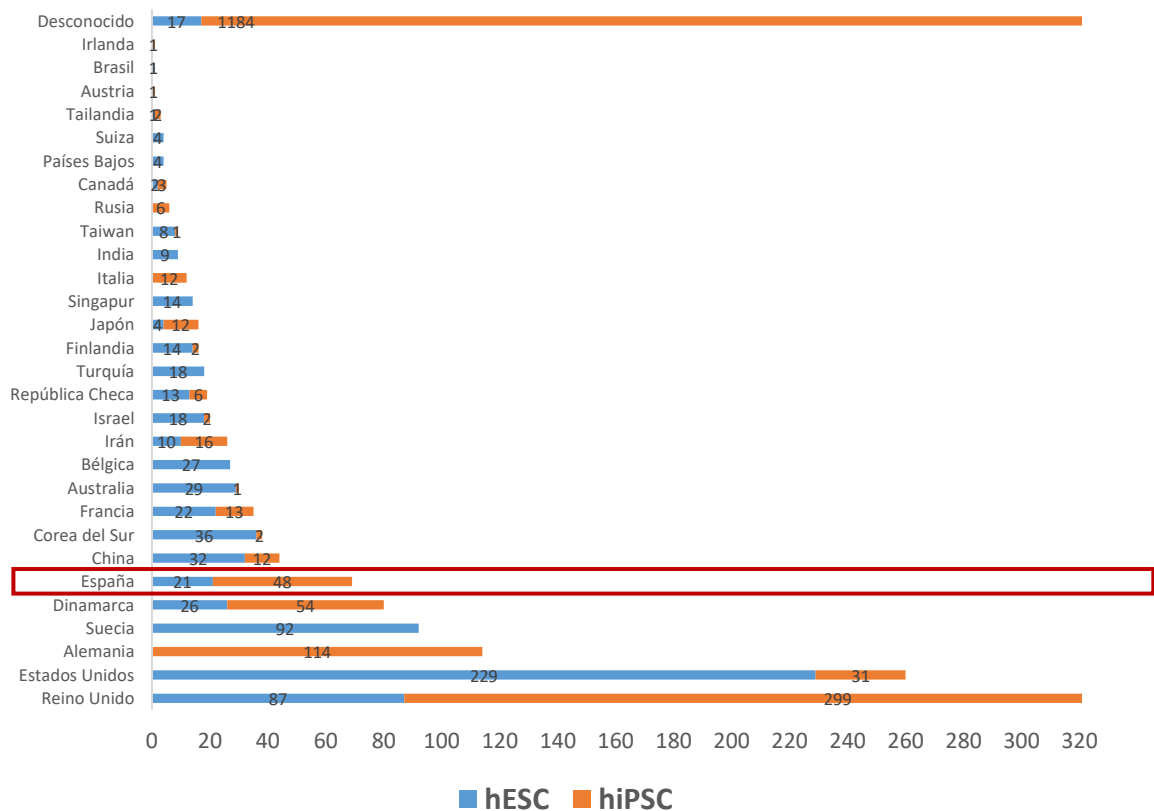


Figura 4: Número de líneas de células madre registradas en el “Human Pluripotent Stem Cell Registry” (hPSCreg) por país y por tipo. hESC: Human Embryonic Stem Cells; hiPSC: Human Induced Pluripotent Stem Cells. Elaboración propia a partir de: hPSCreg. Datos obtenidos a fecha 01/08/2018.

¹¹ Human Pluripotent Stem Cell Registry (hPSCreg). Disponible en: <http://hpscereg.eu/index.php>.



ESPAÑA LÍDER EN EL DESARROLLO DE ENSAYOS CLÍNICOS Y PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS

España ocupa un lugar pionero en la investigación en terapia celular, tanto a nivel preclínico como clínico. En este sentido cabe destacar el apoyo institucional realizado en los últimos años, por medio de vías de financiación a partir de convocatorias específicas para el establecimiento de ensayos clínicos. Un ejemplo de esta financiación es la otorgada por el ISCIII dentro de la convocatoria y ayudas de la Acción Estratégica de Salud para el desarrollo de proyectos de investigación clínica independiente en terapias avanzadas. En la última convocatoria de 2018 se ha otorgado una cuantía total máxima de 4.500.000 euros. La financiación va dirigida a proyectos de investigación multiinstitucionales (desarrollados como mínimo por dos grupos pertenecientes a distintas entidades ubicadas en dos comunidades autónomas diferentes) en el ámbito de la investigación clínica en terapias avanzadas (terapia celular, terapia génica e inmunoterapia tumoral no farmacológica) preferentemente en forma de ensayos clínicos en fase II y III y con una duración de 4 años. Destacar, en la última convocatoria de 2017, la concesión de los 5 proyectos para la realización de ensayos clínicos colaborativos solicitados por grupos de la Red TerCel.

Según el estudio publicado en 2012 por la Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular *Clinical Development of Advanced Therapy Medicinal Products in Europe: Evidence That Regulators Must Be Proactive*¹², en el periodo 2004-2010 España fue líder mundial en ensayos clínicos de terapias avanzadas, posicionándonos a la vanguardia de la investigación y comercialización de este tipo de terapias, tanto en número de agentes que actúan como promotores de ensayos clínicos, como en número de productos de terapias avanzadas en desarrollo clínico de diferentes tipologías (células dendríticas, productos de terapia génica, células madre hematopoyéticas, células madre mesenquimales y productos de ingeniería tisular).

Según el estudio, España fue el país más destacado en toda Europa en cuanto al número de medicamentos de terapias avanzadas en desarrollo clínico, con 49 en total. Entre ellos destacan los de células madre mesenquimales, los de células madre hematopoyéticas y los de células dendríticas. Los datos recogidos reflejan que España es con diferencia, el país con mayor número de productos en desarrollo con células madre mesenquimales, seguido de Reino Unido con 37 productos, Alemania con 36 y Estados Unidos con 21 (Figura 5).

¹² Clinical Development of Advanced Therapy Medicinal Products in Europe: Evidence That Regulators Must Be Proactive. *Molecular Therapy* (2012); 20 3, 479–482. American Society of Gene & Cell Therapy <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293601/>

FIGURA 5. Número de productos de terapia avanzada en desarrollo clínico por país y tipo (2004-2010)

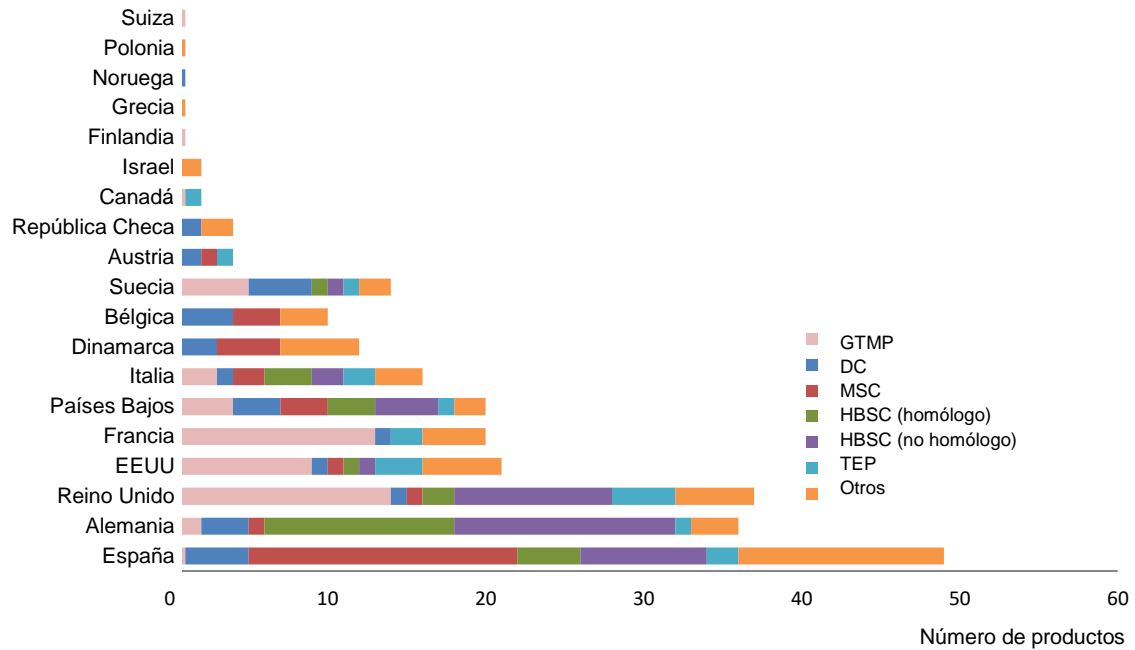


Figura 5: Número de Productos de Terapias Avanzadas por país y tipo. DC, células dendríticas; GTMP, productos de terapia génica; HBSC, células madre hematopoyéticas; MSC, células madre mesenquimales; TEPs, productos de ingeniería tisular. Adaptada de: Clinical Development of Advanced Therapy Medicinal Products in Europe: Evidence That Regulators Must Be Proactive. *Molecular Therapy* (2012); 20 3, 479–482. American Society of Gene & Cell Therapy¹².

El estudio evidencia además que España fue líder en número de promotores de ensayos clínicos de terapias avanzadas con un total de 29 organismos que apoyan esta investigación, entre los que destacan 15 instituciones académicas, 12 centros de mecenazgo y 2 empresas. España va seguida de Alemania, con 25, Reino Unido con 21 y Estados Unidos con 20 (Figura 6).

FIGURA 6. Número de promotores de ensayos clínicos por país (2004-2010)

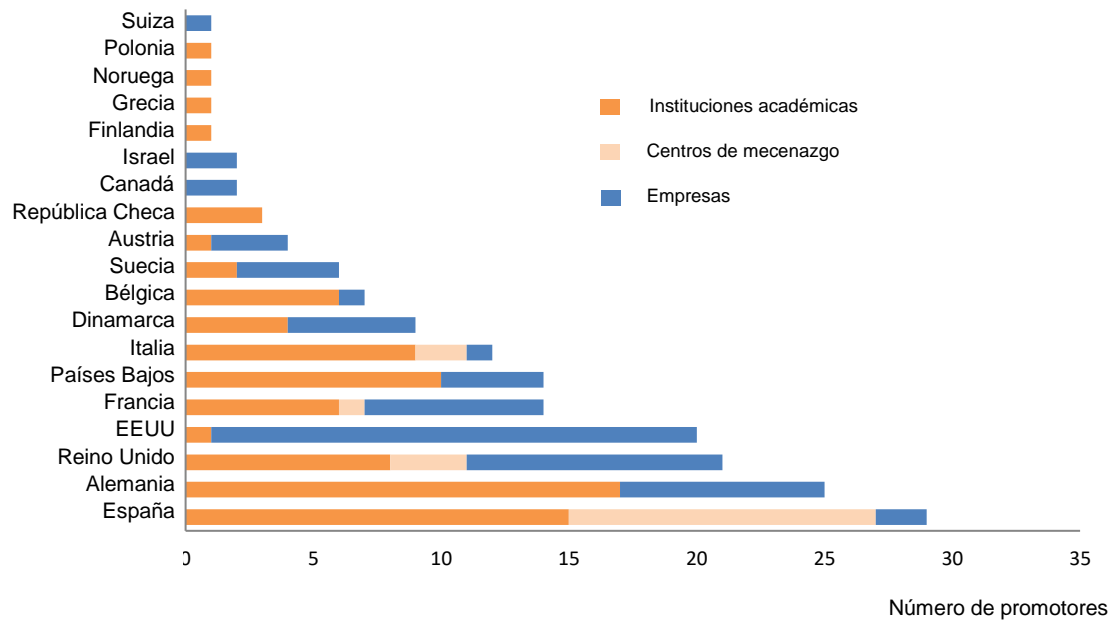


Figura 6: Número de promotores por país y tipo. Adaptada de: Clinical Development of Advanced Therapy Medicinal Products in Europe: Evidence That Regulators Must Be Proactive. *Molecular Therapy* (2012); 20 3, 479–482. American Society of Gene & Cell Therapy¹².

Los datos reflejan un claro liderazgo de España en el desarrollo terapias avanzadas concentrando el 20% los productos en ensayo clínico en Europa. Destaca especialmente la cifra de terapias celulares con células mesenquimales de médula ósea. La mitad de todos los desarrollos clínicos con estas células en Europa son iniciativas españolas¹³.

¹³ España, país europeo con más ensayos clínicos de productos de terapias avanzadas. Nota de prensa ASEBIO 31/05/2012. Disponible en: http://www.asebio.com/es/nota_de_prensa.cfm?iid=31052012asebio

Analizando el número de ensayos clínicos en el ámbito de la terapia celular en el período 2014-2018, y del total de los ensayos registrados a nivel internacional en las bases de datos analizadas¹⁴, aproximadamente un 21% se desarrolla en Europa (Figura 7).

FIGURA 7. Distribución mundial de ensayos clínicos en terapia celular (incluyendo trasplante de progenitores hematopoyéticos) (2011-2018)

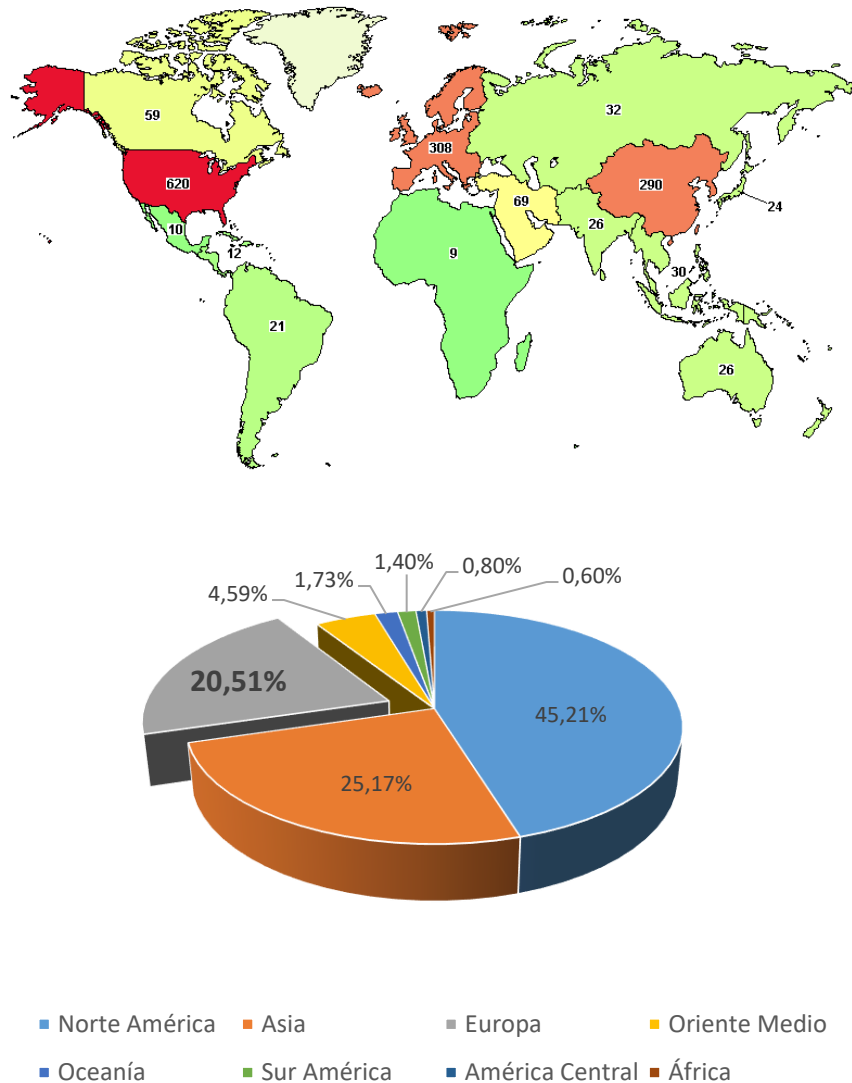


Figura 7: Número de ensayos clínicos en terapia celular (incluyendo trasplante de progenitores hematopoyéticos) desarrollados a nivel internacional. Elaboración propia a partir de: ClinicalTrials.gov (1.469 studies found for: "cell therapy" OR "stem cells" (Studies updated from 01/01/2011 to 01/01/2018)). Cada ensayo clínico está contabilizado en cada una de las localizaciones donde se está desarrollando.

¹⁴ ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

A nivel internacional, España se sitúa en cuarta posición con 68 ensayos desarrollados en el período de estudio, por detrás de Estados Unidos (620 ensayos), China (194 ensayos) y Francia (95 ensayos) (Figura 8).

FIGURA 8. Ranking de países que desarrollan ensayos clínicos en terapia celular (incluyendo trasplante de progenitores hematopoyéticos) (2014-2018)

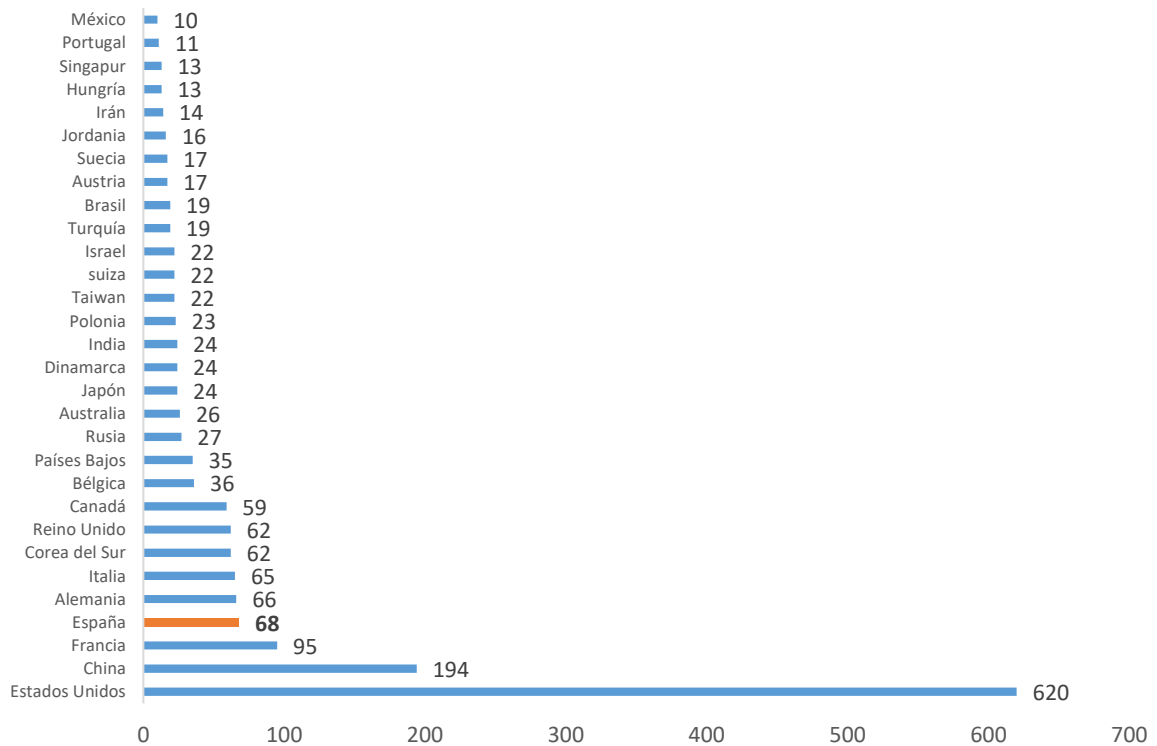


Figura 8: Ranking de los 30 primeros países por número de ensayos clínicos desarrollados en terapia celular (incluyendo trasplante de progenitores hematopoyéticos) a nivel internacional. Elaboración propia a partir de: ClinicalTrials.gov (1.469 studies found for: "cell therapy" OR "stem cells" (Studies updated from 01/01/2014 to 01/01/2018)). Cada ensayo clínico está contabilizado en cada una de las localizaciones donde se está desarrollando.

Considerando el número de ensayos clínicos desarrollados en países europeos, España, con 68 ensayos, se posiciona en Europa en la segunda posición por detrás de Francia (95 ensayos) (Figura 9).

FIGURA 9. Número de ensayos clínicos en terapia celular (incluyendo trasplante de progenitores hematopoyéticos) en Europa (2014-2018)

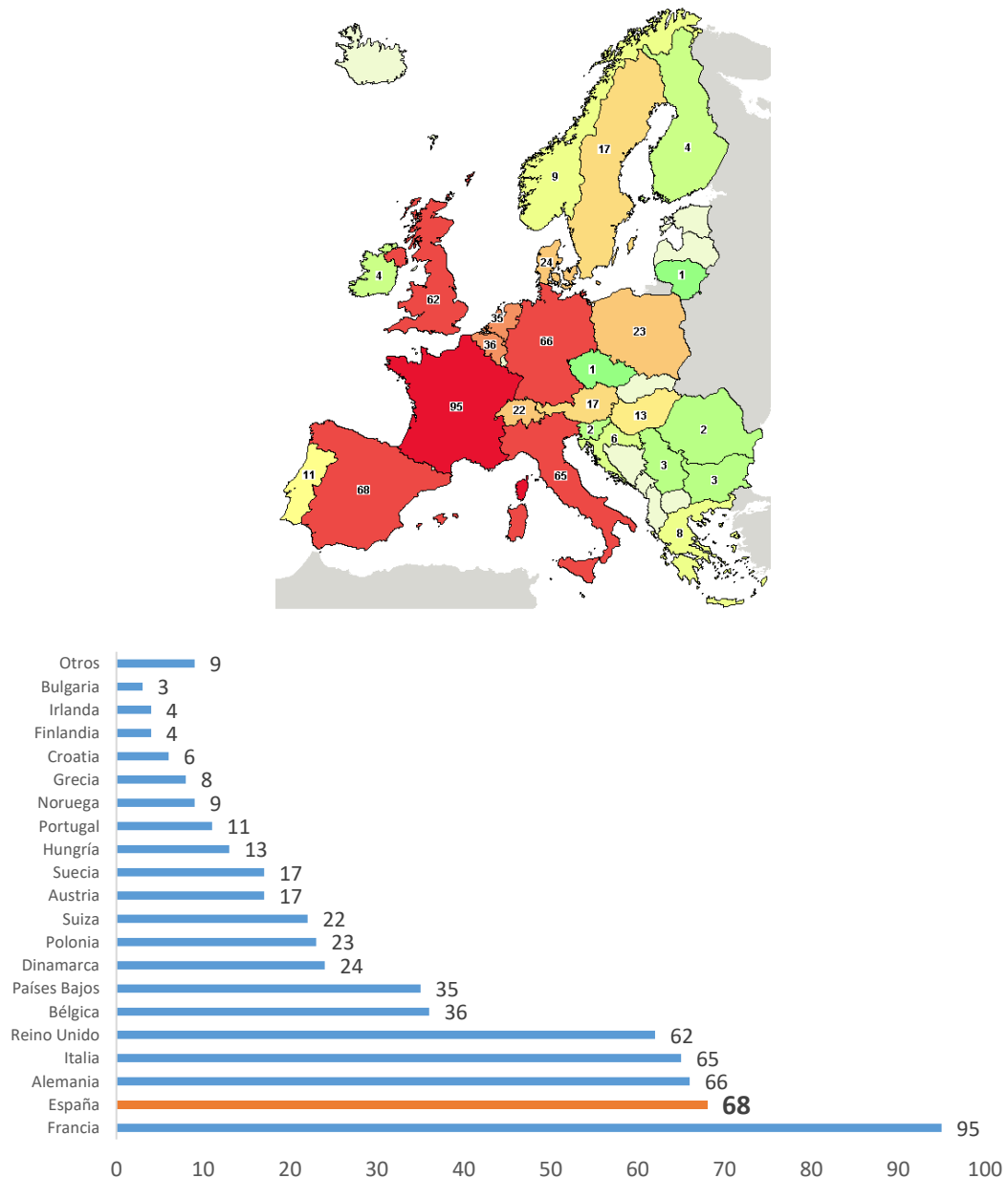


Figura 9: Número de ensayos clínicos en terapia celular (incluyendo trasplante de progenitores hematopoyéticos) desarrollados en Europa. Elaboración propia a partir de: ClinicalTrials.gov (308 studies in Europe found for: "cell therapy" OR "stem cells" (Studies updated from 01/01/2014 to 01/01/2018)). Cada ensayo clínico está contabilizado en cada una de las localizaciones donde se está desarrollando.



ESPAÑA EN UNA MODESTA POSICIÓN EN CUANTO A CREACIÓN DE EMPRESAS DE TERAPIA CELULAR

No existen datos sólidos actuales, aunque en 2012 se registraron alrededor de 50 empresas en Europa que desarrollaban terapias celulares. Es difícil dar una cifra actual exacta debido a que la industria asociada a este sector está en plena evolución. Uno de los registros más destacados de empresas que desarrollan terapia celular forma parte del proyecto de medicina regenerativa de la Comisión Europea, REMEDIE, que se desarrolló en el período 2008-2011¹⁵.

Casi todas las empresas identificadas en el registro de REMEDIE son pequeñas (con menos de 50 empleados) y la mayoría han sido fundadas en los últimos 12 años. Las empresas de terapia celular registradas no están distribuidas de manera uniforme en toda Europa concentrándose la mayoría de ellas en Alemania, Francia y Reino Unido. Estos países tienen infraestructuras e instalaciones destacadas para la investigación biomédica y la comercialización y por lo tanto no es sorprendente que también se hayan convertido en centros de actividad destacados en el ámbito de la terapia celular dentro de Europa. Otros países, como España y Suiza han hecho inversiones importantes en la medicina regenerativa y pueden ser considerados países emergentes en el campo de la terapia celular europea. España se sitúa, según el registro de empresas de REMEDIE, en el cuarto país europeo en número de empresas que desarrollan terapias celulares (por detrás de Alemania, Francia y Reino Unido). Europa oriental y meridional presentan los niveles más bajos de actividad comercial en esta área¹⁶.



REGULACIÓN EN ESPAÑA QUE FAVORECE EL DESARROLLO DE INVESTIGACIÓN EN TERAPIAS CELULARES

La Ley 30/1979, de 27 de octubre, de extracción y trasplante de órganos¹⁷ establece el marco legislativo por el que se regula la realización de implantes experimentales de órganos, tejidos y células de origen humano. El Real Decreto 2070/1999 de 30 de diciembre¹⁸, que desarrolla la ley

¹⁵ Remedie Project. Disponible en: <https://www.eucellex.eu/eucellex-task-force/name/remedie-project/>

¹⁶ Commercial cell therapies in Europe – a brief introduction. Disponible en: <https://www.eurostemcell.org/commercial-cell-therapies-europe-brief-introduction>

¹⁷ Ley 30/1979, de 27 de octubre, de extracción y trasplante de órganos. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/1979/11/06/pdfs/A25742-25743.pdf>

¹⁸ Real Decreto 2070/1999, de 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2000/01/04/pdfs/A00179-00190.pdf>

anterior y el Real Decreto Ley 9/2014, de 4 de julio,¹⁹ sobre uso de tejidos y células en humanos para su aplicación clínica, sea o no experimental, establecen los reglamentos que desarrollan la Ley.

En los últimos años ha cobrado enorme relevancia la obtención, utilización, almacenaje y cesión de muestras biológicas con fines de diagnóstico y de investigación, siendo cada vez más frecuente la investigación con gametos, embriones o células madre embrionarias que se hace imprescindible en el ámbito de la terapia celular y la medicina regenerativa. Sin embargo, estos avances científicos y los procedimientos y herramientas utilizadas generan importantes incertidumbres éticas y jurídicas que deben ser convenientemente reguladas.

La Ley 14/2007, de 3 de julio de Investigación Biomédica establece el marco regulatorio fijando normas en ámbitos que no habían estado regulados hasta la fecha, tales como análisis genéticos, investigación con muestras biológicas, en particular de naturaleza embrionaria o los biobancos²⁰.

Entre otras disposiciones la Ley establece el marco regulatorio por el que se autoriza la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales humanas con fines terapéuticos o de investigación, incluida la activación de ovocitos mediante transferencia nuclear, o clonación terapéutica, y otras técnicas de reprogramación celular para la obtención de células troncales, que no comporten la creación de un preembrión o de un embrión en los términos definidos en la Ley. Además, se determina la composición y funciones de una Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, encargada de informar sobre las investigaciones que se enumeran en la Ley relativas a tejidos y células troncales u otras funcionalmente semejantes o a procedimientos y técnicas de obtención de los mismos, incluidas las líneas celulares troncales embrionarias provenientes de terceros países. En el ámbito de la investigación con células y tejidos de origen embrionario humano, la Ley establece la regulación del Banco Nacional de Líneas Celulares, reconocido como una estructura en forma de red, con un nodo central, y la adscripción al Instituto de Salud Carlos III.

En Europa, en el Reglamento CE número 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada²¹ se otorga libertad a los

¹⁹ Real Decreto Ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2014/BOE-A-2014-7065-consolidado.pdf>

²⁰ Ley 14/2007, de 3 de julio de Investigación Biomédica. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/Ley_Investigacion_Biomedica.pdf

²¹ Reglamento CE 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=EN>

estados miembros para la elaboración de legislaciones propias que permitan o restrinjan el uso de células madre embrionarias humanas, así como la comercialización de fármacos y productos derivados de las mismas. De esta forma nos encontramos con ciertas diferencias legislativas en los distintos países de Europa. En base a la regulación de la investigación con células madre embrionarias, España se sitúa entre los países con un modelo regulatorio facilitador, al contrario que otros países de la Unión Europea que poseen modelos regulatorios rígidos y restrictivos o modelos intermedios frente a la investigación con células madre embrionarias. La regulación española (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica mencionada anteriormente y Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida) permite la investigación con células madre embrionarias y la obtención de líneas celulares a partir de células madre embrionarias sobrantes de tratamientos de fecundación in vitro y de transferencia nuclear somática al igual que países como Reino Unido, Suecia, Portugal, Bélgica, Finlandia y República Checa. Esto supone que España cuenta con ciertas facilidades a nivel regulatorio para el desarrollo de investigación con células madre embrionarias en relación a otros países de la Unión Europea (Figura 10)²².

FIGURA 10. Nivel de permisividad en investigación con células madre embrionarias en Europa

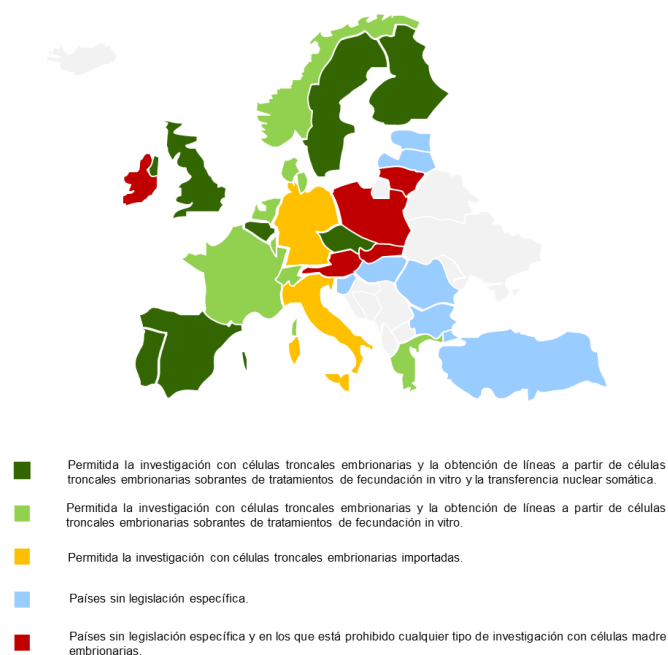


Figura 10: Tipo de política de investigación con células madre embrionarias en Europa. Adaptada de: Medicina Regenerativa y Terapia Celular. Informe de Vigilancia Tecnológica. Genoma España, 2008²².

²² Medicina Regenerativa y Terapia Celular. Informe de Vigilancia Tecnológica. Genoma España, 2008. Disponible en: https://icono.fecyt.es/sites/default/files/filepublicaciones/2008-medicina_regenerativa_y_terapia_celular-pub_78_d.pdf



ESTRATEGIAS O INICIATIVAS DE FOMENTO DE LAS TERAPIAS AVANZADAS EN ESPAÑA

Las estrategias de investigación e innovación nacionales y regionales para la especialización inteligente (estrategias de RIS3) consisten en agendas integradas de transformación económica territorial que se ocupan de ámbitos clave para impulsar la sostenibilidad y competitividad de una región. Algunas de estas estrategias incluyen iniciativas específicas en el ámbito de las terapias avanzadas, considerándolas como puntos prioritarios de actuación. A continuación, se recogen de forma no exhaustiva algunos ejemplos de iniciativas regionales en el marco de la RIS3:

<i>Estrategia Regional</i>	<i>Principales iniciativas en Terapia Celular</i>
Estrategia de innovación de Andalucía	<ul style="list-style-type: none"> En la Estrategia de Andalucía se definió la Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas (IATA) que tiene como objetivo el desarrollo de nuevas terapias, en las que se incluyen, Terapia Celular y Medicina Regenerativa, incluida como línea dentro de la Prioridad de Especialización denominada "Salud y Bienestar". Con esta línea se pretende impulsar la transferencia de resultados de las actividades de I+D en los ámbitos: Terapia Celular y Medicina Regenerativa; Genética Clínica y Medicina Genómica, Nanotecnología, etc.
Estrategia Aragonesa de Investigación para una especialización inteligente	<ul style="list-style-type: none"> La Estrategia Aragonesa ha definido entre sus Tecnologías facilitadoras esenciales al ámbito de la Nanotecnología. Dentro de ella se encuentra la línea Materiales inteligentes para liberación controlada de fármacos y terapias avanzadas, incluyendo hipertermia.
Estrategia de Investigación e Innovación para la Especialización Inteligente de Cantabria	<ul style="list-style-type: none"> La Iniciativa en Investigación en Biomedicina de la Estrategia de Cantabria destaca las áreas de Trasplante de órganos y tejidos y Nuevas Terapias y el área de Cáncer, que aglutinan grupos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla orientados en temas de terapias avanzadas: Neoplasias Hematológicas y Trasplante de Progenitores; Hematopoyéticos, el grupo de Ciclo Celular; Determinación de Células Madre y Cáncer.
Estrategia Regional de Investigación e Innovación para una Especialización Inteligente RIS3 de Castilla y León	<ul style="list-style-type: none"> En Castilla y León el ámbito de especialización en Salud y Calidad de Vida orientado a la generación de productos farmacéuticos y la prestación de servicios socio-sanitarios, contempla la terapia celular y la ingeniería tisular como parte de las tecnologías necesarias para el desarrollo de dicha actividad. Uno de los ámbitos de actuación prioritarios para la región es la investigación biomédica en problemas prioritarios mediante el empleo de nuevas soluciones terapéuticas entre las que se engloban la terapia celular y la medicina regenerativa.
Estrategia de especialización inteligente para la Investigación e Innovación en la Comunidad Valenciana	<ul style="list-style-type: none"> Dentro de los ejes de actuación de la Estrategia de la Comunidad Valenciana se plantea "El tratamiento y rehabilitación de los pacientes mediante el desarrollo de productos médicos innovadores y servicios sanitarios". Dentro de los productos médicos innovadores se encuentra la Terapia Génica y Celular, tal y como describe su objetivo específico: "desarrollar investigación en nuevas tecnologías de fabricación, biomateriales, TIC, medicina regenerativa y terapias personalizadas y avanzadas para el tratamiento de las enfermedades de forma eficiente".
Estrategia Regional de Investigación y de Innovación para una Especialización Inteligente de Madrid	<ul style="list-style-type: none"> La Estrategia RIS3 de la Comunidad de Madrid considera dentro del área de Salud, Biotecnología, Agua y Agroalimentación la línea de "Farmacología, química médica y terapias avanzadas", contemplando una serie de subsectores tecnológicos que contemplan a las Terapias Avanzadas: <ul style="list-style-type: none"> I+D en estrategias terapéuticas no farmacológicas, como: terapia génica, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y terapia celular, entre otros. Desarrollo y mejora de tecnologías para terapia celular e ingeniería de tejidos. Células madre y células somáticas para terapia celular.
RIS3 CAT ADVANCE (CAT) Avanzando en el Desarrollo de las Terapias Avanzadas en Cataluña	<ul style="list-style-type: none"> ADVANCE (CAT) es parte de la comunidad NEXTHEALTH coordinada por Biocat en el marco de la RIS3CAT. Esta iniciativa, coordinada por la Universidad de Barcelona y Ferrer Internacional S.A., aúna los esfuerzos y la experiencia de 18 instituciones catalanas, tanto públicas como privadas, para acelerar la transferencia de las terapias avanzadas de idea a producto. El consorcio pretende consolidar y coordinar los recursos científicos y tecnológicos para apoyar todos los proyectos de terapia celular, terapia génica e ingeniería de tejidos y acelerar así la transferencia a la clínica y/o la explotación por parte de la industria, convirtiéndose así en un acelerador de referencia para centros de investigación, hospitales y compañías de biotecnología para terapias avanzadas.

Elaboración propia. Listado no exhaustivo en base a información publicada de las estrategias regionales de especialización inteligente.



ESPAÑA COMO MODELO DE TRASPLANTE Y DONACIÓN DE MÉDULA ÓSEA

Desde 1989 existe en España un organismo técnico dependiente del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, la Organización Nacional de Trasplantes, que coordina la donación y realización de trasplantes de órganos y tejidos, incluyendo entre ellos el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). Gracias a su labor, España es actualmente uno de los países europeos con un mejor sistema nacional de trasplantes, tanto cuantitativa como cualitativamente. El modelo español se convierte así en un referente internacional y lidera a nivel mundial la donación de órgano sólido por millón de habitantes.

En 1991, la Fundación Internacional José Carreras creó una organización de donantes españoles denominada Registro Español de Donantes de Médula Ósea (REDMO), que recoge la necesidad de donantes de nuestro propio entorno y constituye una respuesta a la internacionalización de los registros europeos y norteamericanos ya existentes.



CAPTACIÓN COMPETITIVA DE FONDOS EUROPEOS EN EL ÁMBITO DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

España ocupa la cuarta posición en el ranking de países por subvención captada para desarrollar actividades de I+D+I en el marco del programa europeo H2020, con un retorno del 10% UE-28, por detrás de Alemania, Reino Unido y Francia²³. Estos resultados superan tanto los alcanzados en el conjunto del VII Programa Marco (8,3% UE-28), y los ambiciosos objetivos marcados para el conjunto de H2020. Por áreas temáticas los mejores resultados se han obtenido en “Innovación en las PYME (PYM)”, donde España alcanza la primera posición por retorno con el 18,3% UE-28 y alcanza un segundo puesto en “Nanotecnologías, materiales avanzados, biotecnología y fabricación y transformación avanzadas (NMBP)” con el 14,5% UE-28.

A pesar de este escenario general, y considerando la participación de nuestro país en proyectos de convocatorias específicas en medicina regenerativa y terapias avanzadas, España queda relegada a una sexta posición (Figura 11). Aunque nuestro país se posicione dentro de los diez primeros países europeos que participan en estos ámbitos, no logra igualar el nivel alcanzado en los ámbitos mencionados anteriormente. La dificultad administrativa y de gestión para

²³ Resultados provisionales de la participación española en Horizonte 2020 (2014-2017). Publicado el 21 de mayo de 2018. Disponible en: <http://www.cdti.es/index.asp?MP=9&MS=31&MN=2&TR=A&IDR=7&xlor=RSS-4&id=1354>

acceder a los fondos europeos es uno de los aspectos en los que existen ámbitos de mejora para optar a financiación por esta vía por parte de los grupos de investigación españoles.

FIGURA 11. Participación en proyectos H2020 en convocatorias de medicina regenerativa y terapias avanzadas

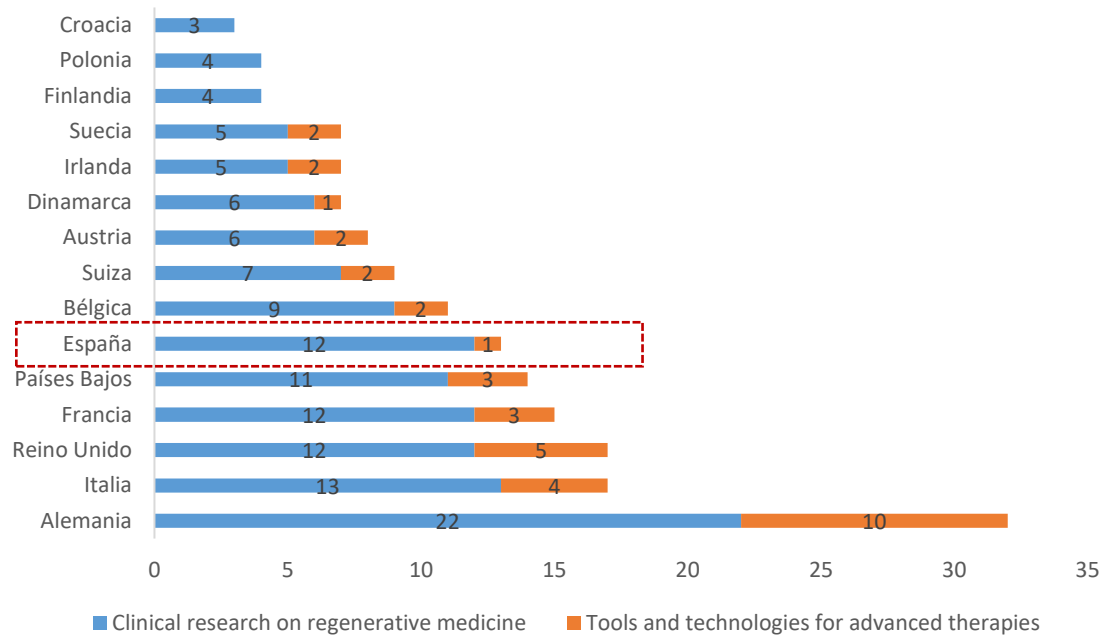


Figura 11: Ranking de los 10 primeros países en participación en proyectos de H2020 de los programas de trabajo 2014-2015 y 2016-2017 en *Health, demographic change and wellbeing* en las convocatorias específicas PHC 15-2014, PHC 15-2015 y SC1-PM-11-2016-2017 (*Clinical Research on Regenerative Medicine*) y PHC 16-2015 (*Tools and Technologies for Advanced Therapies*) Fuente: Elaboración propia a partir de datos de CORDIS (Servicio de Información Comunitario sobre Investigación y Desarrollo de la Comisión Europea: http://cordis.europa.eu/search/advanced_es). Búsqueda realizada el 07/08/2018.

CASO DE ÉXITO: ALOFISEL® / Cx601 (DARVADSTROCEL)

Uno de los principales casos de éxito de la terapia celular en España lo constituye el producto Cx601 (darvadstrocel), comercializado por Takeda bajo la denominación Alofisel®, desarrollado gracias a una colaboración público-privada entre investigadores médicos de la Universidad Autónoma de Madrid y el Hospital Universitario La Paz, pertenecientes a la red TerCel y la empresa hispano-belga TiGenix. Cx601 es una suspensión de células madre alogénicas expandidas derivadas del tejido adiposo (eASC) para el tratamiento de fístulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn. Tras los resultados positivos obtenidos en la Fase III de su ensayo ADMIRE-CD, TiGenix remitió a principios de 2016 una solicitud de comercialización centralizada a la Agencia Europea del Medicamento (EMA), que recibió aprobación para su comercialización en marzo de 2018. El modelo de colaboración adoptado entre la Universidad Autónoma de Madrid, el Hospital Universitario La Paz, los grupos de investigación de la Red TerCel y TiGenix, ha sido clave para el éxito del desarrollo de este producto.

El desarrollo de este producto y su autorización de comercialización por parte de la EMA supone un hito importante, siendo el primer tratamiento en el mundo que ha podido demostrar en un ensayo clínico de fase III resultados estadísticamente positivos para el tratamiento de fístulas perianales en la enfermedad de Crohn. Supone también un hito remarcable en el ámbito de las terapias avanzadas, ya que se trata del décimo producto aprobado en Europa bajo esta clasificación, y el primero en utilizar células madre de origen alogénico²⁴.

Cx601 (darvadstrocel) supone igualmente un hito remarcable para la biotecnología española, siendo un producto originado y desarrollado por completo en España, fruto del trabajo de un grupo de investigadores de la red TerCel y gracias a un modelo de colaboración entre agentes públicos y privados. Las células madre mesenquimales estromales utilizadas en el ensayo están fabricadas en España, y la producción de las células que serán utilizadas para la comercialización del producto serán igualmente fabricadas en España, al menos durante las primeras etapas de la comercialización. Como afirma el Dr. Damián García-Olmo, jefe del Departamento de Cirugía del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y líder del grupo de investigación incluido en la Red de Terapia Celular TerCel que originó y desarrolló el producto: *“este resultado se ha conseguido gracias al desarrollo empresarial que ha habido detrás de una idea científica. Todo*

²⁴ TiGenix y Takeda anuncian la autorización de Alofisel® (darvadstrocel) para tratar fístulas perianales complejas en la enfermedad de Crohn en Europa. Nota de prensa disponible en: <http://tigenix.com/wp-content/uploads/2018/03/20180323-TiGenix-Takeda-EC-approval-PR-ES-FINAL-clean.pdf>

*el desarrollo ha sido español, marca España. TiGenix tiene la planta de producción en Tres Cantos, donde produce el nuevo fármaco*²⁵.

La investigación de Cx601 (darvadstrocel) comenzó en el año 2002 en el grupo de investigación de terapia celular del Hospital Universitario La Paz de Madrid, liderado por el Dr. García-Olmo e integrado en la Red TerCel. En 2004, y con el objetivo de desarrollar comercialmente el producto, Genetrix, primera biotecnológica acreditada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para desarrollar fármacos que contuviesen células, funda con TerCel la empresa Cellerix, quien promovió los primeros ensayos clínicos del producto. Posteriormente, en el año 2011, la biotecnológica belga TiGenix absorbió a la española Cellerix, dando lugar a la empresa líder europea en terapia celular. Tras la absorción, TiGenix, que mantuvo su sede en Bélgica y la mayoría de sus actividades de I+D y la planta de producción en Madrid, continuó con el desarrollo clínico de Cx601 (darvadstrocel). En 2009, la Comisión Europea designó a Cx601 (darvadstrocel) como medicamento huérfano para las fístulas perianales, reconociendo el carácter debilitante de la enfermedad y la falta de opciones para su tratamiento.

En el ensayo clínico en Fase II, Cx601 (darvadstrocel) mostró una eficacia a las 24 semanas en el 56% de los tractos fistulosos tratados, lo cual es más de dos veces mayor que el tratamiento estándar (inhibidores de TNF). Además, el 69,2% de los pacientes mostraron una reducción en el número de tractos drenados inicialmente. El ensayo también confirmó la seguridad del uso de células madre alogénicas para el tratamiento de la fístula perianal. Basándose en estos resultados, TiGenix buscó el asesoramiento científico de la EMA para el futuro desarrollo de Cx601 (darvadstrocel). Basándose en los datos aportados, la EMA, declaró que consideraba suficientes el conjunto de datos preclínicos presentados para la presentación de una solicitud de autorización de comercialización, y que la propuesta de un único estudio en Fase III podría ser suficiente para dar apoyo a esta autorización en términos de eficacia.

TiGenix inició entonces un estudio en Fase III (ADMIRE-CD) randomizado, doble ciego, controlado con placebo en Europa e Israel diseñado para cumplir con los requisitos establecidos por la EMA. Para financiar este estudio, TiGenix a través de su filial Cellerix SAU, obtuvo un préstamo bonificado de 4,95 millones de euros desde "Madrid Network".

²⁵ Nota de Prensa de "El mundo"
www.elmundo.es/salud/2016/07/29/579b870d468aebc42b8b4613.html

En agosto de 2015, TiGenix presentó los primeros resultados, que alcanzaron el objetivo primario. Una única administración de Cx601 (darvadstrocel) logró una superioridad estadísticamente significativa ($p < 0,025$), con un 49,5% de remisión combinada a la semana 24 en comparación con el 34,3% obtenido en el grupo de placebo en pacientes que no lograron una respuesta adecuada con terapias anteriores, incluyendo anti-TNFs. Los resultados confirmaron el perfil favorable de seguridad y tolerabilidad de Cx601 (darvadstrocel)²⁶. El ensayo ADMIRE-CD contó con un análisis de seguimiento en la semana 52 posterior al tratamiento, cuyos resultados se han publicado en marzo de 2016. Dichos resultados confirman y mejoran los obtenidos en la semana 24, con una tasa de remisión combinada de 54,2% en comparación con el 37,1% del grupo placebo. Los resultados muestran igualmente una alta tasa de remisión sostenida: el 75% de los pacientes tratados que habían alcanzado la remisión combinada en la semana 24 seguían en remisión en la semana 52, comparado con solo el 55,9% en el grupo placebo.

“Un 60% de los pacientes responde al tratamiento y el 50% logra la curación completa”, asegura Julià Panés, investigador principal de este ensayo clínico, jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínic de Barcelona y del equipo Enfermedad Inflamatoria Intestinal del IDIBAPS.

Bajo esta investigación han surgido dos patentes de TiGenix con la Universidad Autónoma de Madrid y los grupos de investigación de la Red TerCel, la primera “Identificación y aislamiento de células multipotentes a partir de tejido mesenquimal no osteocondral” y la segunda “Uso de poblaciones de células madre estromales derivadas de tejido adiposo en el tratamiento de la fístula”. En marzo de 2016 TiGenix anunció que había presentado la solicitud de comercialización centralizada ante la Agencia Europea de Medicamentos, que ha recibido la aprobación de comercialización en marzo de 2018 bajo el nombre comercial de Alofisel®. Takeda es el titular de la comercialización y se encargará de todas las actividades jurídicas y la comercialización fuera de Estados Unidos de Alofisel®. TiGenix, por su parte, conservará los derechos de desarrollo del fármaco para otras indicaciones.

²⁶ The Lancet, vol 388 September 24, 2016, “Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn’s disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial”. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27477896>

LA RED TERCEL



LA RED TERCEL Y LA TERAPIA CELULAR EN ESPAÑA

La Red de Terapia Celular (TerCel) es un proyecto colaborativo impulsado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), creada en 2003 con el objetivo de impulsar la investigación en Terapia Celular a través de la colaboración de grupos clínicos y de ciencia básica, para desarrollar proyectos de investigación traslacional multidisciplinares, enfocados a tres líneas de interés en salud pública: enfermedades cardiovasculares (CardioCel), enfermedades neurodegenerativas (NeuroCel), y enfermedades inflamatorias, inmunológicas y metabólicas OshiCel (anteriormente OSHIMeta).

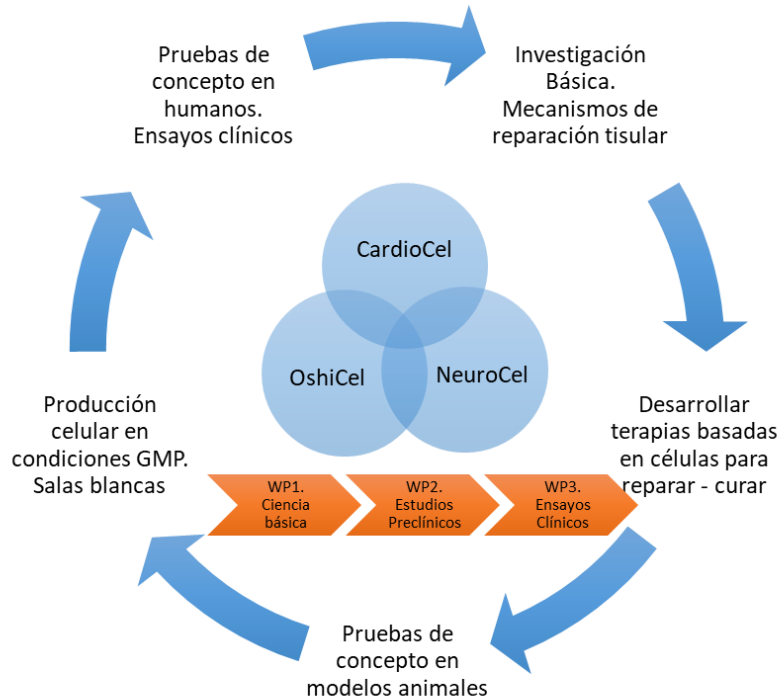
Desde la Red, y en función de las líneas estratégicas de investigación propuestas, se apuesta por el desarrollo de proyectos de investigación de excelencia que permitan impulsar la investigación en Terapia Celular y trasladar los avances científicos en este ámbito al Sistema Nacional de Salud (SNS), mejorando el conocimiento sobre células madre y su papel en la reparación de tejidos. Además, su carácter colaborativo se materializa gracias a la formalización de convenios entre TerCel y agentes clave como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Sociedad Española de Terapia Génica y Celular (SETGyC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), así como otras entidades con las que colabora en diversas iniciativas (por ejemplo, la Federación Española de Fútbol, etc.).

La Red, junto con todos los agentes esenciales en el área, ha sumado esfuerzos para que España sea referente en Terapia Celular, mediante el desarrollo de una investigación excelente, ampliando el conocimiento de los mecanismos acción de las células madre y de la seguridad de la célula como un medicamento vivo para el tratamiento de diferentes enfermedades sin tratamiento eficaz actual. Todo esto a pesar del limitado escenario actual en cuanto a la captación de financiación pública y privada enfocada a consolidar la Terapia Celular como alternativa terapéutica. Además, TerCel, gracias a su carácter de red dinámica e integradora, desarrolla un gran esfuerzo en la formación de los jóvenes investigadores enfocados a esta línea del conocimiento, así como en la información a los ciudadanos para promocionar los ensayos clínicos, e informar del uso fraudulento de los tratamientos con células no basados en evidencia científica.



ESTRATEGIA CIENTÍFICA

La estrategia científica de la Red TerCel está orientada al desarrollo de investigación básica, preclínica y ensayos clínicos en cada una de las líneas o programas de investigación que la conforman.



A continuación, y en línea con esta estrategia, se enumeran los seis objetivos estratégicos definidos por la Red TerCel:

1

Aumento del conocimiento de los mecanismos implicados en las funciones reparadoras / regenerativas de las células madre, y del papel de las células de su entorno o nicho.



2

Desarrollo de mejoras funcionales de las células madre con nuevas tecnologías de ingeniería celular y genética.



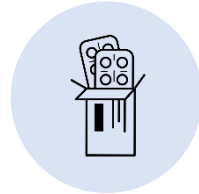
- 3** Desarrollo de modelos experimentales celulares y animales de enfermedad, en los que generar "pruebas de concepto" de la seguridad y eficacia de las terapias celulares mejoradas.



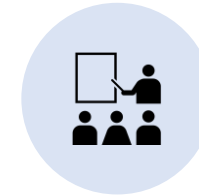
- 4** Diseño de protocolos de obtención, manipulación, expansión y almacenamiento de células a escala clínica en condiciones GMP.



- 5** Generación de ensayos clínicos en humanos para trasladar las terapias celulares a la clínica y al beneficio de los pacientes.



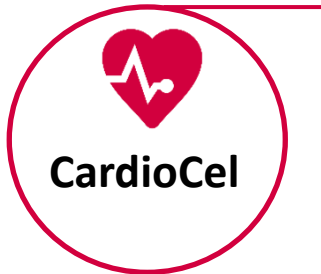
- 6** Programa de formación, movilidad y diseminación a la sociedad.



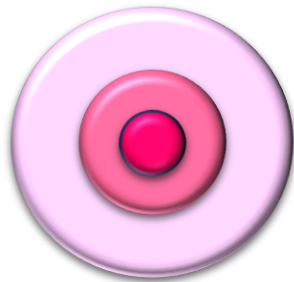


PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN

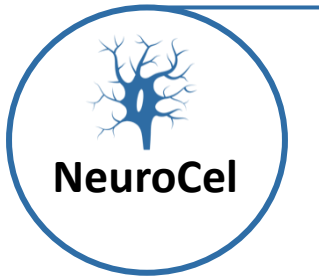
Los grupos de la Red TerCel orientan sus actividades de investigación en tres programas de investigación enfocados a tres tipos de enfermedades: cardiovasculares (CardioCel), neurológicas (NeuroCel) y osteo-articulares, inmuno-hematológicas y metabólicas (OshiCel). Cada línea o programa cuenta con un conjunto de paquetes de trabajo coordinadas por un responsable. Todos los programas tienen en común las líneas estratégicas que se han citado en el apartado previo.



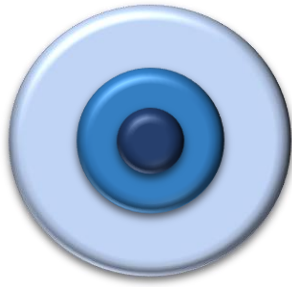
El programa de investigación CardioCel está orientada a la investigación en enfermedades cardiovasculares, con el fin de desarrollar terapias para el tratamiento de pacientes con dichas enfermedades y establecer prueba de concepto para ensayos clínicos. Los objetivos específicos de este programa son:



1. Contribuir a una comprensión más profunda de la homeostasis cardiovascular y la enfermedad.
2. Identificar nuevos mecanismos implicados en la regeneración y reparación de tejidos.
3. Evaluar y poner en práctica la terapia de formas nuevas, a nivel preclínico y clínico, en base a estas observaciones.



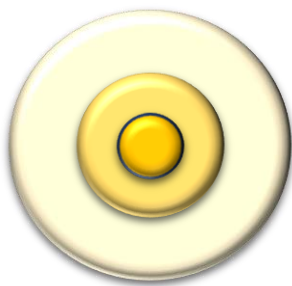
Las actividades del programa de investigación NeuroCel están orientadas en la terapia celular para enfermedades neurodegenerativas, con el propósito de explorar las capacidades neuroprotectoras y neurorestauradoras de las células para identificar y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos. Para ello cuenta con los siguientes objetivos específicos:



1. Comprender los mecanismos de neuroprotección y estímulo neurogénico reproduciendo los endofenotipos celulares de las enfermedades neurodegenerativas.
2. Desarrollar experimentos de sustitución celular, neuroprotección y estímulo neurogénico en modelos animales.
3. Desarrollar pruebas de concepto para llegar a los ensayos clínicos para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.



El programa de investigación OshiCel está centrado en las enfermedades osteoarticulares, inmuno-hematológicas y metabólicas. Su objetivo es generar conocimiento y producir células madre para el tratamiento de enfermedades de base inflamatoria, inmunológica, metabólicas y degenerativas. Este programa se estructura en cuatro objetivos específicos:



1. Identificación de uno o dos tipos de células terapéuticas.
2. Caracterización y mejora de sus propiedades funcionales por medio de la modificación biológica de las células y los enfoques de ingeniería de tejidos.
3. Ampliación a escala clínica de los productos de terapia celular bajo condiciones GMP.
4. Desarrollo de pruebas de concepto, ensayos preclínicos y finalmente de ensayos clínicos para el tratamiento de los pacientes con las enfermedades antes mencionadas.



RECURSOS Y ACTIVIDADES



• FINANCIACIÓN: RECURSOS PROPIOS DE LA RED Y RECURSOS GENERADOS

TerCel ha recibido financiación procedente de convocatorias específicas del ISCIII correspondiente a los años 2006, 2012 y 2016 y su prórroga de 2017:

CONVOCATORIA 2006 2.629.181,66€	CONVOCATORIA 2012 2013-2014 2014-2015 2.629.181,66€ 1.831.819,20€
CONVOCATORIA 2016 1.273.999,10€	PRÓRROGA EN 2017 1.273.999,10€



• RECURSOS HUMANOS

Al final de la **convocatoria de 2012, prorrogada a 2017**, TerCel estaba conformada por 444 investigadores que formaban parte de los 33 grupos pertenecientes a la Red en ese momento. Contaba además con 48 investigadores contratados, con lo que la Red estaba conformada por un total de 492 investigadores.

<i>Personal total de los grupos en 2012</i>	<i>Personal contratado en 2012</i>
 444 investigadores de la Red 33 Investigadores principales	 48 investigadores contratados 20 Doctores 18 Licenciados 1 Diplomado 9 Técnicos

NOTA: Datos convocatoria 2012 en diciembre de 2017

Al inicio de la **convocatoria de 2016**, y considerando datos a diciembre de 2017, TerCel está conformada por 351 investigadores que forman parte de los 32 grupos pertenecientes a la Red. Además, cuenta con 31 investigadores contratados. Así, la Red TerCel está conformada por un total de 382 investigadores.

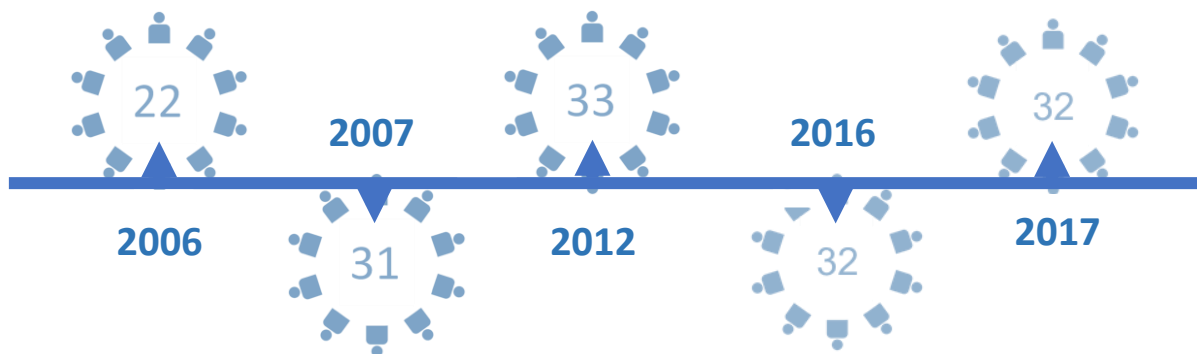
<i>Personal total de los grupos en 2017</i>	<i>Personal contratado en 2017</i>
 351 investigadores de la Red 32 Investigadores principales	 31 investigadores contratados 11 Doctores 12 Licenciados 8 Técnicos

NOTA: Datos convocatoria 2016 a diciembre de 2017

• GRUPOS DE INVESTIGACIÓN

Desde la convocatoria de 2006 el número de grupos de investigación de la Red TerCel ha ido incrementando y variando de forma dinámica desde un número inicial de 22 grupos. En solo un año el número aumentó a 31 grupos gracias a la incorporación de 9 grupos en 2007. En la convocatoria de 2012, la Red aumentó a 33 grupos y actualmente, según datos de la convocatoria de 2016, a diciembre de 2017, **la Red cuenta con 32 grupos** formados por 385 investigadores pertenecientes a 8 comunidades autónomas y que desarrollan su investigación en alguno de los programas de investigación descritos anteriormente.

EVOLUCIÓN DE LOS GRUPOS DE INVESTIGACIÓN



CardioCel

10 grupos

Felipe Prósper
 Miguel Torres
 Lina Badimón
 Francisco Fernández-Avilés
 Pilar Sepúlveda
 Antonio Bayés
 José L. de la Pompa
 Nuria Montserrat
 José M. Pérez Pomares
 Antonio Bernad

NeuroCel

11 grupos

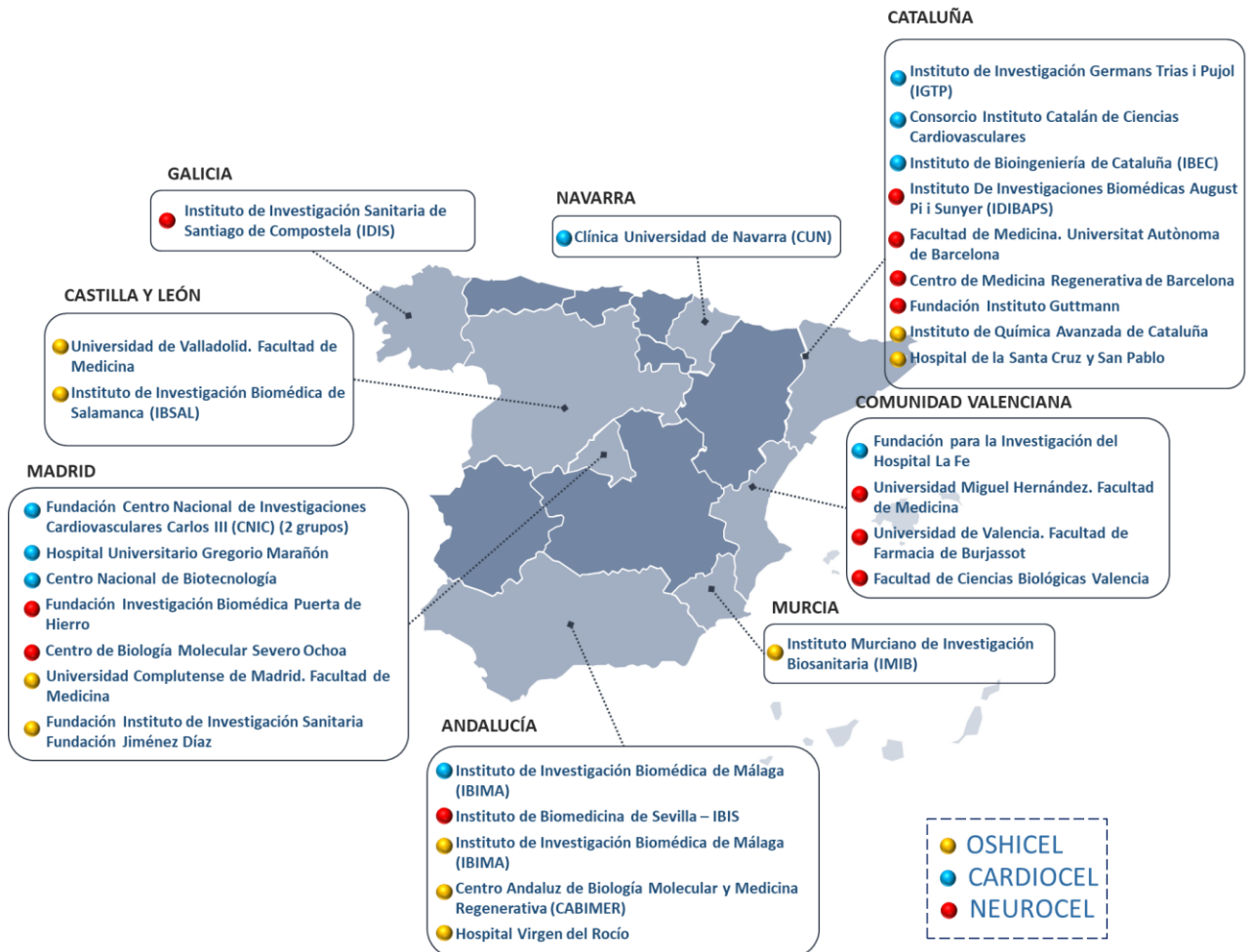
Salvador Martínez
 Isabel Fariñas
 José L. Labandeira
 Juan José Toledo
 Josep M. Canals
 Xavier Navarro
 Jesús Vaquero
 Ángel Raya
 José M. García
 Alberto Martínez
 Joan Vidal

OshiCel

11 grupos

José M. Moraleda
 Agustín Zapata
 Fermín Sánchez-Guijo
 Damián García
 Javier García-Sancho
 Elisabet Engel
 José C. Segovia
 José Becerra
 Jorge Sierra
 Bernat Soria
 José A. Pérez Simón

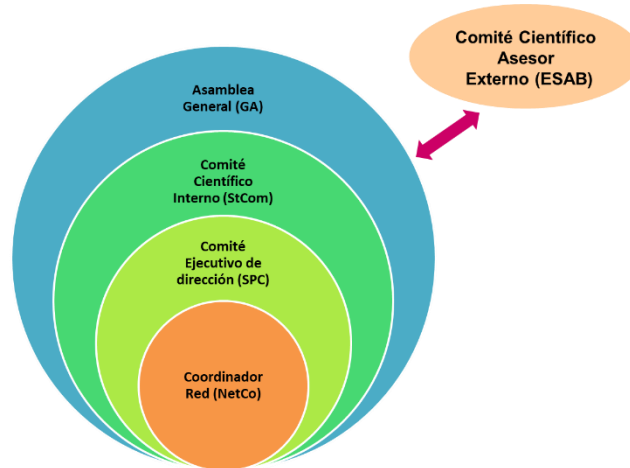
Los grupos de investigación de la Red TerCel están distribuidos en centros de investigación de todo el territorio nacional. Esta distribución se muestra en el siguiente mapa:



En el apartado Anexos del presente documento se detalla información destacada de cada uno de los grupos de investigación de TerCel. También se puede acceder a este apartado en el siguiente enlace: <http://www.red-tercel.com/data/noticias/57doc1.pdf>. Para más datos consultar la información de los grupos en la página web de TerCel disponible en: <http://www.red-tercel.com/>

• GESTIÓN INTERNA Y NORMAS DE FUNCIONAMIENTO

La Red TerCel se organiza a través de los siguientes comités que intervienen en la toma de decisiones de la organización, en la ejecución a nivel de Dirección, o que actúan como órganos consultivos clave para su adecuado funcionamiento:

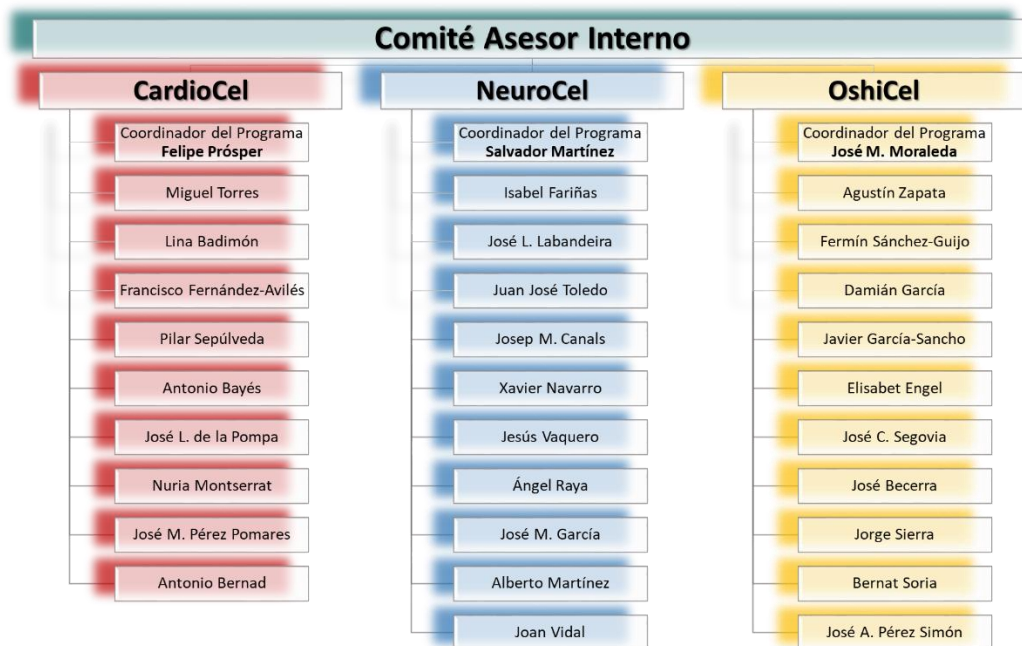


El **Comité Ejecutivo de Dirección de TerCel** es el órgano principal de gestión de la Red. Está formado por el coordinador general, los coordinadores de los programas de investigación y tres investigadores principales de cada programa encargados de dirigir los paquetes de trabajo (investigación básica, preclínica y traslacional). Las funciones principales del Comité Ejecutivo son:

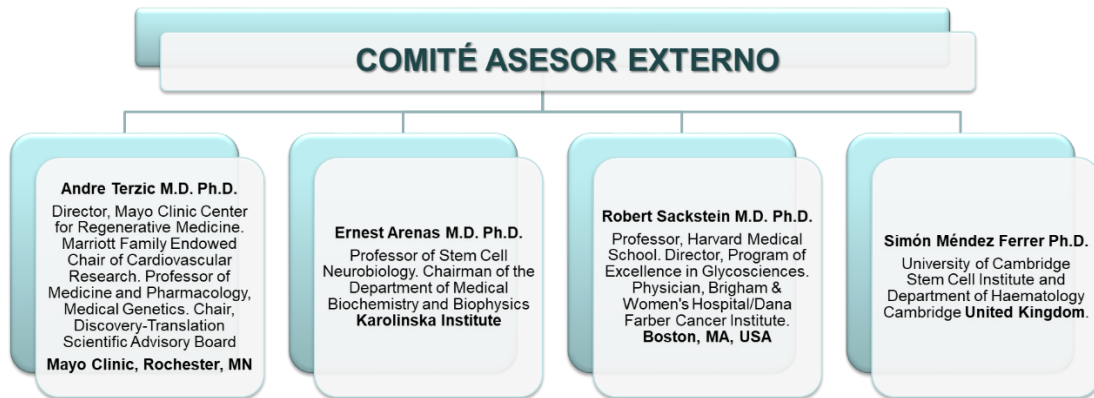
- Supervisar los paquetes de trabajo (WP).
- La administración de los fondos recibidos del ISCIII
- Fomentar la colaboración científica entre grupos.
- Ejecutar los objetivos acordados por la Asamblea General.
- Debatir y desarrollar estrategia científica.
- Velar por la aplicación del plan de trabajo.
- Garantizar el uso óptimo de los conocimientos generados, en la comunidad científica y los ciudadanos.
- Apoyo a la red y a los coordinadores de los programas en la preparación de las reuniones y en la recopilación de datos para las evaluaciones científicas.
- Nombrar subcomités científicos para tareas específicas.



El **Comité Asesor Interno de la Red TerCel** está formado por los Investigadores Principales de cada programa de investigación. Este comité es el responsable de asegurar el buen desarrollo de los paquetes de trabajo de cada programa y de asegurar la colaboración de todos los grupos para alcanzar los objetivos fijados.



El **Comité Asesor Externo de la Red TerCel** está formado por cuatro expertos internacionales en el campo de la terapia celular. La función principal de este comité es asesorar a la Red en los temas relacionados con la estrategia y el programa de trabajo, la calidad científica y los asuntos relacionados con la regulación internacional y la ética.



• PLATAFORMAS Y COMITÉS DE TRABAJO

La Red TerCel cuenta con un conjunto de plataformas comunes y comités de trabajo que sirven de apoyo para el desarrollo de la investigación realizada por los grupos de investigación. Se trata de estructuras compartidas que están destinadas a proporcionar a todos los nodos de la Red servicios para suministrar información, conocimientos, experiencia, ideas, metodologías, recursos y formación de la forma más flexible y ágil posible. Algunas plataformas y comités de trabajo están configuradas como servicios centrales de la Red, mientras que otras son recursos (materiales o intelectuales) que uno o varios nodos ponen al servicio del resto de los integrantes de la Red.

En 2003 se configuraron estructuras organizadas que fueron heredadas posteriormente en la convocatoria de 2006. El resto de las plataformas y comités de trabajo son fruto de ideas nuevas o de cambios en la organización según la coyuntura actual y las sucesivas convocatorias. Sin embargo, son estructuras dinámicas que pueden ir cambiando y perfeccionándose con la experiencia. Las plataformas y comités de trabajo constituidos en la Red TerCel permiten el trabajo coordinado y organizado entre sus miembros y colaboradores en determinadas áreas de trabajo.

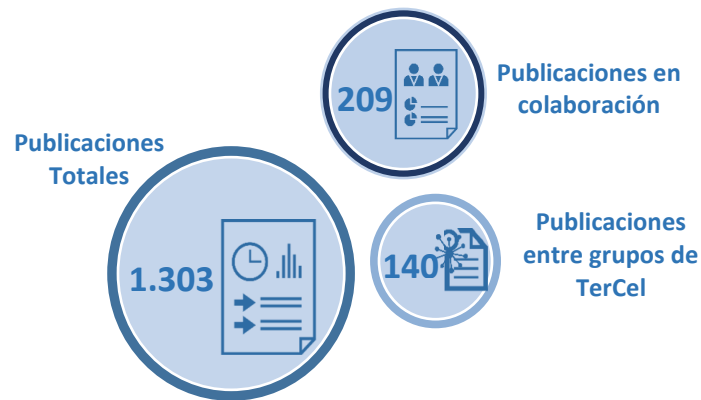
Actualmente, la Red dispone de las siguientes plataformas y comités:

<p>Plataforma de Metodologías en Investigación Básica</p> <p>Esta plataforma ha surgido tras un inventario de las metodologías más útiles en el campo de trabajo de la Red y de los recursos existentes en distintos nodos de la Red. En su mayor parte, se trata de poner a disposición de todos los nodos las metodologías existentes en algunos. Esta plataforma está poco centralizada, usándose la mayor parte de los recursos allá donde existen y aplicándose también de forma descentralizada los gastos de mantenimiento.</p>	<p>Plataforma de Modelos Animales</p> <p>Esta plataforma tiene una orientación parecida a la anterior, poniendo a disposición de todos los nodos los numerosos modelos animales existentes en la Red, de muy diferente grado de complejidad. Como en el caso anterior, se trata de una plataforma descentralizada en gran medida. Es posible que más adelante se completen las facilidades con animales grandes con convenios con centros específicos (Por ejemplo, Centro de Cirugía de Mínima Invasión, que es, en este momento, grupo asociado).</p>	<p>Plataforma de Producción Celular para Uso Humano</p> <p>La finalidad de esta plataforma es proporcionar el material celular conforme a GMPs para uso en investigación clínica o procedimientos consolidados de terapia celular. Las UPCs también llevarán proyectos de investigación más aplicados y en colaboración con grupos clínicos. Esta plataforma está también descentralizada y hace uso de las instalaciones existentes en algunos de los nodos. Se contempla también dentro de ésta plataforma el problema de la inestabilidad genética, que se aborda con la experiencia de algunos de los nodos integrantes y la incorporación de grupos asociados con <i>background</i> específicamente genético.</p>
<p>Plataforma de Bancos de Células Embrionarias Humanas</p> <p>Esta plataforma reúne a los tres bancos existentes actualmente y a los laboratorios de investigación asociados a ellos y canaliza y hace uso de los servicios de suministro de líneas celulares embrionarias y asesoramiento y colaboración en su manejo. Esta plataforma sigue también el modelo descentralizado.</p>	<p>Plataforma de Protocolos, Ensayos Clínicos y Bioética</p> <p>Esta es una plataforma centralizada que pretende facilitar la traslación hacia el ensayo clínico, asesorando y ayudando materialmente en todas las etapas que van desde la idea hasta la materialización.</p> <p>Registro de Ensayos clínicos: Se elabora un registro de los ensayos clínicos que desarrollan los grupos de la Red. El alta de los nuevos ensayos en clinicaltrials.gov se hace a través de la secretaría de la Red TerCel.</p>	<p>Plataforma de Formación y Movilidad</p> <p>Se trata de una plataforma centralizada que se ocupa de los programas de movilidad entre nodos, la formación a todos sus niveles y la difusión de conocimientos.</p>
<p>Comité de Buenas Prácticas Clínicas en Terapia Celular</p> <p>Este Comité se forma por la necesidad de investigar cuál es la situación real en España y de valorar la eficacia de los controles existentes en la investigación clínica en terapia celular, siendo conscientes además del perjuicio que las actividades no probadas de terapia celular pueden causar a la disciplina.</p> <p>Uno de los objetivos del Comité es el de mejorar la información a los pacientes y al público en general. Para ello existe un sistema de consulta a través de la web y se elaboran informes relacionados con la terapia celular.</p>	<p>Comité de Usos Compasivos y Relaciones con AEMPS</p> <p>Se trata de un comité de trabajo conjunto entre la Red TerCel y la AEMPS que trata procedimientos regulatorios sobre el uso compasivo y autorizaciones de uso condicionado.</p>	<p>Comité de Protocolos de Laboratorio</p> <p>Registro de Salas Blancas: Donde se recogen las principales características de las salas blancas de TerCel, los protocolos aprobados por la agencia y los ensayos clínicos en los que participan. Disponible para todas las entidades que puedan requerir los servicios de una Unidad de Producción Celular.</p> <p>Registro de Alteraciones Citogenéticas: Se elabora un registro de alteraciones citogenéticas en las expansiones de las salas de producción celular.</p>

• **PUBLICACIONES Y FACTOR DE IMPACTO**

Considerando un periodo de estudio de 2013 a 2017, los grupos que componen la Red han generado un total de 1.303 publicaciones con un destacado factor de impacto acumulado (6.383) y un factor de impacto medio igual a 4,9.

Publicaciones generadas durante 2013-2017



NOTA: Publicaciones en colaboración: Publicaciones generadas en colaboración con otras redes, CIBERs y estructuras científicas; Publicaciones entre grupos de TerCel: Publicaciones generadas en colaboración con grupos de la Red TerCel.

Durante el periodo de estudio (2013-2017) se han generado un total de 1.303 publicaciones con la siguiente evolución por año:

Evolución de las publicaciones 2013-2017



Factor de impacto de las publicaciones 2013-2017



• PROYECTOS Y EECC

En el periodo de estudio comprendido de enero de 2013 a diciembre de 2017 el número de proyectos de investigación desarrollados fue de 487 proyectos. De ellos, al menos 70 se realizaron en colaboración y 61 entre grupos de la Red. Respecto a los ensayos clínicos, se desarrollaron un total de 111 ensayos, de los que al menos 28 de ellos fueron desarrollados en colaboración y otros 22 entre grupos de la Red.

En una estructura de convocatorias que prima los proyectos individuales, la Red ha conseguido un porcentaje sustancial de proyectos en colaboración (70 proyectos de colaboración entre grupos de TerCel con otras redes, CIBERS o estructuras científicas). En el caso de los ensayos clínicos, son 28 los estudios realizados en colaboración entre grupos de TerCel con grupos fuera de la Red. Como se ha mencionado anteriormente, y en el marco de la convocatoria de 2017 del ISCIII para el desarrollo de proyectos de investigación clínica independiente en terapias avanzadas, se han concedido ayudas para los 5 proyectos solicitados por la Red en dicha convocatoria para la realización de ensayos clínicos colaborativos.

Estos datos reflejan que los esfuerzos por el desarrollo de proyectos colaborativos están alcanzando resultados destacados.

Proyectos de investigación y ensayos clínicos desarrollados durante 2013-2017



Durante el periodo de estudio se iniciaron un total de 378 proyectos de investigación, siendo 2015 el año que mayor número de proyectos se iniciaron:

Evolución de los proyectos de investigación iniciados 2013-2017



Respecto a los ensayos clínicos se han iniciado un total de 64 ensayos. En el año 2013 fue el año en el que se iniciaron el mayor número de EECC:

Evolución de los EECC iniciados 2013-2017



- **FINANCIACIÓN CAPTADA POR PROYECTOS**

La financiación captada durante el periodo de estudio (desde enero de 2013 a diciembre de 2017) corresponde a la financiación de proyectos activos.

Financiación captada 2013-2017



144.169.242 €

- **ACTIVIDADES FORMATIVAS Y DE COORDINACIÓN**

La Red TerCel colabora en la organización y patrocina diversas actividades formativas que son propuestas por investigadores de la Red y por la Junta Directiva. El Comité de Buenas Prácticas en Terapia Celular de la Red realiza un papel destacado en el desarrollo de actividades formativas para los miembros de la Red. En el periodo 2011-2017 se han realizado un total de 46 actividades formativas, como por ejemplo cursos, congresos y simposios, entre otras actividades.

Actividades formativas

2011 4	2012 6	2013 9	2014 8	2015 11	2016 9	2017 7
-----------	-----------	-----------	-----------	------------	-----------	-----------

En relación a actividades de difusión, la Red TerCel celebra dos reuniones anuales donde ponen en común los avances y técnicas llevadas a cabo en las investigaciones desarrolladas.

Reuniones realizadas anualmente por la Red TerCel

RESULTADOS

Además de la actividad en el ámbito científico, la Red TerCel destaca su actividad en la traslación de los resultados. Esto se evidencia en el número de ensayos clínicos realizados, expuestos previamente, y en las patentes solicitadas y el número de spin-off creadas.

- PATENTES**

Durante el periodo de análisis de 2013 a 2017 se han registrado por los grupos de TerCel 63 patentes, de las que 50 son internacionales y 13 están actualmente en explotación.

Patentes registradas 2013-2017

De las 63 patentes registradas por la Red, 13 están actualmente en explotación y se enumeran a continuación:

Número de la patente	Título de la patente
EP11166754.9	Highly inducible tet-on vector system
EP15382160	Anti-inflammatory agents
PCT/EP2015/067748	Method for the diagnosis of vascular parkinsonism and Parkinson's disease
EP05790746.1	Biomaterial for suturing
P1496ES00	Biomaterial para recubrir las suturas
US/2017/0189451 (15/464,149 y 15/467/984)	Use of adipose tissue derived stromal stem cell in treating fistula
WO2017125159 A1	Method for conditioning stem cells
RTWI-001/00US (326219-2001)	Compositions and methods for enhanced gene expression of pklr
DRU-2016-5168 (FDA-EEUU)	Orphan Drug: Lentiviral vector containing the human liver and erythroid pyruvate kinase (PKLR) gene for the therapy of Pyruvate Kinase Deficiency (MERILEN) (Orphan Drug)
RTWI-002/01US 326219-0000 (62412028)	Gene therapy for patients with Fanconi anemia
Colombia: 11-053413	Procedimiento para la obtención de células madre mesenquimales a partir de la fracción mononuclear de la médula ósea humana
PCT/EP2008/060192	Stem cells derived from the carotid body and uses thereof
14/017,152 USA	Use of Adipose Tissue derived stromal stem cells in treating fistula

- **SPIN-OFF**

A partir de iniciativas promovidas por los investigadores de la Red TerCel, de 2013 a 2017 se han creado 16 compañías vinculadas a la terapia celular.

Spin-off promovidas por TerCel



PRINCIPALES AGENTES DE LA TERAPIA CELULAR EN ESPAÑA

En España, existen una amplia cartera de agentes dedicados al desarrollo de la terapia celular en cualquiera de las fases del proceso, desde compañías privadas que destinan sus recursos a desarrollar productos dentro de este sector, como iniciativas públicas que fomentan el desarrollo de estas terapias, así como centros de investigación con grupos dedicados a tal fin. Además, como estructura destacada de investigación colaborativa, la propia Red TerCel es uno de los agentes de referencia en el ámbito de la terapia celular en nuestro país.

En cuanto a las áreas más estudiadas por los agentes españoles en el ámbito de las terapias celulares destaca la traumatología, la regeneración de tejidos y la oncología, entre otras.

Para facilitar el estudio de los agentes existentes en la terapia celular que se aborda en el presente informe, se realiza un análisis no exhaustivo de los diferentes agentes según la siguiente clasificación:

- Centros e infraestructuras de investigación públicos y privados
- Empresas farmacéuticas y biotecnológicas



PRINCIPALES CENTROS E INFRAESTRUCTURAS PÚBLICAS Y PRIVADAS DE PROMOCIÓN DE LA TERAPIA CELULAR EN ESPAÑA

La búsqueda de soluciones para dar respuesta a los retos globales en el ámbito de la terapia celular moviliza importantes esfuerzos en materia de investigación científica básica, clínica, tecnológica e innovación. Nuestro país, en acciones impulsadas por las diferentes administraciones públicas y coordinadas por el Instituto de Salud Carlos III, ha apostado por infraestructuras y centros destinados a fomentar la especialización científico-técnica y la agregación de capacidades científicas, tecnológicas y de innovación de todos los agentes del sistema para dar respuesta a dichos retos e impulsar una investigación de calidad y excelencia en el ámbito.

En este sentido, se hace un repaso a las principales instituciones de investigación no empresariales que dedican esfuerzos encaminados hacia las terapias avanzadas (con un foco especial en la terapia celular), así como iniciativas de investigación u otras organizaciones con líneas de investigación en las terapias de estudio.

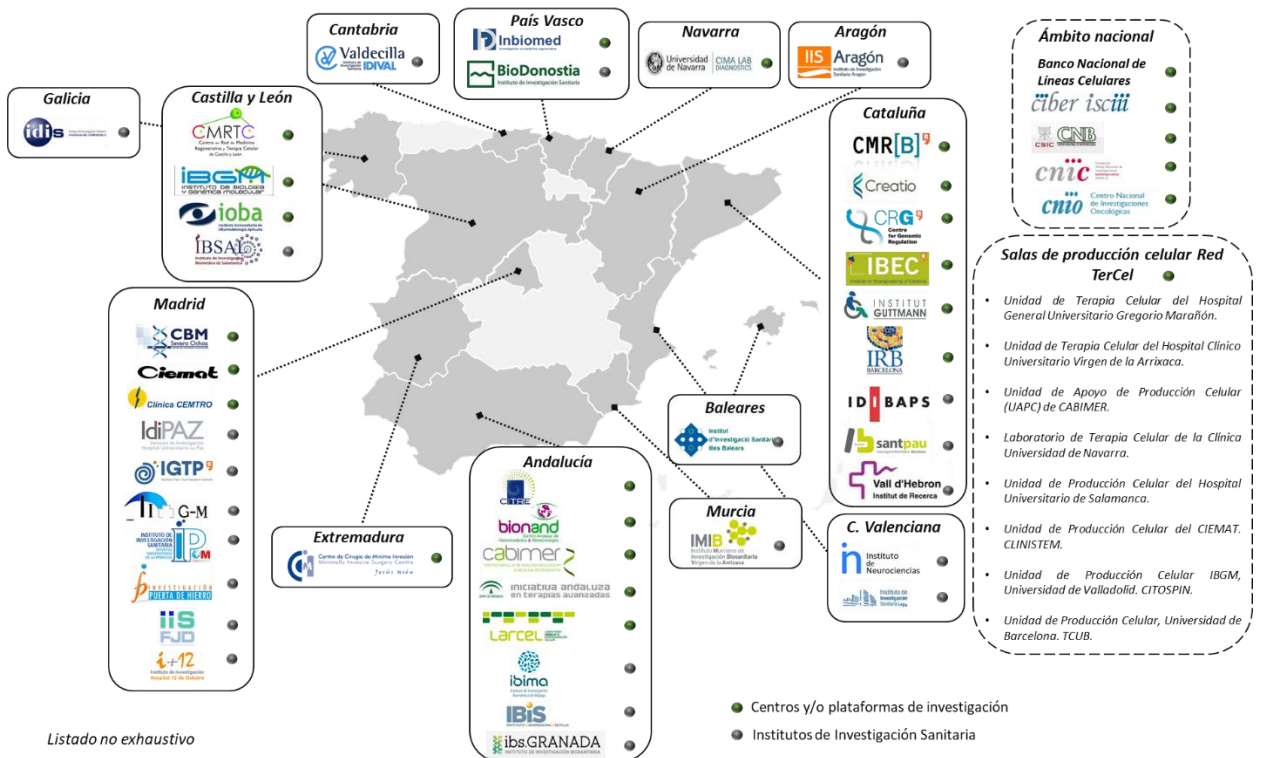
Por otro lado, se destacan de manera especial la figura de los Institutos de Investigación Sanitaria en el ámbito de las terapias avanzadas. En España, los Institutos de Investigación Sanitaria son el resultado de la asociación a los hospitales docentes e investigadores del Sistema Nacional de Salud, de universidades y de otros centros públicos y privados de investigación. El objetivo de esta asociación es realizar una investigación traslacional de calidad, de forma que se generen resultados de investigación básica, clínica, epidemiológica, de servicios sanitarios y de salud pública que se trasladen al paciente y a la sociedad en general. Todo el conocimiento generado a partir de la investigación biomédica de excelencia se traduce así en la mejora del tratamiento y prevención de las enfermedades, y por tanto en la mejora de la salud y calidad de vida de la población²⁷.

Así, los Institutos de Investigación Sanitaria son centros de excelencia cuya investigación generada es considerada de referencia en el campo biomédico. Por tanto, la contribución en el ámbito de las terapias avanzadas en general y de la terapia celular en particular de los grupos de investigación que realizan su actividad investigadora en cualquiera de los Institutos de Investigación Sanitaria acreditados, posiciona la investigación en nuestro país como un referente tanto a nivel nacional como internacional. De los 29 Institutos de Investigación Sanitaria

²⁷ Institutos de Investigación Sanitaria. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/institutos-investigacion-sanitaria.shtml>

acreditados hasta el momento por el Instituto de Salud Carlos III, al menos 20 han definido áreas específicas de investigación transversal sobre terapias avanzadas, nuevas tecnologías sanitarias, medicina regenerativa, bioingeniería, etc. donde existen grupos de investigación que desarrollan específicamente actividades de investigación relacionadas con la terapia celular o con su aplicación futura.

A continuación, se muestran algunas de las principales instituciones españolas de investigación públicas y privadas de promoción de la terapia celular en España. Más información sobre cada una de ellas podrá consultarse en el siguiente enlace: <http://www.red-tercel.com/data/noticias/57doc2.pdf>



Listado no exhaustivo



PRINCIPALES EMPRESAS FARMACÉUTICAS Y BIOTECNOLÓGICAS DEDICADAS A LA TERAPIA CELULAR EN ESPAÑA

Como se ha mencionado con anterioridad, España ocupa el quinto lugar en Europa en cuanto al número de empresas que desarrollan terapias celulares. Sin embargo, la tipología de agentes privados empresariales en las terapias avanzadas, y más en concreto en la terapia celular, es diversa.

En 2015, más de la mitad de las compañías dedicadas a las terapias avanzadas en el mundo se centraban en el desarrollo e investigación de terapias celulares, más del 27% en la ingeniería de tejidos y un 21% en las terapias génicas. Las compañías dedicadas al desarrollo de estas terapias avanzadas buscan diferentes fuentes para encontrar recursos financieros: ampliaciones de capital de inversores privados (la opción más recurrida), financiación del capital riesgo y las nuevas salidas a bolsa, así como los pagos de socios comerciales²⁸.

Existen empresas cuya investigación gira en torno al desarrollo de terapias celulares y por tanto se centran en hallar aquellas líneas celulares capaces de tratar ciertas enfermedades, como ocurre con el caso de la compañía belga TiGenix que ha desarrollado un ensayo clínico para estudiar la línea celular Cx601 en el tratamiento de fístulas perianales complejas en pacientes que padecen la enfermedad de Crohn. Por otro lado, son notables las empresas, normalmente industrias farmacéuticas, dedicadas a la promoción de la comercialización de estas nuevas terapias por los avances conseguidos en la I+D que, mediante acuerdos de licencia con las primeras, promueven la comercialización de los productos. En este sentido, y siguiendo en la línea de la compañía belga, cabe destacar el acuerdo de licencia entre Takeda y TiGenix por el que la primera ha firmado un contrato exclusivo que tiene por objeto la licencia, elaboración y comercialización, fuera de las fronteras de Estados Unidos, de Cx601.

Con el fin de dar soporte a la investigación en este tipo de terapias avanzadas, destaca la presencia de empresas proveedoras de servicios destinados para tal fin. Estas compañías pueden ofrecer servicios de investigación por contrato (como ensayos clínicos), la expansión y multiplicación de células a demanda a gran escala, la puesta a punto de líneas celulares, el desarrollo tecnológico para la investigación oportuna, el desarrollo de biorreactores para cultivo celular, la elaboración de factores de crecimiento o de reactivos, o incluso servir de bancos de sangre de cordón

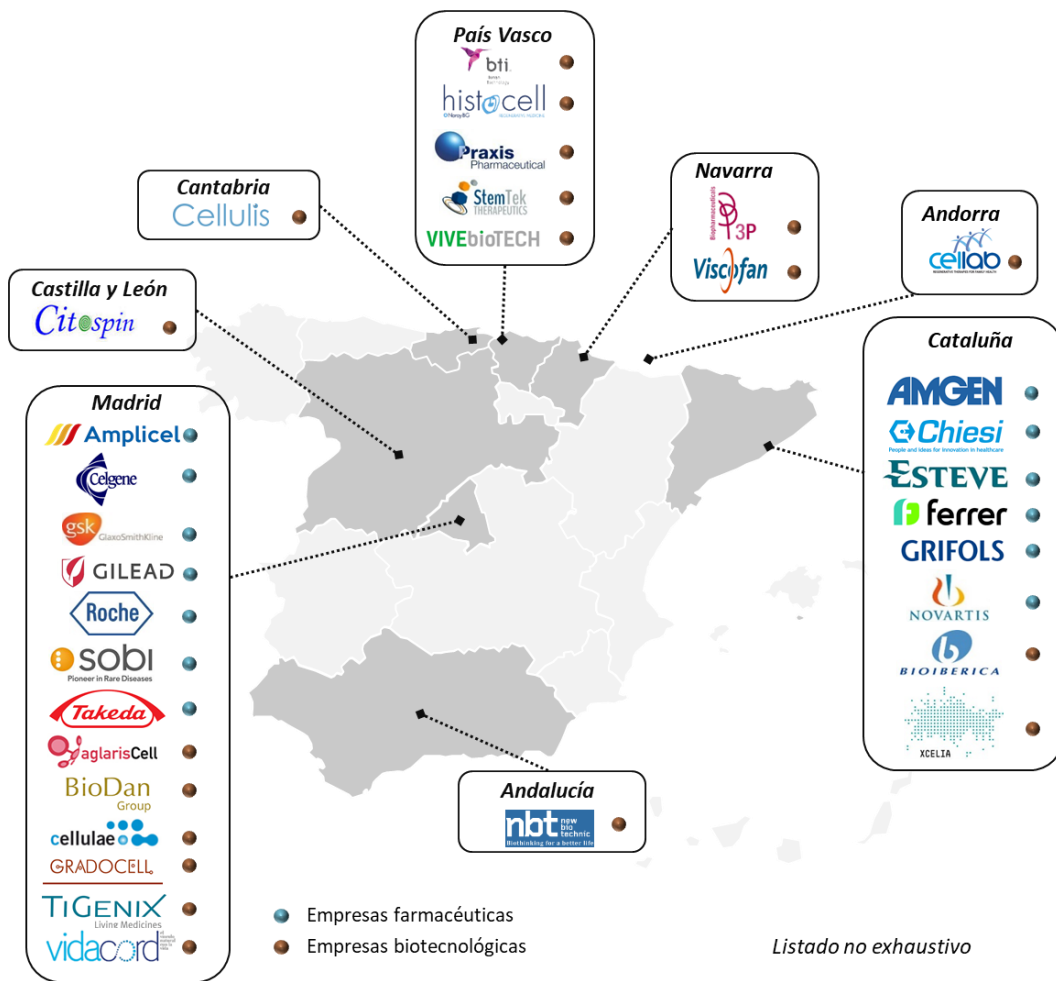
²⁸ La industria de la medicina regenerativa. 2015. Disponible en:
http://cincodias.com/cincodias/2015/08/12/empresas/1439400053_395219.html

umbilical, etc. Un ejemplo de este tipo de empresas es 3P Biopharmaceutical, que ofrece un servicio de desarrollo y fabricación de los procesos y productos de terapias avanzadas.

Para la producción de terapias celulares es necesario que se trabaje en centros dotados de infraestructuras y equipamientos necesarios para la calidad de la investigación, bajo Normas de Correcta Fabricación o GMP, acreditados por las instituciones pertinentes.

A continuación, se muestran algunas de las principales empresas de terapia celular en España. Más información sobre cada una de ellas podrá consultarse en el siguiente enlace:

<http://www.red-tercel.com/data/noticias/57doc3.pdf>



CONTEXTO REGULATORIO Y DE ACCESO A MERCADO



MARCO LEGAL

La legislación de terapias avanzadas en España es una trasposición de las directivas europeas que cubre todos los aspectos regulatorios salvo los medicamentos de terapias avanzadas de fabricación no industrial, que son específicos de cada país miembro.

Se define como medicamento de terapia avanzada a los medicamentos de uso humano basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico. Estas terapias constituyen nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo contribuye a ofrecer oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces.

La cláusula de exclusión para medicamentos de fabricación no industrial ha sido cambiante, definiéndose de modo distinto en las sucesivas directivas europeas y nacionales, pero con la actual normativa europea y española se ha producido la consolidación de las definiciones y procedimientos permitiendo una situación de estabilidad que culmina con la definición de las normas para la autorización de estos productos.

En España, El RD 477/2014 regula esta autorización, estableciéndose 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 (AEMPS), así como establecer los requisitos de trazabilidad y de farmacovigilancia una vez han sido autorizados. Este real decreto es de aplicación a los medicamentos de terapia avanzada de uso humano que son preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en una institución hospitalaria bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente. Este procedimiento se aplica, por tanto, a medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado, entre los que se encuentran el trasplante autólogo de condrocitos, el implante de queratinocitos para tratamiento de quemados o el tratamiento de lesiones corneales con células troncales limboconiales.



PROCESO REGULATORIO

Las terapias avanzadas deben ser autorizadas obligatoriamente por procedimiento centralizado a través de la Agencia Europea del Medicamento (EMA en sus siglas en inglés). Se trata de una única evaluación científica por la que se autoriza el medicamento en todos los estados miembros.

La evaluación de los medicamentos de terapias avanzadas suele requerir conocimientos y experiencia muy específicos, que van más allá del ámbito farmacéutico tradicional y abarcan zonas limítrofes de otros sectores, como los de la biotecnología y los productos sanitarios. Por ello, en el seno de la Agencia, se ha creado un Comité de terapias avanzadas (CAT) que es el responsable de elaborar un proyecto de dictamen sobre la calidad, la seguridad y la eficacia de cada medicamento de terapia avanzada para su aprobación final por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia. Los miembros del CAT abarcan adecuadamente todos los ámbitos científicos pertinentes a las terapias avanzadas y en él están representadas las asociaciones de pacientes y los médicos con experiencia científica en terapias avanzadas.

En julio de 2018 la EMA ha publicado una guía²⁹ que define una serie de principios científicos y recomendaciones para el desarrollo y evaluación de medicamentos que contienen células modificadas genéticamente que están destinados para su uso en humanos y presentados para su autorización de comercialización. Esta guía se centra sobre todo en la calidad de los productos, en los requisitos de seguridad y eficacia de las células desarrolladas y en aspectos no clínicos de interés. Incluye además una sección específica para los nuevos desarrollos basados en CAR-T Cells. De esta manera, y aunque los medicamentos de terapia avanzada están sometidos a los mismos principios reguladores que otros tipos de medicamentos obtenidos por biotecnología, los requisitos técnicos, en particular el tipo y la cantidad de datos sobre calidad, así como de datos preclínicos y clínicos necesarios para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto, son muy específicos.

Las empresas que elaboran medicamentos de terapia avanzada pueden pedir asesoramiento científico a la Agencia en lo relativo al diseño y la aplicación de la farmacovigilancia y del sistema de gestión del riesgo. También se puede solicitar una recomendación científica sobre la clasificación como terapia avanzada a la Agencia, para determinar si hay bases científicas para

²⁹ Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/07/WC500252709.pdf

que su producto entre en la definición de medicamento de terapia avanzada. Como se puede ver en la figura 12, en 2017 se adoptaron un total de 49 recomendaciones, un 43% menos que en 2016. El número de solicitudes de clasificación como Terapia Avanzada también fue más bajo en 2017, 46 solicitudes en comparación con 60 en 2016³⁰. El aumento en 2015 y 2016, se debió a la decisión de un Estado miembro (Polonia) de recomendar a todos los académicos que desarrollan productos basados en células a que soliciten su clasificación como terapia avanzada antes de ni si quiera haber empezado cualquier ensayo clínico.

FIGURA 12. Número de Terapias Avanzadas que han solicitado recomendación científica a la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

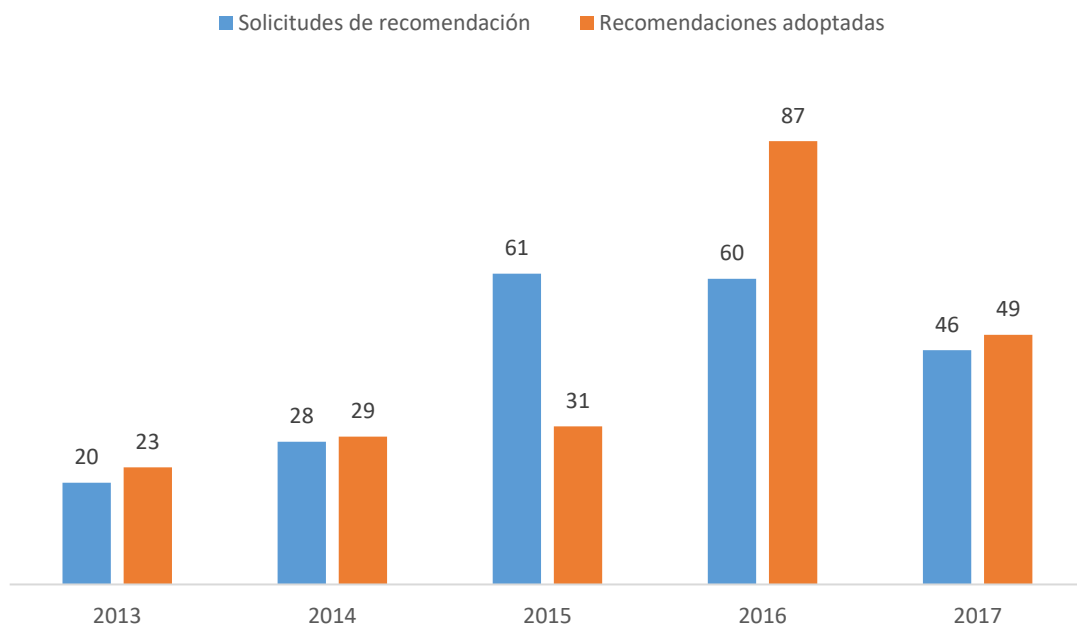


Figura 12: Evolución del número de terapias avanzadas que han solicitado recomendación científica a la EMA y número de recomendaciones adoptadas. Elaboración propia a partir de información proveniente de: European Medicines Agency Annual Report 2017.

En la EMA existe una oficina que se dirige a las necesidades únicas de las micro, pequeñas y medianas empresas (PYME) dedicada a proporcionarles asistencia financiera y administrativa. Además, el CAT ofrece un procedimiento de certificación de datos sobre calidad y de datos no clínicos para los medicamentos de terapia avanzada de desarrollo de estas empresas. Además, como mecanismo para incentivar a las compañías que desarrollan medicamentos de terapia avanzada, la Agencia ofrece reducciones en las tasas que deben pagarse. Se aplica una reducción del 90 % para las pequeñas y medianas empresas y del 65 % para los demás solicitantes, sobre la tasa por asesoramiento científico. La tasa por la autorización de comercialización se reduce

³⁰ European Medicines Agency Annual Report 2017. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2018/04/WC500248201.pdf

en un 50 % si el solicitante es un hospital o una PYME y puede demostrar que existe un interés público sanitario particular por el medicamento de terapia avanzada del que se trate.

Como hemos mencionado en el apartado anterior, en España la AEMPS regula la autorización de terapias avanzadas de fabricación no industrial, quedando por tanto excluidas de este procedimiento de autorización centralizada. Estos medicamentos reciben una autorización de uso (no de comercialización) en el marco de una institución hospitalaria, que será la responsable del medicamento. Para estos procedimientos regulatorios nacionales se formó el Comité Español de Terapias Avanzadas de la AEMPS. Se trata de un equipo multidisciplinar formado por expertos de diferentes especialidades cuyo objetivo es discutir y poner en conocimiento la situación regulatoria de los diversos medicamentos de terapia avanzada. Cabe destacar además el trabajo que desempeña el comité conjunto entre la Red TerCel y la AEMPS que trata procedimientos regulatorios sobre el uso compasivo y autorizaciones de uso condicionado.

ACCESO AL MERCADO

Los productos de terapia avanzada tienen que afrontar numerosas barreras en su proceso de autorización, financiación y comercialización. En diciembre de 2008 se hizo vinculante la regulación europea de terapias avanzadas, en un momento en el que parecía que diversas ATMPs (Advanced Therapy Medical Products) estaban cerca de utilizarse en la práctica clínica, sin embargo, desde entonces solo doce medicamentos de terapia avanzada han obtenido una autorización de comercialización en Europa (Tabla 1).

TABLA 1. Medicamentos de terapia avanzada con Autorización de Comercialización (AC) en Europa

Producto	Área terapéutica	Titular de la AC	Fechas de la AC
ChondroCelect®	Enfermedades del cartílago	TiGenix NV	Octubre 2009 (Suspendida en agosto de 2016 debido a motivos comerciales)
Glybera®	Hiperlipoproteinemia Tipo I	uniQure biopharma B.V.	Octubre 2012
MACI®	Daños del cartílago	Vericel Denmark ApS	Junio 2013 (suspendida en 2014, tras el cierre del sitio de producción europeo)

Producto	Área terapéutica	Titular de la AC	Fechas de la AC
Provenge®	Tumores de la próstata	Dendreon UK Ltd	Septiembre 2013 (suspendida en 2015, tras su bancarrota)
Holoclar®	Enfermedades de la córnea. Trasplante de células madre	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	Febrero 2015
Imlygic®	Melanoma	Amgen Europe B.V.	Diciembre 2015
Strimvelis®	Inmunodeficiencia combinada severa	GlaxoSmithKline Trading Services Limited	Mayo 2016
Zalmoxis®	Trasplante de células madre hematopoyéticas	MolMed SpA	Agosto 2016
Spherox®	Reparación de lesiones condrales sintomáticas del cóndilo femoral y la patela de la rodilla	CO.DON AG	Julio 2017
Alofisel®	Tratamiento de fístulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn	Takeda Pharma A/S	Marzo 2018
Kymriah®	Leucemia linfocítica aguda de células B y linfoma difuso de células B grandes	Novartis Europharm Limited	Junio 2018
Yescarta®	Linfoma difuso de células B grandes y linfoma primario mediastinal de células B.	Kite Pharma EU B.V.	Junio 2018

TABLA 1: Fuente: análisis interno. Incluye productos autorizados en los siguientes tipos de terapias avanzadas: Ingeniería tisular, terapia génica y terapia celular.

De estos productos autorizados, tres de ellos (ChondroCelect®, MACI® y Provenge®) han solicitado su retirada debido a las dificultades encontradas en la comercialización. Las principales barreras que dificultan la autorización de comercialización de terapias avanzadas son la imposibilidad de llevar a cabo ensayos clínicos con muchos pacientes, la escasez de evidencia a largo plazo y la naturaleza de los productos, no adaptados a los requerimientos y regulación de los medicamentos convencionales. También es una limitación en la autorización de estas terapias el tipo de grupos que las desarrollan ya que suelen ser universidades o compañías emergentes en ocasiones sin muchos recursos ni experiencia.

COLABORACIÓN PÚBLICO-PRIVADA EN EL DESARROLLO DE NUEVOS TRATAMIENTOS

Los acuerdos de colaboración público-privada en el sector de la sanidad representan un reparto del riesgo entre las partes y tienen como objetivo combinar las mejores habilidades de los sectores público y privado en beneficio mutuo. Estos tipos de acuerdos aportan beneficios al sector público en términos de reducción de costes y para el sector privado representan oportunidades de negocio.

El entorno sanitario está cambiando, la productividad en I+D está disminuyendo y cada vez son mayores los costes, se desarrollan menos moléculas y se requiere más tiempo para el desarrollo. Esto obliga a las compañías a establecer cambios en su propia estrategia de I+D y en estrategias tempranas de desarrollo: incorporación del conocimiento académico y clínico a la I+D, incorporación de las nuevas tecnologías en los EECC, incorporación de los clínicos en fases tempranas, publicación de resultados tempranos en revistas de elevado impacto etc.

Los papeles tradicionalmente asignados a las iniciativas públicas y privadas en investigación se están redefiniendo, exigiéndose a los agentes públicos que alineen su actividad con las necesidades de las empresas y a éstas mayor corresponsabilidad para afrontar los grandes retos de la investigación, por ello es imprescindible una apuesta firme por la colaboración público-privada.

España tiene un gran potencial investigador, este hecho, unido a un futuro prometedor propio de un sector en expansión, hace que más que nunca sea necesaria una estrategia real y efectiva de colaboración entre las administraciones, la industria, y los grupos de investigación de distintas disciplinas, potenciando sinergias y transportando el conocimiento al tejido productivo.

La colaboración entre las partes implicadas en la investigación permite poder avanzar hacia un modelo de generación de innovación más eficiente y que garantice la rentabilidad de las inversiones. Compartir el conocimiento de todos los actores en las distintas etapas de la innovación es esencial para avanzar, desde las instituciones académicas, los hospitales y los centros públicos de investigación hasta las empresas farmacéuticas, pasando por las entidades reguladoras, la administración pública, el ámbito asistencial y las asociaciones de pacientes. La colaboración entre hospitales y grupos públicos permite aunar capacidades y conocimientos para hacer ensayos multicéntricos perfectamente coordinados y controlados que de otra manera resultan inaccesibles para las entidades públicas.

Gracias en parte a las inversiones privadas, los productos celulares generados por la Red TerCel han contado con recursos suficientes para continuar su desarrollo clínico. Si no se apuesta por este tipo de inversiones muchos de los productos que se investigan en terapias celulares no podrían continuar su desarrollo clínico.

Desarrollar modelos de innovación colaborativos y de innovación abierta basados en combinar el conocimiento aportado por todos los agentes para generar innovación y llevarla al mercado supone un paradigma en la colaboración entre empresas públicas y privadas como forma de traslación y comercialización de resultados a la práctica clínica. Así, la innovación abierta es la creación de colaboraciones y alianzas estratégicas activas en las que los hospitales, universidades y centros de investigación aportan su conocimiento más básico y clínico, junto con las capacidades de la industria farmacéutica o empresas tecnológicas en otras etapas de investigación o de desarrollo tecnológico.



INICIATIVAS DE APOYO A LA COLABORACIÓN PÚBLICO-PRIVADA

La Plataforma Tecnológica Española de Medicamentos Innovadores es una iniciativa, puesta en marcha por Farmaindustria en 2005, que pretende estimular la investigación en nuevos medicamentos a través de la cooperación entre todos los agentes: industria, reguladores de diversas Administraciones públicas, gestores de la sanidad, investigadores básicos y clínicos, sociedades científicas, pacientes y sus asociaciones, y proveedores de bienes y servicios relacionados con la investigación³¹.

El Proyecto BEST, impulsado por la Plataforma, ha posicionado a España como un país atractivo para la investigación clínica, ha permitido compartir métricas de tiempo y reclutamiento involucrando a todos los agentes públicos y privados. Actualmente, 46 compañías farmacéuticas, 50 hospitales públicos, 13 comunidades autónomas y tres grupos de investigación clínica independiente forman parte de BEST³¹. El Programa de Cooperación Farma-Biotech, también liderado por la Plataforma, busca facilitar la información necesaria e impulsar potenciales acuerdos de cooperación entre compañías farmacéuticas, pequeñas empresas biotecnológicas españolas y centros de investigación³¹.

ESTEVE es una de las empresas farmacéuticas que ha promovido modelos innovadores de colaboración en I+D con compañías y centros académicos con la finalidad de acelerar la

³¹ Plataforma Tecnológica Española de Medicamentos Innovadores. Disponible en: www.medicamentos-innovadores.org

transferencia de la ciencia a un posible nuevo medicamento a través de un partenariado público-privado (PPP) entre Esteve y la UAM (Universidad Autónoma de Barcelona) se impulsa el desarrollo de terapias génicas para el tratamiento de las mucopolisacaridosis. El proyecto más avanzado de este programa es el desarrollo de un nuevo tratamiento de terapia génica para el síndrome de Sanfilippo de tipo A³².

Un ejemplo de colaboración público-privada a nivel europeo en lo referido a innovación abierta es el proyecto FP7 TRANS-INT acerca de nuevos nanofármacos para el transporte de macromoléculas a través de barreras biológicas. Un proyecto financiado por la Comisión Europea y coordinado por la Universidad de Santiago de Compostela en el que han participado centros de Irlanda, Bélgica, Francia, Inglaterra, Italia, Alemania, Suiza, Hungría, Suecia y España³³.

EMPATTICS (EMpowering PAtients for a beTter Information and improvement of the Communication Systems) es también un proyecto europeo de colaboración público-privada puesto en marcha por el Servicio Gallego de Salud (SERGAS) que persigue el desarrollo de tecnologías para incrementar la adherencia a los tratamientos. Esta iniciativa ha contado con una inversión de 5 millones de euros de la Comisión Europea y en él han participado tanto socios españoles: la Agencia de Conocimiento en Salud, la empresa M&CSaatchi y el Servicio Aragonés de Salud; como europeos: la Región Midtjylland de Dinamarca, el Service Numérique de Santé de Francia, la empresa Kokomo Healthcare Consultancy de Irlanda y el European Health Futures Forum (EHFF) de Reino Unido³⁴.

El Programa GAIN de la Agencia Gallega de Innovación para la creación de Unidades Mixtas de Investigación en Galicia es un claro caso de éxito de la colaboración público-privada en nuestro país³⁵. Se trata de entidades administrativas creadas para promover la cooperación y colaboración entre las distintas administraciones públicas, universidades, instituciones públicas y privadas en el ámbito de la investigación científica y el desarrollo tecnológico. Es una medida importante de acercamiento entre el mundo empresarial y el científico/técnico para desarrollar líneas de investigación y valorización conjuntas. El programa tiene los siguientes objetivos:

³² Esteve: Plataforma de Terapia Génica. Disponible en: <https://www.esteve.com/es/investigacion-desarrollo/pipeline-portfolio/plataforma-de-terapia-genica>

³³ CORDIS. Servicio de Información Comunitario sobre Investigación y Desarrollo. Disponible en: www.cordis.europa.eu/project/rcn/103400_es.html

³⁴ ACIS: Proyectos Europeos – EMPATTICS. Disponible en: acis.sergas.es/Paxinas/web.aspx?tipo=paxtxt&idLista=3&idContido=270&migtat=13%3B270&idTax=15527&idioma=es

³⁵ GAIN: Unidades Mixtas de Investigación. Disponible en: <http://gain.xunta.gal/artigos/344/unidades+mixtas+investigacion+2018>

- Configurar grupos mixtos de trabajo entre organismos de investigación y empresas que se conviertan en catalizadores del desarrollo de líneas de I+D+i.
- Desarrollar proyectos de alto impacto intensivos en conocimiento.
- Puesta en valor de los grupos de investigación.
- Aproximar los organismos de investigación a la empresa.
- Atraer a Galicia líneas de I+D+i.
- Incentivar la transferencia de resultados de la I+D+i al mercado

A través de GAIN se han constituido 3 unidades mixtas en el sector sanitario:

- La farmacéutica suiza Roche y el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) fueron pioneros en la creación de una unidad mixta de investigación para oncología de precisión centrada en los tumores de mama y próstata.
- La Unidad Mixta de la Universidad de Santiago de Compostela (USC) y Esteve se dedica al desarrollo e implementación de métodos robotizados de determinación de la actividad farmacológica “in vitro” de potenciales nuevos agentes farmacológicos.
- La Unidad Mixta *eHealth Joint Knowledge Centre* (eJKC), constituida por Everis y Gradient, en colaboración con la Fundación Ramón Domínguez I+D+i Biosanitaria de Santiago de Compostela, apuesta por un modelo de colaboración entre entidades para la creación de un centro TIC sin ánimo de lucro que será fuente de generación de conocimiento y cocreación de líneas I+D+i y de transferencia tecnológica en el ámbito de la TIC aplicadas al sector Salud.

También desde la industria farmacéutica se apuesta por la colaboración público-privada a través de la innovación abierta para compartir resultados científicos. Un buen ejemplo de ello es la plataforma Open Innovation de la compañía GSK para el descubrimiento de fármacos contra enfermedades de países en desarrollo o la plataforma colaborativa Open Innovation Drug Discovery (OIDD) de Eli Lilly que tiene como objetivo identificar moléculas con potencial terapéutico.

Este tipo de iniciativas, permiten a España seguir a la vanguardia de la investigación biomédica enriqueciendo el flujo de conocimiento del colectivo investigador y de las empresas.

REFLEXIONES FINALES: PRINCIPALES RETOS DE LA TERAPIA CELULAR

La terapia celular es uno de los ámbitos biomédicos más prometedores para el desarrollo de nuevas terapias frente a determinadas enfermedades. La comunidad científica se enfrenta a los retos derivados de los nuevos avances en investigación y los novedosos enfoques experimentales que se están desarrollando. Por citar un ejemplo de estos nuevos avances y los retos derivados, la inmunoterapia celular se ha mostrado efectiva sobre algunos tumores mejorando el pronóstico de la enfermedad, pero aún no funciona con la misma efectividad en algunos tipos de tumor. Por ello aún hace falta resolver nuevas incógnitas como por ejemplo si la inmunoterapia, para determinados tipos de cáncer, es más efectiva en combinación con quimioterapia/radioterapia o en monoterapia, por medio de qué biomarcadores se pueden identificar aquellos pacientes oncológicos que mejor respondan a la inmunoterapia o si es preferible utilizar la inmunoterapia como primera línea de tratamiento. Además, para seleccionar a aquellos pacientes que se beneficien mejor de la inmunoterapia se están analizando los linfocitos intratumorales, las firmas genómicas relacionadas con el sistema inmunológico o la expresión de antígenos tumorales.

Uno de los principales retos que se presenta en el desarrollo de la terapia celular en relación a la producción y fabricación es que, por el momento, no existe una homogenización completa en los procesos de fabricación de los productos celulares. Mediante una recomendación europea adoptada en noviembre de 2017³⁶, la Unión Europea exhorta a los estados miembros que adopten unas normas específicas de fabricación de productos de terapia avanzada bajo normas GMP (Good Manufacturing Practice). España, a partir de una sólida trayectoria y un amplio know how en desarrollo de investigación clínica con células, posee una destacada infraestructura en salas de producción celular a escala GMP lo que facilita la adopción de las recomendaciones europeas y la puesta a punto de nuevos requerimientos adoptados por las agencias regulatorias.

En relación a la comercialización y a los retos asociados a la aprobación de los productos de terapias avanzadas por los agentes regulatorios, cabe destacar que la EMA ha cambiado la normativa para la aprobación de medicamentos de terapia avanzada, utilizando un enfoque basado en el riesgo, lo que permite un acceso más rápido a partir de datos limitados y anima a la industria a explorar la vía de la autorización condicional. En este sentido, la EMA publicó en 2017 un informe para hacer balance de los últimos 10 años en lo que respecta a la asignación

³⁶ Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf

de autorizaciones condicionales de comercialización³⁷, que se han convertido en una herramienta relevante para acelerar el acceso a la innovación terapéutica. Los requisitos para la concesión de este modelo de aprobación establecen que sólo se asignará a medicamentos para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades altamente debilitantes o que suponen una amenaza para la vida, a los que vienen a cubrir situaciones de emergencia o a los que se dirigen a una enfermedad rara. La concesión de una autorización condicional por parte de la EMA ha de estar respaldada por evidencias clínicas claras. Así, el informe establece que la gran mayoría de las autorizaciones contaban con resultados de estudios fase II y III abiertos, aleatorizados y con tasas de respuesta predefinidas. Los datos adicionales solicitados estaban casi siempre relacionados con los ensayos clínicos, los cuales, en muchos casos estaban ya en marcha y casi todos contaban con datos de eficacia y seguridad dentro de los rangos establecidos. De media, se necesitaron dos estudios abiertos, fase II, III o IV, aleatorizados para obtener una autorización condicional.

Adicionalmente, cabe mencionar un aspecto único en relación a la comercialización de las terapias avanzadas. La Unión Europea, en su Reglamento 1394/2007²¹, contempla el uso de estas terapias en determinados pacientes de forma directa desde los hospitales. Esta excepción hospitalaria se aplicará a los ATMPs (Advanced Therapy Medical Products) preparados ocasionalmente en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico y de acuerdo con normas de calidad específicas, con el fin de cumplir una prescripción individual de un producto hecho a medida y destinado a un solo paciente.

En España, el Real Decreto 477/2014³⁸, de 13 de julio, de excepción hospitalaria en terapia avanzada regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Esta regulación determina los requisitos y garantías que deben cumplir los productos de terapias avanzadas para obtener la correspondiente autorización de uso por la AEMPS bajo la excepción hospitalaria y establece los requisitos de trazabilidad y de farmacovigilancia una vez autorizados. En consecuencia, la AEMPS resolverá las solicitudes de comercialización, asegurando que el fabricante cumple con los requisitos de trazabilidad y farmacovigilancia, así como, con las normas de calidad específicas con equivalencia a las previstas a escala comunitaria con respecto a los medicamentos de terapia avanzada.

³⁷ Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf

³⁸ Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2014/06/14/pdfs/BOE-A-2014-6277.pdf>

La mayoría de los estados miembros han fijados unos límites anuales a la cantidad de un producto específico que pueden ser fabricados bajo una licencia de excepción hospitalaria, mientras que en otros estados no se han establecido límites, como es el caso por el momento en España. Esto plantea una competencia con las empresas que sí que poseen autorización de comercialización de alguna terapia avanzada, enfrentándose el derecho de los pacientes a recibir tratamiento y el derecho de las compañías farmacéuticas a la comercialización de sus productos.

El proceso de Precio y Reembolso (P&R) de los medicamentos de terapia avanzada es, en general, el mismo que para los medicamentos convencionales, aunque la mayor diferencia y particularidad con respecto a medicamentos convencionales se da en el proceso de registro y autorización. En consecuencia, son las características particulares del producto las que van a determinar el desarrollo y resultado del proceso de P&R, que se basará principalmente en criterios de eficacia y disponibilidad de pagar por parte de la administración.

Una vez que el producto está autorizado y ha cumplido los requerimientos de seguridad y calidad, las discusiones y negociaciones en el proceso de P&R versarán en torno al nivel de eficacia del mismo, su nivel de beneficio clínico con respecto a las alternativas terapéuticas existentes, la gravedad de la patología y el precio del producto. Es decir, el proceso de precio y reembolso estará fundamentalmente influido por estas características del producto, y no tanto por su condición de terapia avanzada. Así, los pagadores de los distintos estados miembros siguen, de forma generalizada, evaluando los medicamentos de terapia avanzada de la misma manera que los tratamientos convencionales. El que las autoridades nacionales decidan la financiación de los productos de terapia avanzada depende, en ocasiones, de si se trata de más de un producto. Para medicamentos de terapia avanzada que van asociados a procedimientos quirúrgicos como implantes, la toma de decisión de reembolso es más probable que sea en el ámbito local, lo cual supone una dificultad añadida a la comercialización de estas terapias.

Las dificultosas experiencias de los medicamentos comercializados ponen de manifiesto los retos que las empresas que los comercializan tienen que superar en la obtención de un volumen y modelo de negocio sostenibles. Hasta la fecha, seis de las terapias avanzadas autorizadas, ChondroCelect®, Holoclar®, Imlygic®, Strimvelis®, Zalmoxis® y Spherox® han obtenido reembolso a nivel nacional en algún país europeo. En ocasiones, los productos con autorización para su comercialización en Europa e incluso con precio y reembolso en determinados países, encuentran limitaciones para su comercialización derivadas de aspectos relacionados con la rentabilidad de las compañías, focalización en otros mercados o necesidad de búsqueda de

oportunidades de financiación. Por ejemplo, la comercialización de ChondroCelect se ha visto dificultada teniendo su titular que solicitar su retirada del mercado por motivos comerciales para centrarse en sus plataformas de células alogénicas.

La mayor dificultad a la que se enfrentarán estos medicamentos en el proceso de precio y reembolso es su elevado precio, difícilmente asumible por las autoridades sanitarias con el estado actual de las arcas públicas y con los modelos actuales de financiación de medicamentos. Por ello, cada vez se observan mayores barreras de acceso a los medicamentos de alto coste o impacto presupuestario, no esperándose que esta tendencia revierta en los próximos años debido al coste cada vez más elevado de los nuevos fármacos y a las dificultades de financiación del sistema sanitario público.

La financiación de los medicamentos de terapias avanzadas con el nivel de precio que tienen, y al igual que ocurre con otros productos terapéuticos, se perfila como un gran reto a anticipar entre las autoridades sanitarias y la industria farmacéutica, para encontrar soluciones que permitan un acceso a los pacientes a dichas terapias a un precio compatible con la sostenibilidad del sistema sanitario y de las compañías que comercializan las terapias.

La obtención de precio y reembolso por el sistema nacional de salud efectiva de las terapias avanzadas debe hacer frente además a otros retos, los más importantes relacionados con la falta de datos a de largo plazo, la menor evidencia que los medicamentos convencionales y la competencia con los procedimientos realizados en los hospitales. Los nuevos modelos de precio y reembolso basados en resultados en salud pueden suponer ventajas para los sistemas sanitarios, siendo posible establecer acuerdos de financiación en base a resultados, lo que mejoraría la relación entre las instituciones sanitarias, la industria, los profesionales sanitarios y el paciente.

ANEXOS

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL

RD16/0011/0005

Investigador principal

Felipe Prósper Cardoso

Centro de realización y ubicación

Servicio de Hematología y Terapia Celular. Clínica Universidad de Navarra.
Avenida Pío XII, 36. 31008, Pamplona (España). Email: fprosper@unav.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

El trabajo de nuestro grupo se centra en las siguientes líneas de investigación:

- Entender los mecanismos celulares y moleculares implicados en los procesos de regeneración tisular y fibrosis mediante la aplicación de nuevas tecnologías genómicas de high throughput, single cell, CRISPR/Cas).
- Desarrollar terapias avanzadas basadas en la conjunción de nuevas poblaciones regenerativas, biomateriales y nanotecnología.
- Validar dichas terapias en nuevos modelos tisulares y de enfermedad in vitro e in vivo.
- Desarrollar ensayos clínicos de Terapias avanzadas.

De forma general, son las enfermedades cardiovasculares y osteoarticulares donde hemos desarrollado estas estrategias de forma fundamental.

Colaboración establecida dentro de la Red

En el contexto del programa de CARDIOCEL, hemos establecido colaboraciones con grupos de la red (Dr. Fernández Avilés o el grupo del Dr. Miguel Torres y del Dr. José María Pérez Pomares), dirigidos a entender y desarrollar mecanismos de regeneración y reparación cardíaca, así como grupos externos (Dr. Menasche, Dr. Janssen, Dr. Cohen).

Además, participamos con grupos de otros programas de la red (OSHICEL) en el desarrollo de ensayos clínicos en patologías inflamatorias y osteoarticulares (Dr. Sánchez Guijo, Dr. Moraleda, Dr. García Sancho, Dr. García-Olmo, Dr. Soria).

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Stuckensen K, Schwab A, Knauer M, Muiños-López E, Ehlicke F, Reboredo J, Granero-Moltó F, Gbureck U, Prósper F, Waller H, Groll J. Tissue Mimicry in Morphology and Composition Promotes Hierarchical Matrix Remodeling of Invading Stem Cells in Osteochondral and Meniscus Scaffolds. *Adv Mater*. 2018 May 30:e1706754
- Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Moltó F, Núñez-Córdoba JM, Sánchez-Echenique C, Bondía JM, Aquerreta JD, Andreu EJ, Ornilla E, Villarón EM, Valentí-Azcárate A, Sánchez-Guijo F, Del Cañizo MC, Valentí-Nin JR, Prósper F. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med*. 2016 Aug 26;14(1):246.
- Garbayo E, Gavira JJ, de Yebenes MG, Pelacho B, Abizanda G, Lana H, Blanco-Prieto MJ, Prosper F. Catheter-based Intramyocardial Injection of FGF1 or NRG1-loaded MPs Improves Cardiac Function in a Preclinical Model of Ischemia-Reperfusion. *Sci Rep*. 2016 May 17;6:25932. doi: 10.1038/srep25932.
- Redondo P, Giménez de Azcarate A, Núñez-Córdoba JM, Andreu EJ, García-Guzman M, Aguado L, Prosper F. Efficacy of Autologous Melanocyte Transplantation on Amniotic Membrane in Patients With Stable Leukoderma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2015 Aug;151(8):897-9.
- Ruiz-Villalba A, Simón AM, Pogontke C, Castillo MI, Abizanda G, Pelacho B, Sánchez-Domínguez R, Segovia JC, Prósper F, Pérez-Pomares JM. Interacting resident epicardium-derived fibroblasts and recruited bone marrow cells form myocardial infarction scar. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 19;65(19):2057-66.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL

RD16/0011/0037

Investigador principal

Antonio Bernad Miana

Centro de realización y ubicación

Departamento de Inmunología y Oncología. Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC).
C/Darwin 3, Cantoblanco (Campus UAM). 28049, Madrid (España). Email: abernad@cnb.csic.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Identificación y caracterización de la población de progenitores cardíacos adultos, así como su implicación en el recambio fisiológico del órgano.
- Regulación y envejecimiento de los progenitores cardíacos Bmi1+ en el adulto. Consecuencias de la exposición a concentraciones suprafiológicas e hipoxia.
- Estudio de los programas genéticos implicados en el automantenimiento de progenitores cardíacos Bmi1+ adultos.
- Definición del nicho funcional de progenitores cardíacos Bmi1+ adultos.
- Mejora de los procedimientos actuales de Terapia Celular alogénica utilizando de progenitores cardíacos adultos.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboración con José María Pérez Pomares (Málaga) y Felipe Prósper (Pamplona) para la caracterización del papel de progenitores cardíacos Bmi1+ en el adulto.
- Colaboración con Felipe Prósper (Pamplona) para la definición del miRNAoma específico de vesículas extracelulares de progenitores cardíacos adultos.
- Colaboración con Miguel Torres (Madrid) para analizar la función de cmyc en los progenitores cardíacos Bmi1+ en el adulto. Eventual papel en competición celular.
- Colaboración con José A. Andrades (Málaga) para la caracterización del papel del miR-335 en hMSC.
- Colaboración con Francisco Fernández-Avilés (Madrid) en el estudio de la matriz de-celularizada sobre progenitores cardíacos Bmi1+ adultos y la realización del ensayo clínico CARE-MI
- Colaboración con Alberto Martínez-Serrano (Madrid) para el estudio de la problemática asociada a la senescencia replicativa en hMSC: análisis del componente miRNA.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Herrero D, Susana Cañón, Beatriz Pelacho, María Salvador-Bernáldez, Susana Aguilar, Cristina Pogontke, Rosa María Carmona, Jesús María Salvador, Jose María Perez-Pomares, Ophir David Klein, Felipe Prósper, Luis Jesús Jimenez-Borreguero, Antonio Bernad. Bmi1-progenitor cell ablation impairs the angiogenic response to myocardial infarction (2018). **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, in press.
- Herrero D, Tomé M, Cañón S, Cruz FM, Carmona RM, Sanchez R, Fuster E, Segovia JC, Roche E, Bernad A. Redox-dependent BMI1 activity drives in vivo adult cardiac progenitor cell differentiation (2017). **Cell Death Differ** 25(4):807-820.
- Torán JL, Susana Aguilar, Juan Antonio López, Carlos Torroja, Juan Antonio Quintana, José Luis Abad, Patricia Gomes-Alves, Paula Maria Alves, Luis R-Borlado, Jesús Vázquez, Antonio Bernad. CXCL6 is an important paracrine factor in the pro-angiogenic human cardiac progenitor cell secretome (2016). **Scientific Reports** 7:12490. doi: 10.1038/s41598-017-11976-6.
- Sanz-Ruiz R, Casado Plasencia A, Borlado LR, Fernández-Santos ME, Al-Daccak R, Claus P, Palacios I, Sádaba R, Charron, D, Bogaert J, Mulet M, Yotti R, Gilaberte I, Richard MP, Bernad A, Bermejo J, Janssens S, Fernández-Avilés, F. Rationale and design of the first-in-man clinical trial to evaluate the safety and efficacy of intracoronary infusion of allogeneic human CARDiac stEm cells in patients with acute Myocardial Infarction and left ventricular dysfunction: the randomized multicenter double-blind controlled CAREMI trial (2017) **Circulation Res.** 121:71-80.
- Cañón S, Caballero R, R, Herraiz-Martínez A, Pérez-Hernández M, López B, Atienza F, Jalife J, Hove-Madsen L, Delplón E, Bernad A (2016) miR-208b upregulation interferes with calcium handling in HL-1 atrial myocytes: Implications in human chronic atrial fibrillation. **J. Mol. Cell Cardiology** 99:162-73.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL**RD16/0011/0004****Investigador principal**

Pilar Sepúlveda Sanchís

Centro de realización y ubicaciónGrupo de regeneración y trasplante cardiaco del Instituto de Investigación sanitaria La Fe.
Avda. Fernando Abril Martorell 106, 46026 Valencia (España)**Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre**

- Hepatic and Cardiac Toxicity Systems modelling (HeCaToS). Comisión Europea. FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1.
- RETOS TROMBOTARGETS: Investigación de terapias angiogénicas BASADAS EN FACTOR TISULAR.
- Estrategia híbrida basada en el cateterismo cardiaco y la conjugación polimérica del DHA. PREMICAL-DHA. DTS17/0067.
- TERAPIAS BASADAS EN LA EXPRESIÓN DE HIF-1ALFA Y ONCOSTATINA M EN EXOSOMAS DE CÉLULAS MESENQUIMALES. FIS PI16/0107 Dic 2019.
- Edición genética in vivo mediante el uso de nanopartículas cargadas con CRISPR/Cas9. NANOGEN. Proyectos cooperativos UPV-IISLAFE. Dic 2019

Colaboración establecida dentro de la Red

Participación en el WP2: investigación preclínica:

- Estrategias de ingeniería celular y tisular para la reparación y regeneración cardiaca.
- Generación de productos celulares más eficaces y seguros para el tratamiento de enfermedades osteoarticulares, hematológicas e inflamatorias.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Castellano D, et al. Electrospun poly(hydroxybutyrate) scaffolds promote engraftment of human skin equivalents via macrophage M2 polarization and angiogenesis. Journal of Tissue engineering and regenerative Medicine. 2018 Feb;12(2):e983-e994. (IF:4,7)
- M. Ciria, et al. Mesenchymal stem cell migration and proliferation is mediated by hypoxia-inducible factor-1 upstream of Notch and SUMO pathways. Stem Cells and Development 2017 1;26(13):973-985. (IF.4)
- González-King, H, et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha potentiates Jagged 1-mediated angiogenesis by mesenchymal stem cell-derived exosomes. Stem Cells. 2017 Jul;35(7):1747-1759.
- Zhang H, et al. Potency of human cardiosphere-derived cells from patients with ischemic heart disease is associated with robust vascular supportive ability. Stem Cells Transl Med 2017 May;6(5):1399-1411(IF.5)
- García NA, et al. Cardiomyocyte exosomes regulate glycolytic flux in endothelium by direct transfer of GLUT transporters and glycolytic enzymes. Cardiovasc Res 2016;109(3):397-408. (IF. 6)

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL**RD16/0011/0030****Investigador principal**

José María Pérez Pomares

Centro de realización y ubicación

Departamento de Biología Animal, Facultad de Ciencias, Instituto de Biomedicina de Málaga, Universidad de Málaga. Campus de Teatinos s/n, 29071 Málaga (España). Email: jmperezp@uma.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Diferenciación de progenitores y células madre pluripotentes en células del sistema cardiovascular
- Modelos preclínicos en animales de reparación
- Regeneración cardíaca basados en el uso de células madre

Colaboración establecida dentro de la Red

Colaboraciones con otros investigadores de TERCEL en el estudio de las células madre cardíacas y sus microambientes (Dr. A. Bernad; Dra. Isabel Fariñas), el papel de la vía de señalización Notch/Delta en la enfermedad cardiovascular (Dr. J.L. de la Pompa) y el papel de las células circulantes en la reparación del corazón isquémico (Dr. J.C. Segovia).

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Guadix JA, Orlova VV, Giacomelli E, Bellin M, Ribeiro MC, Mummery CL, Pérez-Pomares JM, Passier R. Human Pluripotent Stem Cell Differentiation into Functional Epicardial Progenitor Cells. *Stem Cell Reports*. 2017 Dec 12;9(6):1754-1764.
- Cano E, Carmona R, Ruiz-Villalba A, Rojas A, Chau YY, Wagner KD, Wagner N, Hastie ND, Muñoz-Chápuli R, Pérez-Pomares JM. Extracardiac septum transversum/proepicardial endothelial cells pattern embryonic coronary arterio-venous connections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jan 19;113(3):656-61.
- Pérez-Pomares JM, de la Pompa JL, Franco D, Henderson D, Ho SY, Houyel L, Kelly RG, Sedmera D, Sheppard M, Sperling S, Thiene G, van den Hoff M, Basso C. Congenital coronary artery anomalies: a bridge from embryology to anatomy and pathophysiology--a position statement of the development, anatomy, and pathology ESC Working Group. *Cardiovasc Res*. 2016 Feb 1;109(2):204-16.
- Ruiz-Villalba A, Simón AM, Pogontke C, Castillo MI, Abizanda G, Pelacho B, Sánchez-Domínguez R, Segovia JC, Prósper F, Pérez-Pomares JM. Interacting resident epicardium-derived fibroblasts and recruited bone marrow cells form myocardial infarction scar. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 19;65(19):2057-66.
- Characterization of epicardial-derived cardiac interstitial cells: differentiation and mobilization of heart fibroblast progenitors. Ruiz-Villalba A, Ziogas A, Ehrbar M, Pérez-Pomares JM. *PLoS One*. 2013;8(1): e53694.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL**RD16/0011/0006****Investigador principal**

Antoni Bayés Genís

Centro de realización y ubicaciónHospital Universitari Germans Trias i Pujol. Carretera de Canyet, S/N, 08916, Badalona (España).
Tlf: 934978888 / 934651200. E-mail: abayes.germanstrias@gencat.cat; abayesgenis@gmail.com**Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre**

- Terapia celular
- Ingeniería de tejidos cardíaca
- Exosomas
- Ensayos clínicos de terapia celular
- Nanopartículas terapéuticas

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboración con: RD16/0011/0029 Ensayo clínico AGTP II Trial NCT02798276.
- Colaboración con: RD16/0011/0024 en estudio preclínico con iPSCs y/o matrices.
- Colaboración con: RD16/0011/0012.
- Colaboración: RD16/0011/0021 Bases celulares de insuficiencia valvular cardíaca.

Actividad destacada en los últimos 5 años**PUBLICACIONES:**

- Head-to-head comparison of two engineered cardiac grafts for myocardial repair: From scaffold characterization to pre-clinical testing. Perea-Gil I, Gálvez-Montón C, Prat-Vidal C, Jorba I, Segú-Vergés C, Roura S, Soler-Botija C, Iborra-Egea O, Revuelta-López E, Fernández MA, Farré R, Navajas D, Bayes-Genís A. Sci Rep. 2018 Apr 30;8(1):6708.
- Unravelling the effects of mechanical physiological conditioning on cardiac adipose tissue-derived progenitor cells in vitro and in silico. Lluçà-Valldeperas A, Bragós R, Soler-Botija C, Roura S, Gálvez-Montón C, Prat-Vidal C, Perea-Gil I, Bayes-Genís A. Sci Rep. 2018 Jan 11;8(1):499.
- Mesenchymal Stem Cells Induce Expression of CD73 in Human Monocytes In Vitro and in a Swine Model of Myocardial Infarction In Vivo. Monguió-Tortajada M, Roura S, Gálvez-Montón C, Franquesa M, Bayes-Genís A, Borràs FE. Front Immunol. 2017 Nov 20;8:1577.
- Biotherapies and biomarkers for cardiovascular diseases: A 15-year journey at the ICREC (Heart Failure and Cardiac Regeneration) Research Laboratory in Barcelona, Spain. Roura S, Gálvez-Montón C, Lupón J, Bayes-Genís A. Eur Heart J. 2017 Jun 14;38(23):1784-1786.
- Rationale and design of a multicentre, prospective, randomised, controlled clinical trial to evaluate the efficacy of the adipose graft transposition procedure in patients with a myocardial scar: the AGTP II trial. Gastelurrutia P, Gálvez-Montón C, Cámara ML, Bustamante-Munguira J, García-Pavía P, Avanzas P, Alberto San Román J, Pascual-Figal D, Teresa E, Crespo-Leiro MG, Manito N, Núñez J, Fernández-Avilés F, Caballero Á, Teis A, Lupón J, Brugada R, Martín C, Silva J, Revilla-Orodea A, Cánovas SJ, Melero JM, Cuenca-Castillo JJ, Gonzalez-Pinto A, Bayes-Genís A. BMJ Open. 2017 Aug 4;7(8):e017187.

ENSAYOS CLÍNICOS:

- Efficacy of the Adipose Graft Transposition Procedure (AGTP) in Patients With a Myocardial Scar: The AGTP II Trial. NCT02798276
- Pericardic Adipose Pedicle Transposition Over the Myocardial Infarct (adiFLAP Trial). NCT01473433
- COMBinAtion Therapy in Myocardial Infarction: The COMBAT-MI Trial (COMBAT-MI). NCT02404376
- NT-proBNP in the Management of Discharged Patients With Acutely Decompensated Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. NCT02807168
- Benefit of the Treatment With Testosterone in Chronic Heart Failure Testosterone Deficiency Subjects (TIC). NCT01813201

PATENTES:

- Antoni Bayés Genís; Amparo Galán; Jaume Barallat; Josep Lupón Rosés. P14182846.7. Neprilysin as heart failure prognostic marker 02/03/2016. IGTP.
- Antoni Bayes Genís; Aida Lluçà Valldeperas; Carolina Soler Botija; Ramón Bragós Bardia; Francesc Rosell. PCT/EP2016/051258. Method for conditioning stem cells 21/01/2016. IGTP.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL

RD16/0011/0018

Investigador principal

Lina Badimón Maestro

Centro de realización y ubicación

Instituto Catalán de Ciencias Cardiovasculares (PROGRAMA ICCV)- IR, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.
Tlf: +34 93 556 5880; Email: lbadimon@santpau.cat

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Caracterización de CMs adultas de distintos reservorios.
- Caracterización y función de productos secretados por CMs.
- Identificación de mecanismos de pre-condicionamiento de las CMs.
- Estudios “proof-of-concept” en modelos animales pequeños.
- Estudios de eficacia y seguridad en modelos animales preclínicos.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboración entre participantes en CARDIOCEL para establecer modelos animales preclínicos con un standard de procedimiento unificado.
- Iniciativa Europea/Internacional para racionalizar el uso de terapias basadas en CMs y mejorar la percepción médica y social de su utilidad.
- Identificación de productos secretados por CMs con actividad terapéutica y caracterización de su función.
- Mejora de plataformas de administración y/o integración para la mayor eficacia de la terapia celular y/o basada en células madre.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Ferrer-Lorente R, Bejar MT, Tous M, Vilahur G, Badimon L. Systems biology approach to identify alterations in the stem cell reservoir of subcutaneous adipose tissue in a rat model of diabetes: effects on differentiation potential and function. *Diabetología* 57(1): 246-256; 2014. (IF= 6.06)
- Bejar MT, Ferrer-Lorente R, Peña E, Badimon L. Inhibition of Notch rescues the angiogenic potential impaired by cardiovascular risk factors in epicardial adipose stem cells. *FASEB J.* Aug; 30(8):2849-2859; 2016. (IF= 5.6)
- Bejar MT, Hernández Vera R, Vilahur G, Badimon L. Bone Marrow Cell Transplant From Donors With Cardiovascular Risk Factors Increases the Pro-atherosclerotic Phenotype in the Recipients. *American Journal of Transplantation* Dec; 16(12):3392-3403; 2016. (IF= 6.49)
- Fernández-Avilés F, Sanz-Ruiz R, Climent AM, Badimon L, Charron D, Fuster V, Janssens S, Kastrup J, Kim HS, Lüscher TF, Martin J, Menasché P, Simari R, Stone GW, Terzic A, Willerson JT, Wu J: the TACTICS (Transnational Alliance for Regenerative Therapies in Cardiovascular Syndromes) Writing Group. Global Position Paper on: Cardiovascular Regenerative Medicine. A Scientific Statement of the Transnational Alliance for Regenerative Therapies in Cardiovascular Syndromes (TACTICS). International Group for the Comprehensive Cardiovascular Application of Regenerative Medicinal Products. *European Heart Journal* Sep 1; 38(33):2532-2546; 2017 (IF= 23.42)
- Vilahur G, Oñate B, Cubedo J, Béjar MT, Arderiu G, Peña E, Casaní L, Gutiérrez M, Capdevila A, Pons-Lladó G, Carreras F, Hidalgo A, Badimon L. Allogenic adipose-derived stem cell therapy overcomes ischemia-induced microvessel rarefaction in the myocardium: systems biology study. *Stem Cell Research & Therapy* Mar 9;8(1): 52; 2017. (IF=4.22)

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL

RD16/0011/0027

Investigador principal

Nuria Montserrat Pulido

Centro de realización y ubicación

Instituto de Bioingeniería de Cataluña

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Nuestro grupo está interesado en el establecimiento de protocolos eficientes para la generación de líneas de células madre de pluripotencia inducida así como su diferenciación a diferentes tejidos de origen mesodérmico, incluyendo linaje cardíaco, endotelial y renal. A su vez, tenemos un especial interés en combinar nuestro conocimiento en el campo de la biología de desarrollo de las células madre con tecnologías emergentes en el campo de la ingeniería tisular, incluyendo la impresión 3D y el uso de matrices decelularizadas para la construcción de injertos cardíacos.

Colaboración establecida dentro de la Red

Nuestras colaboraciones con el grupo del Dr. Francisco Fernández Avilés han culminado hasta la fecha en publicaciones en el campo de la ingeniería cardíaca en las que hemos podido demostrar por primera vez, la posibilidad de generar injertos cardíacos a partir de células madre pluripotenciales y miocardio decelularizado. Contamos también con colaboraciones con otros grupos incluyendo al Dr. Felipe Prosper en el campo de ciencia básica y la diferenciación de células madre pluripotentes a células cardíacas.

Actividad destacada en los últimos 5 años

Garreta, E., Oriá, R., Tarantino, C., Pla-Roca, M., Prado, P., Fernández-Avilés, F., Campistol, J. M., Samitier, J. and **Montserrat, N.** *Tissue engineering by decellularization and 3D bioprinting.* **Materials Today**, 20 (4): 166-178 (2017). Impact factor: 21,695. Subject Category: MATERIALS SCIENCE, MULTIDISCIPLINARY. Ranking: 5/275. Decile: D1.

Garreta, E., de Oñate, L., Fernández-Santos, M. E., Oriá, R., Tarantino, C., Climent, A. M., Marco, A., Samitier, M., Martínez, E., Valls-Margarit, M., Matesanz, R., Taylor, D. A., Fernández-Avilés, F., Izpisua Belmonte, J. C. and **Montserrat, N.** *Myocardial commitment from human pluripotent stem cells: Rapid production of human heart grafts.* **Biomaterials**, 98: 64-78 (2016). Impact factor: 8,402. Subject Category: ENGINEERING, BIOMEDICAL. Ranking: 2/77. Decile: D1.

Aguirre A**, **Montserrat N****, Zacchigna S, Nivet E, Hishida T, Krause MN, Kurian L, Ocampo A, Vazquez-Ferrer E, Rodriguez-Esteban C, Kumar S, Moresco JJ, Yates JR 3rd, Campistol JM, Sancho-Martinez I, Giacca, M, Izpisua Belmonte JC. In vivo activation of a conserved microRNA program induces mammalian heart regeneration. **Cell Stem Cell**, 15 (5): 589-604 (2014). (**sharing first co-authorship). Impact factor: 22,268. Subject Category: CELL TISSUE ENGINEERING. Ranking: 1/21. Decile: D1.

Montserrat N, Nivet E, Sancho-Martinez I, Hishida T, Kumar S, Miquel L, Cortina C, Hishida Y, Xia Y, Esteban CR, Izpisua Belmonte JC. *Reprogramming of human fibroblasts to pluripotency with lineage specifiers.* **Cell Stem Cell**; 13 (3): 341-350 (2013). Impact factor: 22,151. Subject Category: CELL TISSUE ENGINEERING. Ranking: 1/18. Decile: D1.

Xia Y, Nivet E, Sancho-Martinez I, Gallegos T, Suzuki K, Okamura D, Wu MZ, Dubova I, Esteban CR, **Montserrat N**, Campistol JM, Izpisua Belmonte JC. *Directed differentiation of human pluripotent cells to ureteric bud kidney progenitor-like cells.* **Nature Cell Biology**, 15 (12): 1507-1515 (2013). Impact factor: 20,058. Subject Category: CELL BIOLOGY. Ranking: 7/185. Decile: D1.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL**RD16/0011/0021****Investigador principal**

José Luis de la Pompa Mínguez

Centro de realización y ubicación

Intercellular Signalling in Cardiovascular Development & Disease Lab. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC). Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid (España).
Tlf: +34 91 4531334; Email: jlpompa@cnic.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Función de NOTCH en la diferenciación de hiPSC a cardiomiocitos ventriculares.
- Función de NOTCH y BMP2 en la diferenciación de los progenitores valvulares.
- Función de NOTCH y BMP2 en la diferenciación de progenitores mesenquimales.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Función de NOTCH en la diferenciación de las hiPSC a cardiomiocitos ventriculares: Colaboración con el grupo de A. Raya
- Función de NOTCH y BMP2 en la diferenciación de los progenitores valvulares. Colaboración con el grupo de J.M. Pérez-Pomares
- Función de NOTCH y BMP2 en la diferenciación de progenitores mesenquimales. Colaboración con los grupos de P. Sepúlveda, S. Méndez-Ferrer y J.M. Pérez-Pomares

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Bmp2 and Notch cooperate to pattern the embryonic endocardium. Papoutsi T, Luna-Zurita L, Prados B, Zaffran S, de la Pompa JL. Development. 2018 Jul 2;145(13). PMID: 29853617.
- Myocardial Bmp2 gain causes ectopic EMT and promotes cardiomyocyte proliferation and immaturity. Prados B, Gómez-Apiñániz P, Papoutsi T, Luxán G, Zaffran S, Pérez-Pomares JM, de la Pompa JL. Cell Death Dis. 2018 Mar 14;9(3):399. PMID: 29540665.
- Mesenchymal Stem Cell Migration and Proliferation Are Mediated by Hypoxia-Inducible Factor-1 α Upstream of Notch and SUMO Pathways. Ciria M, García NA, Ontoria-Oviedo I, González-King H, Carrero R, De La Pompa JL, Montero JA, Sepúlveda P. Stem Cells Dev. 2017 Jul 1;26(13):973-985. PMID: 28520516.
- Sequential Ligand-Dependent Notch Signaling Activation Regulates Valve Primordium Formation and Morphogenesis. MacGrogan D, D'Amato G, Travisano S, Martínez-Poveda B, Luxán G, Del Monte-Nieto G, Papoutsi T, Sbroglio M, Bou V, Gomez-Del Arco P, Gómez MJ, Zhou B, Redondo JM, Jiménez-Borreguero LJ, de la Pompa JL. Circ Res. 2016 May 13;118(10):1480-97. PMID: 27056911.
- Sequential Notch activation regulates ventricular chamber development. D'Amato G, Luxán G, del Monte-Nieto G, Martínez-Poveda B, Torroja C, Walter W, Bochter MS, Benedito R, Cole S, Martínez F, Hadjantonakis AK, Uemura A, Jiménez-Borreguero LJ, de la Pompa JL. Nat Cell Biol. 2016 Jan;18(1):7-20. PMID: 26641715

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL**RD16/0011/0029****Investigador principal**

Francisco Fernández-Avilés Díaz

Centro de realización y ubicaciónHospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/ Doctor Esquerdo 46. 28007, Madrid (España). Tlf: 91 426 58 82. Email: faviles@ciber cv.es; faviles@secardiologia.es**Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre**

Desde el año 2001 la Terapia Celular y la Medicina Regenerativa en patología Cardiovascular ha sido una de las principales líneas de investigación. Desde entonces en el seno del grupo se han llevado a cabo 17 ensayos clínicos con diferentes ATMPs: CMN, SVF, MSC de médula ósea y grasa (ADSC), BM-MSC cardiopoyéticas y Células Stem Cardiacas Residentes (CSC), membranas de colágeno, etc... Línea de investigación clínica que ha ido siempre de la mano de la investigación preclínica desarrollada en el grupo, con el fin de obtener un conocimiento más profundo de estos tipos celulares y otros, como las células iP y los cardiomiocitos diferenciados de estas; así como sus mecanismos de acción in vitro y al ser aplicados en modelos de enfermedad cardiaca en animal pequeño (modelos murinos) y grande (en cerdo). Además, el grupo trabaja activamente en el campo de la bioingeniería, en la búsqueda de nuevos biomateriales y matrices que den soporte a estas células a la hora de crear tejido bioartificial cardiaco, trabajando en la decelularización de tejidos, con matrices de colágeno, bioimpresión 3D, etc.

Toda esta experiencia, junto a las colaboraciones internacionales establecidas en el campo, han llevado al grupo a la creación de los grupos: Transatlantic Alliance for Cell-based regeneration Therapies in CV Syndromes (TACTICS Group), y ESC Working Group on Cardiovascular Regenerative and Reparative Medicine. Grupos liderados por el Prof. Fernández-Avilés.

Colaboración establecida dentro de la Red

Dentro de la Red se mantienen colaboraciones muy activas con los grupos: del Dr. Antonio Bernad colaborando en el desarrollo del producto celular compuesto por CSC, aplicadas en el ensayo clínico CAREMI, Dr. Felipe Prósper con quien se colabora en diferentes estudios preclínicos de análisis de comportamiento electrofisiológico de cardiomiocitos derivados de iP y en ensayos clínicos con el uso de matrices de colágeno-ADSC (CARDIOMESH) y CSC, Dra. Nuria Montserrat trabajando activamente en Bioimpresión 3D de matrices decelularizadas combinados con cardiomiocitos derivados de iP, y Dr. Antony Bayés Genís (RD16/0011/0006) participando en el ensayo clínico AGTP II.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Safety and Efficacy of Intracoronary Infusion of Allogeneic Human Cardiac Stem Cells in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction: A Multicenter Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Clinical Trial. Fernández-Avilés F et al. Circ Res. 2018 Jun 19. pii: CIRCRESAHA.118.312823. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312823
- Global Overview of the Transnational Alliance for Regenerative Therapies in Cardiovascular Syndromes (TACTICS) Recommendations: A Comprehensive Series of Challenges and Priorities of Cardiovascular Regenerative Medicine. Fernández-Avilés F, et al. TACTICS Writing Group. Circ Res. 2018 Jan 19;122(2):199-201. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312099.
- The effect of intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells on all-cause mortality in acute myocardial infarction: rationale and design of the BAMI trial. Mathur A, et al. Eur J Heart Fail. 2017 Nov;19(11):1545-1550. doi: 10.1002/ejhf.829. Epub 2017 Sep 25.
- Global position paper on cardiovascular regenerative medicine. Fernández-Avilés F, et al.; TACTICS (Transnational Alliance for Regenerative Therapies in Cardiovascular Syndromes. Eur Heart J. 2017 Sep 1;38(33):2532-2546. doi: 10.1093/eurheartj/ehx248.
- Myocardial commitment from human pluripotent stem cells: Rapid production of human heart grafts. Garreta E, et al. Biomaterials. 2016 Aug; 98:64-78. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.04.003. Epub 2016 Apr 26.
- 6.Acellular human heart matrix: A critical step toward whole heart grafts. Sánchez PL, et al. Biomaterials. 2015

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL

RD16/0011/0019

Investigador principal

Miguel Torres Sánchez

Centro de realización y ubicación

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC).
Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid (España).

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Caracterización y Aislamiento de progenitores cardíacos capacidad regenerativa del miocardio adulto.
- Estudio de la Competición Celular en progenitores cardíacos y células madre embrionarias como mecanismo de reparación y regeneración tisular.
- Estudio de la función del gen Myc en la pluripotencia, diferenciación, proliferación y capacidad competitiva de células madre embrionarias y progenitores cardíacos.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Se ha colaborado con Ramón Muñoz Chápuli para el estudio de la proliferación y diferenciación de progenitores cardíacos en el embrión de mamífero.
- Se colabora con Antonio Bernad y Felipe Prósper sobre el papel de Myc y la competición celular en progenitores cardíacos y en células madre del músculo esquelético, respectivamente.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Clavería C, Giovinazzo G, Sierra R, **Torres M** (2013). Myc-driven endogenous cell competition in the early mammalian embryo. **Nature**. 500, 39-44
- Villa del Campo, C., Clavería, C., Rocío, Sierra, R. and **Torres, M.** (2014). Cell competition promotes phenotypically silent cardiomyocyte replacement in the mammalian heart. **Cell Reports**, 8, 1741-1751
- Padrón-Barthe, L., Temiño, S, Villa del Campo, C., Carramolino, L., Isern, J., and **Torres, M.** (2014) Clonal analysis identifies hemogenic endothelium as the source of the blood–endothelial common lineage in the mouse embryo. **Blood**, 124, 2523-2532
- Villa Del Campo C, Lioux G, Carmona R, Sierra R, Muñoz-Chápuli R, Clavería C, **Torres M** (2016) Myc overexpression enhances epicardial contribution to the developing heart and promotes extensive expansion of the cardiomyocyte population. **Scientific Reports** 6:35366. doi: 10.1038/srep35366.
- Díaz-Díaz C Fernández-de-Manuel L, Jiménez-Carretero D, Montoya MC, Clavería C, **Torres M** (2017). Pluripotency surveillance by Myc-driven competitive elimination of differentiating cells. **Developmental Cell**, 42: 585–599

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0010****Investigador principal**

Salvador Martínez Pérez

Centro de realización y ubicación

Instituto de Neurociencias (Centro mixto de la Universidad Miguel Hernandez (UMH) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)). Avda. Ramón y Cajal s/n. 03550 San Juan, Alicante (España).
Tlf: +34 965919221/9220; Email: smartinez@umh.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Estamos desarrollando estudios preclínicos encaminados a promover ensayos clínicos basados en la potencialidad neuroregeneradora y neurotrófica de células madre de la médula ósea, sobre todo de tipo hematopoyético y estromal, para terapia celular en enfermedades neurodegenerativas (esclerosis lateral amiotrófica y ataxia) y desmielinizantes (esclerosis múltiple y leucodistrofia).

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboración en estudios preclínicos con J.J. Toledo, J.M. García-Verdugo, J.L. Labandeira, A. Martínez-Serrano y J.M. Moraleda.
- Colaboración para el desarrollo de ensayos clínicos con el grupo de J. M. Moraleda

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Miguel Blanquer, A Jose M. Moraleda, Francisca Iniesta Martínez, A et al. Neurotrophic Bone Marrow Cellular Nests Prevent Spinal Motoneuron Degeneration In Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: A Pilot Safety Stud Stem Cells. 2012 Jun;30(6):1277-85. doi: 10.1002/stem.1080
- Jaramillo-Merchán J, Jones J, Ivorra JL, Pastor D, Viso-León MC, Armengól JA, Moltó MD, Geijo-Barrientos E, Martínez S. Mesenchymal stromal-cell transplants induce oligodendrocyte progenitor migration and remyelination in a chronic demyelination model (2013) Cell Death Dis. 29;4:e779
- Jones J, Estirado A, Redondo C, Pacheco-Torres J, Sierrol-Piquer MS, García-Verdugo JM, Martínez S "Mesenchymal stem cells improve motor functions and decrease neurodegeneration in ataxic mice". Mol Ther. 2014 Jul 29. doi: 10.1038/mt.2014.143. [Epub ahead of print PMID 25070719
- Diego Pastor, Mari Carmen Viso-León, Jonathan Jones, Jesus Jaramillo-Merchán, José Maria Moraleda, Juan Jose Toledo-Arál, Salvador Martinez. Comparative effects between bone marrow and mesenchymal stem cell transplantation in gdnf expression and motor function recovery in a motoneuron degenerative mouse model. Stem Cell Rev. 2012 Jun;8(2):445-58. DOI 10.1007/s12015-011-9295
- Valdor R, García-Bernal D, Bueno C, Ródenas M, Moraleda JM, Macian F, Martínez S. Glioblastoma progression is assisted by induction of immunosuppressive function of pericytes trough interaction with tumor cells. Oncotarget. 2017 8:68614-68626.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0025****Investigador principal**

Juan José Toledo Aral

Centro de realización y ubicación

Instituto de Biomedicina de Sevilla – IBIS (Hospital Univ. Virgen del Rocío/CSIC/Univ. de Sevilla)
Calle Antonio Maura Montaner, 41013 Sevilla (España).

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Terapia celular en enfermedades neurodegenerativas.
- Uso de agregados celulares de cuerpo carotídeo en terapia celular antiparkinsoniana.
- Desarrollo de modelos animales de parkinsonismo.
- Fisiopatología y uso terapéutico de las células madre adultas del cuerpo carotídeo.
- Producción de factores neurotróficos por trasplantes intracerebrales de cuerpo carotídeo.

Colaboración establecida dentro de la Red

Las principales colaboraciones dentro de la Red se dan en el programa NeuroCel con los grupos de los Dres. Fariñas, Labandeira, Martínez, Raya, Canals y García-Verdugo. Se realizan experimentos conjuntos, comparten reactivos, intercambian muestras y realizan visitas formativas entre los diferentes laboratorios.

Actividad destacada en los últimos 5 años**PUBLICACIONES:**

- Villadiego J, Romo-Madero S, García-Swinburn R, Suárez-Luna N, Bermejo-Navas A, Echevarría M, Toledo-Aral JJ. Long-term immunosuppression for CNS mouse xenotransplantation: Effects on nigrostriatal neurodegeneration and neuroprotective carotid body cell therapy. *Xenotransplantation*. 2018 Jun 22:e12410. doi: 10.1111/xen.12410. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29932254.
- Sobrino V, González-Rodríguez P, Anese V, López-Barneo J, Pardal R. Fast neurogenesis from carotid body quiescent neuroblasts accelerates adaptation to hypoxia. *EMBO Rep*. 2018 Mar;19(3). pii: e44598. doi: 10.15252/embr.201744598. Epub 2018 Jan 15. PubMed PMID: 29335248; PubMed Central PMCID: PMC5836101.
- Navarro-Guerrero E, Platero-Luengo A, Linares-Clemente P, Cases I, López-Barneo J, Pardal R. Gene expression profiling supports the neural crest origin of adult rodent carotid body stem cells and identifies CD10 as a marker for mesectoderm-committed progenitors. *Stem Cells*. 2016 Feb 11. doi: 10.1002/stem.2331. [Epub ahead of print]. Pubmed PMID: 26866353.
- Muñoz-Manchado AB, Villadiego J, Romo-Madero S, Suárez-Luna N, Bermejo-Navas A, Rodríguez-Gómez JA, Garrido-Gil P, Labandeira-García JL, Echevarría M, López-Barneo J, Toledo-Aral JJ. Chronic and progressive Parkinson's disease MPTP model in adult and aged mice. *J Neurochem*. 2016 Jan;136(2):373-87. doi: 10.1111/jnc.13409. Epub 2015 Nov 24. PubMed PMID: 26500044.
- Platero-Luengo A, González-Granero S, Durán R, Díaz-Castro B, Piruat JJ, García-Verdugo JM, Pardal R, López-Barneo J. An O2-sensitive glomus cell-stem cell synapse induces carotid body growth in chronic hypoxia. *Cell*. 2014 Jan 16;156(1-2):291-303. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.013. PubMed PMID: 24439383.

PATENTES:

- **TÍTULO:** "Stem cells derived from the carotid body and uses thereof". **INVENTORES:** Pardal R, Ortega P, Durán R, Bonilla V, López-Barneo J, Ordoñez, Toledo-Aral JJ. **APLICANTE:** Universidad de Sevilla. **Nº APLICACIÓN:** PCT/EP2008/060192. **INSTITUCIÓN EXPLOTADORA:** AXONOTHERAPIX S.L. **ACTIVA EN:** Europe, USA, Canada, Mexico, Japan, China, Israel... **FECHA DE COMIENZO:** 12/02/2010
- **TÍTULO:** "Process for detecting X-gal precipitate or other opaque precipitate by means of confocal microscopy". **INVENTORES:** Levitsky K, Villadiego Luque J, Toledo Aral JJ, López-Barneo J. **APLICANTE:** Universidad de Sevilla. **Nº APLICACIÓN:** PCT/ES2012/000180-WO 2013/001113 A1. **AÑO:** 2013
- **TÍTULO:** "Method for the diagnosis of vascular parkinsonism and Parkinson's disease". **INVENTORES:** Mir P; Solís, D; Huertas-Fernandez I. **APLICANTE:** Servicio Andaluz de Salud. **Nº APLICACIÓN:** PCT/EP2015/067748.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0024****Investigador principal**

Ángel Raya Chamorro

Centro de realización y ubicación

Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB). Hospital Duran i Reynals, 3r piso
 Av. Gran Vía 199-203. 08908, Hospitalet de Llobregat (Barcelona) (España). Email: araya@cmrb.eu

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Nuestro nodo combina los esfuerzos de los grupos de Ángel Raya en CMRB y de Antonella Consiglio en Universitat de Barcelona. Nuestro interés general es acelerar la traslación clínica de estrategias de medicina regenerativa basadas en células madre pluripotentes (PSC). Para ello, desarrollamos líneas de investigación en regeneración natural (principalmente en corazón de pez cebra y ratón neonato), diferenciación y maduración de células y tejidos cardíaco y neural para aplicaciones de terapia celular, y modelado de enfermedades (principalmente neurodegenerativas) usando iPSC de pacientes.

Colaboración establecida dentro de la Red

- En el contexto de NeuroCel, nuestro nodo colabora activamente en el estudio de mecanismos de neurodegeneración y neuroprotección en modelos de enfermedad de Parkinson basados en células (neuronas dopaminérgicas, astrocitos y microglía) derivadas de iPSC de pacientes.
- En el contexto de CardioCel, nuestro nodo colabora activamente en la generación de modelos experimentales de cardiomiopatía hipertrófica basados en iPSC de pacientes, y en el desarrollo de estrategias de ingeniería tisular miocárdica.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Notari M, Ventura-Rubio A, Bedford-Guaus SJ, Jorba I, Mulero L, Navajas D, Martí M, Raya A. (2018) The local microenvironment limits the regenerative potential of the mouse neonatal heart. *Sci Adv*, 4:eaa05553. PMID: 29732402
- Ojosnegros S, Cutrale F, Rodríguez D, Otterstrom JJ, Chiu C, Hortiguera V, Tarantino C, Seriola A, Mieruszynski S, Martínez E, Lakadamyali M, Raya A, Fraser SE. (2017) Cell-cell communication signaling modulated by polymerization-condensation of receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 114:13188-93. PMID: 29192024
- Pulecio J, Verma N, Mejía-Ramírez E, Huangfu D, Raya A. (2017) CRISPR/Cas9-based engineering of the epigenome. *Cell Stem Cell*, 21:431-47. PMID: 28985525
- Pulecio J, Alejo-Valle O, Capellera-García S, Vitaloni M, Rio P, Mejía-Ramírez E, Caserta I, Bueren JA, Flygare J, Raya A. (2016) Direct conversion of fibroblasts to megakaryocyte progenitors. *Cell Rep* 17(3):671-683. PMID: 27732845
- Patent Title: Human cardiac tissue construct, related methods of use.
 Inventors: Valls-Margarit M, Iglesias O, Jane R, Martínez E, Raya A
 Organisms: CMRB/IBEC
 Application number: EP18382391 - Patent priority country: EU - Patent priority date: 04/06/2018

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0016/0016****Investigador principal**

José Luis Labandeira García

Centro de realización y ubicación

Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS). Avenida de Barcelona, s/n, 15782 - Santiago de Compostela (A Coruña) (España). Email: joseluis.labandeira@usc.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Diferenciación a neuronas dopaminérgicas para terapia celular sustitutiva en E. de Parkinson.
- Estrategias de neuroprotección de neuronas dopaminérgicas
- Mecanismos de regulación de neurogénesis en zona subventricular (ZSV) adulta

Colaboración establecida dentro de la Red

- Estrategias de neuroprotección dopaminérgica a partir de co-trasplantes o co-cultivos con células potencialmente neuroprotectoras. Grupos TERCEL: Dr. Toledo (células C. Carotídeo), Dr. S. Martínez (células mesenquimales). Otras estrategias (Dr. Lanciego y Dr R. Franco: CIBERNED).
- Diferenciación de células dopaminérgicas desde iPS (Dr. Raya, TERCEL).
- Regulación de neurogénesis en ZSV adulta (Dra. Fariñas, TERCEL)

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Angiotensin Type 1 Receptor Antagonists Protect Against Alpha-Synuclein-Induced Neuroinflammation and Dopaminergic Neuron Death. Rodríguez-Perez AI, Sucunza D, Pedrosa MA, Garrido-Gil P, Kulisevsky J, Lanciego JL, Labandeira-García JL. Neurotherapeutics. 2018 Jul 9. doi: 10.1007/s13311-018-0646-z
- Prostaglandin EP2 receptors mediate mesenchymal stromal cells neuroprotective effects on dopaminergic neurons. Parga J.A., García-Garrote M., Martínez S., Raya A., Labandeira-García JL., Rodríguez-Pallares J. Molecular Neurobiology, 55(6): 4763-4773 (2017). DOI: 10.1007/s12035-017-0681-5
- Effects of Rho kinase inhibitors on grafts of dopaminergic cell precursors in a rat model of Parkinson's Disease. Rodríguez-Pallares J., Rodríguez-Pérez A.I., Muñoz A., Parga J.A., and Labandeira-García J.L. Stem Cells Translational Medicine 5: 804-815 (2016). DOI: 10.5966/sctm.2015-0182
- Rho Kinase and Dopaminergic Degeneration: A Promising Therapeutic Target for Parkinson's Disease. Labandeira-García JL, Rodríguez-Perez AI, Villar-Cheda B, Borrajo A, Dominguez-Meijide A, Guerra MJ. Neuroscientist. 2015; 21(6):616-29. doi: 10.1177/1073858414554954.
- Interaction between NADPH-oxidase and Rho-kinase in angiotensin II-induced microglial activation. Rodríguez-Perez AI, Borrajo A, Rodríguez-Pallares J, Guerra MJ, Labandeira-García JL. Glia. 2015;63(3):466-82. doi: 10.1002/glia.22765.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0017****Investigador principal**

Isabel Fariñas Gómez

Centro de realización y ubicación

Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física, Universidad de Valencia.
C/ Doctor Moliner 50. 46100 Burjassot (Valencia) (España). Email: Isabel.farinass@uv.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Análisis del potencial neurogénico de las células madre neurales.
- Análisis de la respuesta de células madre a alteraciones en la homeostasis y en el contexto de la neurodegeneración parkinsoniana.
- Estudio de los nichos neurogénicos como potenciales dianas terapéuticas.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboración científica con el grupo de Juan José Toledo Aral para el estudio del comportamiento de las células madre neurales en modelos de parkinsonismo experimental (Neurocel).
- Colaboración científica con el grupo de José Luis Labandeira para la evaluación de las acciones del sistema renina-angiotensina en las células madre neurales (Neurocel).
- Colaboración con el grupo de Agustín Zapata (M^a Ángeles Vicente) para el estudio del efecto de metástasis cerebrales por células leucémicas en los nichos neurogénicos (Oshimeta).
- Colaboración con el grupo de José María Pérez Pomares para el estudio de los efectos potenciales de la neurotrofina-3 sobre células madre cardíacas (Cardiocal).

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Perez-Villalba A, Sirerol-Piquer MS, Belenguer G, Soriano-Cantón R, Muñoz-Manchado AB, Villadiego J, Alarcón-Arís D, Soria FN, Dehay B, Bezard E, Vila M, Bortolozzi A, Toledo-Aral JJ, Pérez-Sánchez F, Fariñas I. (2018) Synaptic regulator α -synuclein in dopaminergic fibers is essentially required for the maintenance of subependymal neural stem cells. *The Journal of Neuroscience*, 38:814-825.
- Delgado AC, Ferrón SR, Vicente D, Porlan E, Perez-Villalba A, Trujillo CM, D'Ocón P, Fariñas I. (2014) Endothelial NT-3 delivered by vasculature and cerebrospinal fluid promotes quiescence of subependymal neural stem cells through nitric oxide induction. *Neuron*, 83:572-585.
- Porlan E, Martí-Prado B, Morante-Redolat JM, Consiglio A, Delgado AC, Kypta R, López-Otín C, Kirstein M, Fariñas I. (2014) MT5-MMP regulates adult neural stem cell functional quiescence through the cleavage of N-cadherin. *Nature Cell Biology*, 16:629-638.
- Porlan E, Morante-Redolat JM, Marqués-Torrejón MÁ, Andreu-Agulló C, Carneiro C, Gómez-Ibarlucea E, Soto A, Vidal A, Ferrón SR, Fariñas I. (2013) Transcriptional repression of Bmp2 by p21(Waf1/Cip1) links quiescence to neural stem cell maintenance. *Nature Neuroscience*, 16:1567-1575.
- Marqués-Torrejón MÁ, Porlan E, Banito A, Gómez-Ibarlucea E, Lopez-Contreras AJ, Fernández-Capetillo O, Vidal A, Gil J, Torres J, Fariñas I. (2013) Cyclin-dependent kinase inhibitor p21 controls adult neural stem cell expansion by regulating Sox2 gene expression. *Cell Stem Cell*, 12:88-100.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0014****Investigador principal**

Xavier Navarro Acebes

Centro de realización y ubicación

Dept. Cell Biology, Physiology and Immunology, Institute of Neurosciences, Universitat Autònoma de Barcelona.
Av. Can Domènech, Edif. M, Campus UAB, 08193 Bellaterra, Barcelona (España). Email: Xavier.navarro@uab.cat

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Una de las líneas del grupo se centra en la terapia celular mediante trasplante de células mesenquimales y de células progenitoras para la reparación de lesiones traumáticas de la médula espinal.

Una segunda línea se centra en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para enfermedades degenerativas de motoneuronas (ELA) mediante terapia celular y terapia génica.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Terapia celular con trasplante de células de la médula ósea en un modelo preclínico de ELA (ratón transgénico SOD1), en colaboración con grupos de Salvador Martínez y Rosario Osta.
- Terapia génica dirigida a neuregulinas para prevenir la degeneración de motoneuronas, en colaboración con grupo de JM García-Verdugo.
- Terapia celular con células mesenquimales para la reparación de lesiones de médula espinal, con grupos de Joan García y de Joan Vidal.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Rando A, Pastor D, Viso-León MC, Martínez A, Manzano R, Navarro X, Osta R, Martínez S. Intramuscular transplantation of bone marrow cells prolongs the lifespan of SOD1(G93A) mice and modulates expression of prognosis biomarkers of the disease. *Stem Cell Res Ther* 2018; 9(1):90.
- Gonzalez-Perez F, Hernández J, Heimann C, Phillips JB, Udina E, Navarro X. Schwann cells and mesenchymal stem cells in laminin or fibronectin aligned matrices support regeneration across a critical size defect of 15 mm in the rat sciatic nerve. *J Neurosurg Spine* 2018, 28:109-118.
- Mancuso R, Martínez-Muriana A, Leiva T, Gregorio D, Ariza L, Morell M, Esteban-Pérez J, García-Redondo A, Calvo AC, Atencia-Cibreiro G, Corfas G, Osta R, Bosch A, Navarro X. Neuregulin-1 promotes functional improvement by enhancing collateral sprouting in SOD1G93A ALS mice and after partial muscle denervation. *Neurobiol Dis* 2016, 95:168-178.
- López-Serrano C, Torres-Espín A, Hernández J, Alvarez-Palomo AB, Requena J, Gasull X, Edell MJ, Navarro X. Effects of the spinal cord injury environment on the differentiation capacity of human neural stem cells derived from induced pluripotent stem cells. *Cell Transplant* 2016, 25: 1833–1852.
- Torres-Espín A, Redondo-Castro E, Hernández J, Navarro X. Immunosuppression of allogenic mesenchymal stem cells transplantation after spinal cord injury improves graft survival and beneficial outcomes. *J Neurotrauma* 2015, 32:367-380.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0026****Investigador principal**

José Manuel García Verdugo

Centro de realización y ubicación

Laboratorio de Neurobiología Comparada. Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva, Universidad de Valencia. C/ Catedrático José Beltrán nº2. 46980 - Paterna (Valencia) (España). Email: j.manuel.garcia@uv.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

La principal línea de investigación de nuestro grupo consiste en el estudio de la neurogénesis adulta en diversos grupos de vertebrados, incluida la especie humana, además del análisis del comportamiento de las células madre neurales en diversas condiciones patológicas del sistema nervioso central.

Colaboración establecida dentro de la Red

Actualmente estamos llevando a cabo una colaboración con el grupo del Dr. Felipe Prósper que trata sobre la investigación en terapia celular y génica para un posible tratamiento de la esclerosis múltiple utilizando como herramienta el sistema CRISPR-Cas9. Por otra parte, colaboramos con el grupo del Dr. Xavier Navarro en el análisis ultraestructural de un modelo de terapia génica/celular dirigido a la ELA.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, James D, Mayer S, Chang J, Auguste KI, Chang EF, Gutierrez AJ, Kriegstein AR, Mathern GW, Oldham MC, Huang EJ, Garcia-Verdugo JM, Yang Z, Alvarez-Buylla A. *Nature*. 2018 Mar 15;555(7696):377-381. doi: 10.1038/nature25975.
- Adult Neurogenesis Is Sustained by Symmetric Self-Renewal and Differentiation. Obernier K, Cebrian-Silla A, Thomson M, Parraguez JI, Anderson R, Guinto C, Rodas Rodriguez J, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. *Cell Stem Cell*. 2018 Feb 1;22(2):221-234.e8. doi: 10.1016/j.stem.2018.01.003.
- Radial Glial Fibers Promote Neuronal Migration and Functional Recovery after Neonatal Brain Injury. Jinnou H, Sawada M, Kawase K, Kaneko N, Herranz-Pérez V, Miyamoto T, Kawase T, Miyata T, Tabata Y, Akaike T, García-Verdugo JM, Ajioka I, Saitoh S, Sawamoto K. *Cell Stem Cell*. 2018 Jan 4;22(1):128-137.e9. doi: 10.1016/j.stem.2017.11.005.
- Unique Organization of the Nuclear Envelope in the Post-natal Quiescent Neural Stem Cells. Cebrián-Silla A, Alfaro-Cervelló C, Herranz-Pérez V, Kaneko N, Park DH, Sawamoto K, Alvarez-Buylla A, Lim DA, García-Verdugo JM. *Stem Cell Reports*. 2017 Jul 11;9(1):203-216. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.05.024.
- Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe. Paredes MF, James D, Gil-Perotin S, Kim H, Cotter JA, Ng C, Sandoval K, Rowitch DH, Xu D, McQuillen PS, Garcia-Verdugo JM, Huang EJ, Alvarez-Buylla A. *Science*. 2016 Oct 7;354(6308). pii: aaf7073.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0036****Investigador principal**

Joan Vidal Samsó

Centro de realización y ubicación

Institut Guttmann
 Camí de Can Ruti, s/n, 08916 Badalona, Barcelona (España). Email: jvidal@guttmann.com

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Se ha colaborado con un grupo de la Red TERCEL, el BST (Banco de Sangre y Tejidos) en la realización de un ensayo clínico (RCT):

A prospective open-label, Intrathecal injection single-dose, phase I/IIa pilot study to assess the safety and to obtain preliminary efficacy results of autologous bone marrow transplantation in patients with Spinal Cord Injury (SCI). El Proyecto está codirigido por 2 miembros de la Red TERCEL y se basa en la realización de un estudio piloto de seguridad basado en el trasplante de células mesenquimales (MSCs) de cordón umbilical en pacientes afectados de una lesión medular traumática

Colaboración establecida dentro de la Red

La colaboración establecida, propone realizar un ensayo clínico con WJ-MSC, como tratamiento novedoso, prometedor y seguro, accesible para los pacientes, que puede minimizar el impacto de los efectos de una lesión medular mediante una combinación de neuroprotección, antiinflamación y efectos de regeneración axonal a través de su acción paracrina. Hemos desarrollado una base de datos basada en la información de la clasificación de pacientes a nivel clínico (funcional y estructural); subclínico (neurofisiológico y neuroimagen) que sirve para la selección de candidatos para este tipo de estudio.

Actividad destacada en los últimos 5 años**PUBLICACIONES:**

- Kumru, Hatice; Benito-Penalva, Jesus; Kofler, Markus; Vidal, Joan. Analgesic effect of intrathecal baclofen bolus on neuropathic pain in spinal cord injury patients. BRAIN RESEARCH BULLETIN Volumen: 140 Páginas: 205-211
- R.Coll, J.Vidal, H.Kumru, J.Benito, M.Valles, N.Ribó, M.Codinach, M.Blanco, S.G.Gómez, J.Vives, S.Querol, L.Rodríguez, J.García. Intrathecal administrati. CYTOTHERAPY Volumen: 20 Número: 5 2018.
- Gunduz, Aysegul; Rothwell, John; Vidal, Joan; Kumru, Hatice. Non-invasive brain stimulation to promote motor and functional recovery following spinal cord injury. NEURAL REGENERATION RESEARCH Volumen: 12 Número: 12 Páginas: 1933-1938

ENSAYOS CLÍNICOS:

- Antibodies against Nogo-A to enhance plasticity, regeneration and functional recovery after acute spinal cord injury, a multicenter European clinical proof of concept trial "NISCI".: H2020-PHC-2015-681094 Horizon. 2020
- A prospective, open-label, Intrathecal injection single-dose, phase I/IIa pilot study to assess the safety and to obtain preliminary efficacy results of allogenic stem cells from umbilical cord transplantation in patients with complete chronic traumatic spinal cord injury. Fundació Marató TV3. (2013-2015)

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0012****Investigador principal**

Josep M. Canals Coll

Centro de realización y ubicación

Departamento de Biomedicina. Creatio, production and validation center of advance therapies. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. IDIBAPS-Universitat de Barcelona
Carrer Casanova 143, 08036 Barcelona (España). Email: info.creatio@ub.edu

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Investigación de neurodesarrollo del núcleo estriado, tanto en condiciones normales como en modelos de la enfermedad neurodegenerativa de Huntington.
- Posibilidades terapéuticas ofrecidas por la neuroprotección e investiga el potencial de células mesenquimales para ser usado en terapia génica ex vivo para proteger las neuronas estriatales para la enfermedad de Huntington.
- Establecimiento de protocolos válidos y robustos para la diferenciación de células madre en neuronas específicas para enfermedades neurodegenerativas.
- Recapitulación de los circuitos cerebrales mediante la diferenciación de células madre en sistemas de brain-on-chip que reproducen las conexiones funcionales.
- Producción de medicamentos de terapias avanzadas en colaboración con empresas o entidades públicas.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Estudio de estrategias de neuroprotección para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas Proyecto co-financiado por un proyecto Europeo.
- Estudio del estrés de retículo endoplasmático en neuronas derivadas de células madre pluripotentes humanas obtenidas de pacientes con la enfermedad de Huntington.
- Estudio de la implicación de factores de transcripción en el desarrollo de núcleos cerebrales.
- Desarrollo de un sistema de caracterización molecular estandarizado de células madre mesenquimales.
- Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para enfermedades neurodegenerativas. Proyecto co-financiado por un proyecto Europeo.

Actividad destacada en los últimos 5 años**PUBLICACIONES:**

- García-Díaz Barriga G, Giralt A, Anglada-Huguet M, Gaja-Capdevila N, Orlandi JG, Soriano J, Canals JM, Alberch J. 7,8-dihydroxyflavone ameliorates cognitive and motor deficits in a Huntington's disease mouse model through specific activation of the PLCy1 pathway. *Hum Mol Genet.* 2017 26:3144-3160.
- Pardo M, García Díaz-Barriga AG, Straccia M, Sanders P, Alberch J, Canals JM. (HD iPSC Consortium). Developmental alterations in Huntington's disease neural cells and pharmacological rescue in cells and mice. *Nat Neurosci.* 2017 20:648-660.
- Martín-Ibáñez R, Pardo M, Giralt A, Miguez A, Guardia I, Marion-Poll L, Herranz C, Esgleas M, Garcia-Díaz Barriga G, Edel MJ, Vicario-Abejón C, Alberch J, Girault JA, Chan S, Kastner P, Canals JM. Helios expression coordinates the development of a subset of striatopallidal medium spiny neurons. *Development.* 2017 144:1566-1577.

ENSAYOS CLÍNICOS:

- Producción de partículas lentivirales para el estudio piloto de la infusión de linfocitos T diferenciados autólogos de sangre periférica expandidos y transducidos con un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti CD19 (A3B1) conjugado con las regiones coestimuladoras 4-1BB y CD3z (células ARI-0001) en pacientes con leucemia o linfoma CD19+ resistente o refractaria a tratamiento (N. EudraCT 2016-002972-29); promotor IDIBAPS.
- Producción del medicamento para el ensayo clínico de vacuna de células dendríticas para infectados con HIV-1 (NCT00402142); promotor Hospital Clínic de Barcelona.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0032****Investigador principal**

Alberto Martínez Serrano

Centro de realización y ubicación

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Laboratorio 305. UAM-Campus Cantoblanco
C/Nicolás Cabrera 1. 28049, Madrid (España). Email: amserrano@cbm.csic.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Desde 1996 nuestro grupo ha estado interesado en el estudio de la biología básica y posibles aplicaciones terapéuticas de células troncales neurales humanas, obtenidas de tejido fetal. Hemos llevado a cabo numerosos estudios encaminados a entender su proliferación en cultivo, su potencial de diferenciación, principalmente hacia neuronas.

El sistema modelo de estudio es la enfermedad de Parkinson (EP) (en roedor), y buena parte de nuestros esfuerzos se han encaminado a la generación de neuronas dopaminérgicas, funcionales, y con propiedades genuinas de sustancia negra. Estas neuronas se han trasplantado en roedores, revirtiendo los síntomas de EP.

En la actualidad trabajamos con células troncales humanas pluripotentes, neurales y mesenquimales, y estamos desarrollando bioimplantes controlables para la reposición neuronal y provisión de factores tróficos al cerebro dañado, así como organoides cerebrales que pudiesen proporcionar una fuente de tejido alternativa.

Colaboración establecida dentro de la Red

Las principales colaboraciones dentro de TerCel han sido con JL Labandeira-García (manipulación farmacológica de genes implicados en neurogénesis), Salvador Martínez (análisis histológico de cerebros de monos trasplantados), Antonio Bernad (senescencia de células madre mesenquimales, un artículo enviado), J Josep Canals (con quien estamos implicados en dos redes Marie S. Curie del programa H2020 de la UE, para la formación en nuestro caso de cinco doctores en total, el desarrollo de bioimplantes de distintos tipos de neuronas y células con propiedades tróficas, así como estudios moleculares de diferenciación fenotípica de distintos tipos de células madre, principalmente pluripotentes y neurales, y especificación regional en organoides). Por último, mantenemos una colaboración con el Prof. Ernest Arenas (miembro del advisory board) (estudio de nuevos genes implicados en la generación de neuronas dopaminérgicas, artículo en preparación).

Actividad destacada en los últimos 5 años

PUBLICACIONES: 5 Publicaciones desde 2013 (incluido):

- Formentini L, Pereira MP, Sánchez-Cenizo L, Santacatterina F, Lucas JJ, Navarro C, Martínez-Serrano A and Cuezva JM (2013) In vivo inhibition of the mitochondrial H⁺-ATP synthase in neurons promotes metabolic preconditioning. *EMBO Journal*, 2014 Apr 1;33(7):762-78. doi: 10.1002/embj.201386392. IF: 10.434
- Amato, L., Heiskanen, A., Caviglia, C., Shah, F., Zór, K., Skolimowski, M., ... & Emnéus, J. (2014). Pyrolysed 3D-Carbon Scaffolds Induce Spontaneous Differentiation of Human Neural Stem Cells and Facilitate Real-Time Dopamine Detection. *Advanced Functional Materials*, 24(44), 7042-7052. doi:10.1002/adfm.2014-00812. IF: 11.805
- Pino-Barrio MJ, García-García E, Menéndez P and Martínez-Serrano A (2015) V-myc immortalizes human neural stem cells in the absence of pluripotency-associated traits. *PLoS One*, 2015 Mar 12;10(3):e0118499. doi: 10.1371/journal.pone.0118499. eCollection 2015. IF: 3.234
- Ramos-Gómez M., Seiz Emma G. and Martínez-Serrano A (2015) Optimization of the Magnetic labeling of human neural stem cells and MRI visualization in the hemiparkinsonian rat brain. *J. Nanobiotechnology*, 13, 20. DOI: 10.1186/s12951-015-0078-4. IF: 4.115
- Martínez-Serrano A, Pereira MP, Avaliani N, Nelke A, Kokaia M and Ramos-Moreno T (2016) Short-term grafting of human neural stem cells: electrophysiological properties and motor behavioral amelioration in experimental Parkinson's disease. *Cell Transplantation*, *Cell Transplant.* 2016 Dec 13;25(12):2083-2097. doi: 10.3727/096368916X692069. IF 3.427

PATENTE: "Método para inducir un aumento en la génesis de neuronas dopaminérgicas en una población celular de células troncales fetales o adultas obtenidas de un mamífero". **P201531576**. Solicitada en el Registro de la Oficina Española de Patentes el 3 nov 2015

Inventores, por orden: Martínez Serrano A., Liste I., Ramos Gómez M., Seiz E.G., Courtois E.T.C., Moreno B., García López S., Pérez Pereira M. Sponsor: UAM

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0023****Investigador principal**

Jesús Vaquero Crespo

Centro de realización y ubicaciónHospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda
Calle Manuel de Falla, 1, 28222 Majadahonda, Madrid (España)**Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre**

- Terapia celular con células mesenquimales estromales en pacientes con Discapacidad Neurológica.

Colaboración establecida dentro de la Red

- En trámite con varios grupos de la Red TerCel.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Instauración de un Programa de Terapia Celular para Discapacidad Neurológica en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid
- Desarrollo de 6 ensayos clínicos no comerciales: ClinicalTrials.gov NCT01909154. ClinicalTrials.gov NCT02165904. ClinicalTrials.gov NCT02570932. Eudra CT 2015-002383-16. EUDRA: CT 2017-000975-10. EudraCT:2017 001824-23

PUBLICACIONES:

- PERILESIONAL INTRATHECAL ADMINISTRATION OF AUTOLOGOUS BONE MARROW STROMAL CELLS ACHIEVES FUNCTIONAL IMPROVEMENT IN PIGS SUFFERING CHRONIC PARAPLEGIA. M. Zurita, C. Aguayo, C. Bonilla, A. Rodríguez, J. Vaquero. *Cytotherapy* 15: 1218-1227, 2013.
- AN APPROACH TO PERSONALIZED CELL THERAPY IN CHRONIC COMPLETE PARAPLEGIA: THE PUERTA DE HIERRO PHASE I/II CLINICAL TRIAL. J. Vaquero, M. Zurita, Miguel A. Rico, et, for the Neurological Cell Therapy Group. *Cytotherapy* 18: 1024-1035, 2016.
- REPEATED SUBARACHNOID ADMINISTRATIONS OF AUTOLOGOUS MESENCHYMAL STROMAL CELLS SUPPORTED IN AUTOLOGOUS PLASMA IMPROVE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS SUFFERING INCOMPLETE SPINAL CORD INJURY. J. Vaquero, M. Zurita, M. A. Rico, et al, and the Puerta de Hierro Neurological Cell Therapy Group. *Cytotherapy* 19: 349-359, 2017.
- INTRATHECAL ADMINISTRATION OF AUTOLOGOUS BONE MARROW STROMAL CELLS IMPROVES NEUROPATHIC PAIN IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY. J. Vaquero, M. Zurita, M.A. Rico, et al. *Neurosci. Lett.* 670: 14-18. 2018.
- INTRATHECAL ADMINISTRATION OF AUTOLOGOUS MESENCHYMAL STROMAL CELLS FOR SPINAL CORD INJURY: SAFETY AND EFFICACY OF THE 100/3 GUIDELINE J. Vaquero, M. Zurita, M.A. Rico, C. et al, and The Neurological Cell Therapy Group from de Puerta de Hierro-Majadahonda Hospital. *Cytotherapy* 20: 806-818, 2018.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0001****Investigador principal**

José María Moraleda Jiménez

Centro de realización y ubicación

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB. Universidad de Murcia
Carretera Madrid-Cartagena s/n. El Palmar. 30107. Murcia (España). Tlf +34 968369532. Email: jmoraled@um.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Trasplante de células madre hematopoyéticas y terapia celular con subpoblaciones de células T y NK para tratamiento de neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes. Células madre y hemostasia.
- Estudios preclínicos y ensayos clínicos con células mononucleares de médula ósea, y células madre mesenquimales estromales de diferentes fuentes, así como con micropartículas y productos de ingeniería tisular.
- Estudios preclínicos y ensayos clínicos de células madre mesenquimales estromales modificadas mediante fucosilación enzimática para expresar HCELL, y mejorar su tránsito a los tejidos y su funcionalidad.
- Estudios preclínicos y ensayos clínicos con CAR-T cells.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboraciones en estudios preclínicos con los grupos de Salvador Martínez, Agustín Zapata, Jose Carlos Segovia, Damián García Olmo, Elisabeth Engel, José Becerra y Jorge Sierra.
- Colaboración en ensayos clínicos con los grupos de Salvador Martínez (ELA), Javier García-Sancho, Fermín Sánchez Guijo, Felipe Prósper (EC artrosis), estos grupos y el de Bernat Soria y Damián García Olmo en ensayos clínicos de isquemia y heridas en pie diabético, Fermín Sánchez Guijo, Felipe Prósper y JA Perez Simón en EICH.
- Colaboración con el Prof. Robert Sackstein de la Universidad de Harvard (asesor científico externo de TerCel).

Actividad destacada en los últimos 5 años**ENSAYOS CLÍNICOS:**

- Terapia celular en ELA. EudraCT: 2006-003096-12 y EudraCT: 2011-004801-25. ClinialTrials.gov Identifier: NCT00855400. NCT01254539. NCT02286011. EC convocatoria Carlos III 2018, ELA MSC im fase II.
- Tratamiento de la discopatía degenerativa lumbar con células Mesenquimales alogénicas. EudraCT:2012-004444-30. NCT01860417.
- Tratamiento de la osteoporosis con fractura vertebral con células madre mesenquimales de médula ósea fucosiladas. EudraCT:2012-005814-20. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02566655.
- Ensayo multicéntrico ARTROCELL con otros 7 grupos de TerCel. Inclusión de pacientes y producción celular.
- Ensayo multicéntrico NOMA con otros 7 grupos de TerCel. Inclusión de pacientes y producción celular.
- Ensayo multicéntrico ELA im, con otro grupo de TerCel. Inclusión de pacientes y producción celular.

PUBLICACIONES:

- Blanquer M et al. Neurotrophic bone marrow cellular nests prevent spinal motoneuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis patients: a pilot safety study. *Stem Cells*. 2012; 30(6):1277-85.
- García Santos JM et al. Spinal cord infusion of stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: Magnetic resonance spectroscopy shows metabolite improvement in the precentral gyrus. *Cytotherapy* 2016; 18(6):785-96.
- Noriega et al. Intervertebral disc repair by allogeneic mesenchymal bone marrow cells: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2017; 101(8):1945-51.
- Castellanos Get al. Amniotic membrane for the healing of chronic wounds-ulcers. *Placenta*. 2017; 59:146-153.
- Valdor R et al. Glioblastoma progression is assisted by induction of immunosuppressive function of pericytes through interaction with tumor cells. *Oncotarget*. 2017 Aug 2;8(40):68614-68626.
- Bernabé-García A et al. Amniotic membrane promotes focal adhesion remodeling to stimulate cell migration. *Sci Rep*. 2017; 7(1):15262. doi: 10.1038/s41598-017-15509-z
- Lozano Rivas N et. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018; 77(Suppl 2): AB1011.
- Giraldo A et al. Percutaneous contrast echocardiography-guided intramyocardial injection and cell delivery in a large preclinical model. *J Vis Exp*. 2018 Jan 21;(131). Doi:10.3791/56699.
- Lopez-Lucas MD et al. Production via good manufacturing practice of exofucosylated human mesenchymal stromal cells for clinical applications. *Cytotherapy* 2018 Aug29. Doi:10.1016/j.jcyt.2018.07.001.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0015****Investigador principal**

Fermín Sánchez-Guijo Martín

Centro de realización y ubicación

Unidad de Terapia Celular. Servicio de Hematología. IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca.
Paseo de San Vicente 58-182, 37007, Salamanca (España). Email: fermings@usal.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Análisis del papel de las células mesenquimales y sus vesículas extracelulares en la hematopoyesis normal y leucémica.
- Estudio preclínico y clínico del potencial de las células mesenquimales en el tratamiento de complicaciones postrasplante de progenitores hematopoyéticos (enfermedad injerto contra huésped, citopenias), en otras enfermedades inflamatorias, patología osteoarticular y cardio vascular.
- Producción celular en condiciones GMP: optimización y gestión de la calidad.

Colaboración establecida dentro de la Red

Las mismas que se indican en las líneas de investigación del grupo:

- Análisis del papel de las células mesenquimales y sus vesículas extracelulares en la hematopoyesis normal y leucémica (A. Zapata, F. Prósper, JM Moraleda, JC Segovia).
- Estudio preclínico y clínico del potencial de las células mesenquimales en el tratamiento de complicaciones postrasplante de progenitores hematopoyéticos (enfermedad injerto contra huésped, citopenias), en otras enfermedades inflamatorias, patología osteoarticular y cardio vascular (F. Prósper, JM Moraleda, JA Pérez Simón, J. García-Sancho, B. Soria, D. García-Olmo, J. Canals, J Becerra).
- Producción celular en condiciones GMP: optimización y gestión de la calidad (F. Prósper, J. García-Sancho, J.M. Moraleda, J. Canals).

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Ramos TL, Sánchez-Abarca LI, Redondo A, Hernández-Hernández A, Almeida AM, Rodríguez C, Ortega R, Puig N, Preciado S, Rico A, Muntión S, González-Porras JR, del Cañizo C, Sánchez-Guijo F. HDAC8 overexpression in mesenchymal stromal cells from JAK2+ myeloproliferative neoplasm: a new therapeutic target?. *Oncotarget* 2017; 8:28187-28202.
- Preciado S, Muntión S, Rico A, Pérez Romasanta LA, Ramos TL, Ortega R, Borrajo J, Corchete LA, Rodríguez C, Díez-Campelo M, Sánchez-Abarca LI, del Cañizo MC, Sánchez-Guijo F. Mesenchymal stromal cell irradiation interferes with the adipogenic/osteogenic differentiation balance improving their hematopoietic-supporting ability. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 443-451;
- Ibáñez-Fonseca A, Ramos T, González de Torre I, Sánchez-Abarca LI, Muntión S, Arias FJ, del Cañizo MC, Alonso M, Sánchez-Guijo F, Rodríguez-Cabello JC. Biocompatibility of Two Model Elastin-Like Recombinamer-Based Hydrogels Formed Through Physical or Chemical Crosslinking for Various Applications in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *J Tissue Eng Regen Med* 2018; 12: e1450-e1460.
- Blanco JF, García-Briñón J, Benito L, Pescador D, Muntión S, Sánchez-Guijo F. Human bone marrow mesenchymal stromal cells promote bone regeneration in a xenogenic rabbit model: a preclinical study. *Stem Cells Int* 2018 (Epub 5 Julio).
- Ensayo clínico "Treatment of severe steroid-refractory acute GvHD with mesenchymal stromal cells. A phase III randomized double-blind multi-center HOVON study"; Código EudraCT: 2012-004915-30; Código ensayo: HOVON-113-MS; Fase III; Promotor: Grupo HOVON (en España Co-Promotor Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca -IBSAL); Fármaco en estudio: células mesenquimales alogénicas; Indicación: enfermedad injerto contra huésped refractaria; IP en España: Dr. F. Sánchez-Guijo

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/00013****Investigador principal**

Damián García Olmo

Centro de realización y ubicación

Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz-U.A.M.
 Avda. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid (España). Email: damian.garcia@uam.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Estudios de seguridad de células troncales mesenquimales derivadas del lipoaspirado.
- Modelos experimentales de diferentes patologías.
- Estudio de las capacidades de las células troncales mesenquimales derivadas del lipoaspirado modificadas mediante fucosilación o mRNA bicistrónico en diferentes modelos experimentales.
- Terapia celular mediante ensayos clínicos y usos compasivos. Especial énfasis en patología fistulosa.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboración con el grupo RD16/0011/0001 y grupo RD16/0011/0002 en el análisis del efecto de las ASC fucosiladas en un modelos de Sepsis y en un modelo de enfermedad de Crohn (Proyecto financiado por el ISCIII)
- Colaboración con los grupos RD16/0011/0015 y RD16/0011/0005 en un ensayo clínico fase III para el tratamiento de la patología fistulosa perianal. Financiado por el ISCIII
- Colaboración con el grupo RD16/0011/0011 en el análisis del efecto de las ASC modificadas mediante mRNA en modelos de patologías inflamatorias (Proyecto financiado por la Com. Autónoma de Madrid)
- Colaboración con los grupos RD16/0011/0034, RD16/0011/0015, RD16/0011/0005 y RD16/0011/0003 en 2 ensayos clínicos financiados por el ISCIII en la convocatoria del año 2018.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- 60 publicaciones en los últimos 5 años, de las cuales 47 están relacionadas con las células troncales y destacando: Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. Panés J, García-Olmo D.; ADMIRE CD Study Group Collaborators. Lancet. 2016, 24;388(10051):1281-90.
- 4 patentes renovadas sobre células mesenquimales derivadas del tejido adiposo.
- 11 ensayos clínicos en los que ha participado en los últimos 5 años mediante tratamientos con células troncales.
- 8 proyectos de investigación financiados en convocatorias competitivas nacionales o de la UE en los últimos 5 años.
- 6 acuerdos de colaboración con empresas relacionados con el sector de las células.
- Participación como líderes en el primer medicamento de terapia celular que ha superado Fase III y aprobado por la EMA (Alofisel®).

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0003****Investigador principal**

Javier García-Sancho Martín

Centro de realización y ubicación

Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid.
Calle Sanz y Fores, 3, 47003 Valladolid (España)

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Uso clínico de Células Mesenquimales de Médula Ósea (MSV) para enfermedades osteo-articulares.
- Tratamiento de artrosis con MSV
- Tratamiento de discopatía lumbar con MSV
- Tratamiento de lesiones corneales con células del limbo corneal
- Tratamiento de lesiones corneales con células mesenquimales de Valladolid (MSV)

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboraciones con los nodos de Barcelona-Teknon, Murcia, Pamplona y Salamanca, principalmente en torno a tratamiento de lesiones osteoarticulares (artrosis, discopatía), con participación en el ensayo clínico paneuropeo RESPINE (H2020) y el nacional ARTROCELL, impulsado por una ayuda del ISCIII.
- Colaboración con el grupo del Dr. Becerra en temas de osificación.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Tratamiento de la gonartrosis con células mesenquimales alogénicas (MSV). EudraCT: 2011-005321-51 and NCT01586312 Vega et al (2015) Transplantation 99:1681-1690.
- Tratamiento de la **discopatía degenerativa lumbar** con células Mesenquimales alogénicas (MSV). **EudraCT:2012-004444-30** and NCT01860417. Noriega et al., (2017) Transplantation 101:1945–1951; García-Sancho et al (2017) Transplant Direct 3: e205.
- Treatment Of **Maxillary Bone Cysts** With Autologous Bone Mesenchymal Stem Cells (MSV-H) (BIOMAX) **EudraCT 2010-024246-30** and NCT01389666. Redondo et al. (2018) 1. J Craniomaxillofac Surg. 46:222-229
- Concesión EC pan-europeo **RESPINE (H2020)** Grupo Coordinador de la Producción Celular. Ref. 732163. Regenerative therapy of intervertebral disc... (RESPINE)
- Concesión EC multicéntrico **ARTROCELL** con otros 7 grupos de TerCel. Aporta protocolo de producción celular

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0035****Investigador principal**

José A. Pérez Simón

Centro de realización y ubicación

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS).
Avenida de Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla (España). Email: josea.perez.simon.sspa@juntadeandalucia.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Terapia celular en el contexto del trasplante hematopoyético y el tratamiento de las hemopatías malignas:

- Tcar: modelos preclínicos y ensayos clínicos
- Treg: modelos preclínicos y ensayo clínico (en el contexto de un proyecto H2020)
- Mesenquimales: ensayo clínico
- Proyecto "hemojuvenation": rejuvenecimiento del SNC mediante trasplante hematopoyético, modelos preclínicos; estudio del envejecimiento de los progenitores hematopoyéticos, modelos preclínicos

Colaboración establecida dentro de la Red

- Tcar: colaboración en ensayo clínico independiente coordinado por Clinic con otros 9 centros de la red
- Treg: colaboración con centros europeos fuera de la red
- Mesenquimales: colaboración en ensayo clínico independiente con otros 3 centros de la red

Actividad destacada en los últimos 5 años

Bejarano-García JA, Millán-Uclés Á, Rosado IV, Sánchez-Abarca LI, Caballero-Velázquez T, Durán-Galván MJ, Pérez-Simón JA, Piruat JI. Sensitivity of hematopoietic stem cells to mitochondrial dysfunction by SdhD gene deletion. *Cell Death Dis.* 2016 Dec 8;7(12):e2516. doi: 10.1038/cddis.2016.411

Del Rio ML, Bravo Moral AM, Fernandez-Renedo C, Buhler L, Perez-Simon JA, Chaloin O, Alvarez Nogal R, Fernandez-Caso M, Rodriguez-Barbosa JI. Modulation of cytotoxic responses by targeting CD160 prolongs skin graft survival across major histocompatibility class I barrier. *Transl Res.* 2016 Sep 15. pii: S1931-5244(16)30201-8. doi: 10.1016/j.trsl.2016.09.004. F.I 4.557 Q.1

García-Guerrero E, Pérez-Simón JA, Sánchez-Abarca LI, Díaz-Moreno I, De la Rosa MA, Díaz-Quintana A. The Dynamics of the Human Leukocyte Antigen Head Domain Modulates Its Recognition by the T-Cell Receptor. *PLoS One.* 2016 Apr 28;11(4):e0154219. doi: 10.1371/journal.pone.0154219.

Sánchez-Abarca LI, Hernández-Galilea E, Lorenzo R, Herrero C, Velasco A, Carrancio S, Caballero-Velázquez T, Rodríguez-Barbosa JI, Parrilla M, Cañizo CD, Miguel JS, Aijón J, Pérez-Simón JA. Human bone marrow stromal cells differentiate into corneal tissue and prevent ocular graft-versus-host disease in mice. *Cell Transplant.* 2015 Feb 18

Sánchez-Guijo F, Caballero-Velázquez T, López-Villar O, Redondo A, Parody R, Martínez C, Olavarría E, Andreu E, Prósper F, Díez-Campelo M, Regidor C, Villaron E, López-Corral L, Caballero D, Cañizo MC, Pérez-Simon JA. Sequential third-party MSC therapy for refractory acute graft-versus-host disease *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Jun 18. pii: S1083-8791(14)00365-6. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.015

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0022****Investigador principal**

José Becerra Ratia

Centro de realización y ubicación

Universidad de Málaga. Dpto. Biología Celular, Genética y Fisiología. Facultad de Ciencias.
Campus de Teatinos. 29071, Málaga (España)
Email: becerra@uma.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Terapia celular para la regeneración de hueso y cartílago
- Proteínas recombinantes y péptidos osteoinductores
- Biomateriales osteoconductores
- Diferenciación de MSC
- Secretoma de MSC
- Terapias celulares en clínica veterinaria

Colaboración establecida dentro de la Red

- Biodistribución de MSC fucosiladas (Jerónimo Blanco y JM^a Moraleda - E. Engel).
- Efecto del secretoma en un modelo murino de cicatrización de úlceras crónicas diabéticas
- Transfección de MSC de grasa de perro con el gen HIF-1alfa para mejorar el secretoma producido (Pilar Sepúlveda)
- Ingeniería tisular para lesiones del cartílago articular en oveja, con MSC autólogas de médula ósea y un scaffold polimérico (M. Monleón)

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Villatoro AJ, Claros S, Fernandez V, Alcoholado C, Fariñas F, Moreno A, Becerra J, Andrades JA. 2018. Safety and efficacy of the mesenchymal stem cell in feline eosinophilic keratitis treatment. BMC Vet Res, Mar 27;14(1):116. doi: 10.1186/s12917-018-1413-4.
- Gustavo A. Rico-Llanos, Jose Becerra, Rick Visser. 2017. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) enhances the osteogenic activity of bone morphogenetic protein-6 (BMP-6) in vitro and in vivo, and together have a stronger osteogenic effect than when IGF-1 is combined with BMP-2. J Biomed Mater Res A. 105(7):1867-1875.
- Rick Visser, Gustavo Adolfo Rico-Llanos, Hertta Pulkkinen, Jose Becerra. 2016. Peptides for bone tissue engineering. J Control Release. Dec 28; 244(Pt A):122-135.
- Orgaz F, Dzika A, Szychta O, Amat D, Barba F, Becerra J, and Santos-Ruiz L. Surface nitridation improves bone cell response to melt-derived bioactive borosilicate glass scaffolds. Acta Biomaterialia, 29:424-434. 2016.
- Felipe Orgaz, Leonor Santos Ruiz, Barba Martfn-Sonseca, Maria Flora, José Becerra, Daniel Amat. P201400570, 571 y 572. Bioactive glasses, bioactive glass scaffolds, and cell-seeded bioactive glass scaffolds; preparation methods; and uses thereof. Nº 10/07/2014. UMA, CSIC y Ciber-bbn.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0028****Investigador principal**

Jorge Sierra Gil

Centro de realización y ubicación

Institut de Recerca Sant Pau-Banc de Sang i Teixits – Institut Josep Carreras, Barcelona

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

1. Célula madre en LLA MLLr y célula infiltradora en el SNC.
2. Estroma anti-inflamatorio en LMA y resistencia a quimioterapia.
3. BMSC y modelos de Chrons/inflammatory bowel disease.
4. CARTs para LLA-T, LLA-B y LMA: nuevos CARs, biospecíficos y estrategias suicidas.
5. Enriquecimiento de células CAR T “stem” de memoria y ensayos clínicos (CD19, CD30, CD44v6).
6. Modelos murinos de xenotransplante.
7. Edición génica en stem cells.
8. BMSC e inflamación.
9. Infusión de linfocitos alogénicos como prevención o tratamiento de las recaídas leucémicas.
10. Terapia con linfocitos T específicos de las infecciones virales y fúngicas resistentes.
11. Nuevas modalidades de trasplante hematopoyético.

Colaboración establecida dentro de la Red

Creación y coordinación (Javier Briones, coordinador asociado del grupo Español de CAR (GECAR)). Participación en sus reuniones y presentación de proyectos. Participación en la actividad del grupo de Criobiología y Terapia Celular de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Participación en las reuniones de la Red-Tercel. Participación en la solicitud del proyecto de terapia CAR solicitado al ISCIII.

Diversos trabajos en colaboración con otros grupos de la Red:

Dr. Xavier Navarro (UAB), proyecto interno IP Ruth Coll para el estudio del efecto de dosis en modelo murino de lesión medular.

Dr. Antoni Bayès-Genís (IGTP), proyecto interno IP Luciano Rodríguez para el desarrollo de un medicamento de ingeniería tisular para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y proyectos competitivos externos PERIS 2017 y RETOS 2018 (PERICORD).

Dr. Ángel Raya (CMRB), proyectos RETOS 2018 (iSPANIA).

Actividad destacada en los últimos 5 años

Producción estandarizada de líneas celulares específicas de virus bajo las BPL, determinando los parámetros de cultivo críticos y caracterizando extensivamente el producto. Financiación RETOS 2017 para el proyecto T CelBanc.

2018_ PATENTE EUROPEA Núm. 17382614.0 "COMPOSITION FOR REGENERATING BONY TISSUE, METHOD FOR PREPARATION AND USE THEREOF" Joaquim Vives et al.

Publicaciones: Roura S. Stem Cell Res&Ther 8: 238. Reyes-Moreno et al. Cytotherapy 2017. Bueno C et al Leukemia 2016, Diaz de la Guardia R Stem Cell Reports 2017, Diaz de la Guardia R Haematologica 2018, Lopez-Millan B Oncoimmunology 2018, Escrivà L Oncoimmunology 2018

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0002****Investigador principal**

Agustín G. Zapata González

Centro de realización y ubicación

Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología, Universidad Complutense, 28040 Madrid (España).
T: 34913944979; Fax: 34913944981; Email: zapata@ucm.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Caracterización de los microambientes de los órganos linfo-hematopoyéticos, especialmente médula ósea y timo, con particular énfasis en el fenotipo y función de las células mesenquimales (MSC) de la primera y en el epitelio tímico.
- Papel jugado por Eph/Ephrinas y BMPs en el estroma de la médula ósea en condiciones normales y en distintas patologías hematológicas.
- Análisis de las propiedades inmunomoduladoras de las MSC.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Efectos de la señalización Eph/Ephrinas sobre la biología de las MSC de médula ósea en condiciones normales (Colaboración con grupo RD16/0011/0011, CIEMAT, Madrid) y en neoplasias mieloproliferativas (Colaboración con grupos RD16/0011/0011 y RD16/0011/0015, Salamanca)
- Análisis de las propiedades inmunomoduladoras de MSC de médula ósea y en modelos experimentales in vivo (Colaboración con grupos RD16/0011/0011 y RD16/0011/0015, Salamanca)
- Estudio del papel de MSC fucosiladas y no fucosiladas en un modelo experimental murino de sepsis (Colaboración con grupos RD16/0011/0013, Fundación Jiménez Díaz, Madrid y RD16/0011/0001, Murcia)

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Alfaro D, Zapata AG. (2018) Eph/Ephrin-mediated stimulation of human bone marrow mesenchymal stromal cells correlates with changes in cell adherence and increased cell death. *Stem Cell Res Ther.*9:172. doi: 10.1186/s13287-018-0912-3.
- Bednarek D, González-Rosa JM, Guzmán-Martínez G, Gutiérrez-Gutiérrez Ó, Aguado T, Sánchez-Ferrer C, Marques IJ, Galardi-Castilla M, de Diego I, Gómez MJ, Cortés A, Zapata A, Jiménez-Borreguero LJ, Mercader N, Flores I. (2015) Telomerase Is Essential for Zebrafish Heart Regeneration. *Cell Rep.*12:1691-703. doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.064
- García-Ceca J, Alfaro D, Montero-Herradón S, Tobajas E, Muñoz JJ, Zapata AG. (2015) Eph/Ephrins-Mediated Thymocyte-Thymic Epithelial Cell Interactions Control Numerous Processes of Thymus Biology. *Front Immunol.*6:333. doi: 10.3389/fimmu.2015.00333.
- Entrena A, Varas A, Vázquez M, Melen GJ, Fernández-Sevilla LM, García-Castro J, Ramírez M, Zapata AG, Vicente Á (2015) Mesenchymal stem cells derived from low risk acute lymphoblastic leukemia patients promote NK cell antitumor activity. *Cancer Lett.* 363:156-65. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.012.
- Mirones I, Angel Rodríguez-Milla M, Cubillo I, Mariñas-Pardo L, de la Cueva T, Zapata A, González C, Ramírez M, García-Castro J (2014) Dopamine mobilizes mesenchymal progenitor cells through D2-class receptors and their PI3K/AKT pathway. *Stem Cells* 32:2529-38. doi: 10.1002/stem.1745.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0034****Investigador principal**

Bernat Soria Escoms

Centro de realización y ubicación

Departamento de Regeneración y Terapia Celular. Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER). Avda. Américo Vespucio Nº 24, Parque Científico y Tecnológico Cartuja. 41092, Sevilla (España).
Email: bernat.soria@cabimer.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Terapia celular de la diabetes mellitus
- Biología de las células pluripotentes humanas
- Diferenciación celular
- Producción GMP de medicamentos celulares
- Ensayos clínicos

Colaboración establecida dentro de la Red

Grupos participantes (Bernat Soria, Damián García-Olmo, José María Moraleda, Javier García Sancho, Fermín Sánchez-Guijo, Felipe Prósper, Agustín Gregorio Zapata, Salvador Martínez, Josep María Canals):

- Participación en la elaboración de un protocolo consensuado para la producción de un MEI.
- Participación en una nueva propuesta de diseño de un Ensayo Clínico multicéntrico de Terapia Celular para la Isquemia Crítica del Miembro Inferior (Proyecto NOMA).

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Cobo-Vuilleumier N et al., LRH-1 agonism favours an immune-islet dialogue which protects against diabetes mellitus. Nat Commun. 2018;9(1):1488.
- Fernández O et al., Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: A triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. PLoS One. 2018;13(5): e0195891.
- Ensayos Clínicos del Programa de Investigación Clínica Independiente en Terapias Avanzadas. Proyecto NOMA: No-More-Amputations - PIC18/00010)
- Trasplante de Células Troncales Mesenquimales Autólogas de origen adiposo para el tratamiento del keratocono corneal (PI17/00523)
- Patentes: WO2017/021535; WO2016/038038; WO2016/042041; WO2015/014988; WO2014/195426

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL

RD16/0011/0008

Investigador principal

Elisabeth Engel López

Centro de realización y ubicación

Instituto de Bioingeniería de Cataluña

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

1. Biomateriales como soporte, liberador y activador de las células madre del huésped.
2. Biomateriales que modifican el microambiente celular, activando las células madre para promover la regeneración en tejidos como el hueso, el cartílago, la piel, el nervio y la vascularización.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Utilización de la bioluminiscencia para el seguimiento de las células fucosiladas y su anidación en el hueso (grupo del Dr. Moraleda).
- Utilización de andamios para la regeneración ósea con factores de crecimiento utilizando la bioluminiscencia y análisis del efecto del secretoma de células madre para la cura de úlceras de la piel (con el grupo del Dr. Becerra).

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Claudia Navarro-Requena; et al. PEG Hydrogel Containing Calcium-Releasing Particles and Mesenchymal Stromal Cells Promote Vessel Maturation. *Acta Biomater*, 2018, Vol. 67, p. 53-65
- Vila OF, et al. Real-Time Bioluminescence Imaging of Cell Distribution, Growth, and Differentiation in a Three-Dimensional Scaffold Under Interstitial Perfusion for Tissue Engineering. *Tissue Eng Part C Methods*. 2016 Sep;22(9):864-72
- Aitor Sanchez-Ferrero, et al. Development of tailored and self-mineralizing citric acid-crosslinked hydrogels for in situ bone regeneration. *Biomaterials* 68 (2015) 42-53
- Levato R, Planell JA, Mateos-Timoneda MA, Engel E. Role of ECM/peptide coatings on SDF-1 alpha triggered mesenchymal stromal cell migration from microcarriers for cell therapy. *Acta Biomater*. 2015 May;18:59-67.
- Inventors (by order of signature): Engel Lopez, Elisabeth; Castaño Linares, Oscar; Martí Muñoz, Joan; Planell Estany, Josep Anton Planell. Title: CONTROLABLE ION RELEASE CALCIUM PARTICLES, METHOD FOR PRODUCING SAME AND USE THEREOF
Application no.: 17382325.3-1466 Priority country: Spain Priority date: 01.06.2017 Title-holder entity: IBEC
Countries to which it has been extended: AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0011****Investigador principal**

José Carlos Segovia Sanz

Centro de realización y ubicación

Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas, CIEMAT.
Avenida Complutense, 40. 28040 Madrid (España). Tlf: +34 913 466 268. Email: jc.segovia@ciemat.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Investigación en terapias innovadoras de terapia génica y terapia celular para el tratamiento de enfermedades genéticas que afectan al sistema hematopoyético, como la Deficiencia en Piruvato Quinasa, y al metabolismo hepático, en concreto la Hiperoxaluria Primaria tipo I.
- Desarrollo de vectores lentivirales y de herramientas de edición génica basadas en CRISPR/Cas9 para su corrección génica.
- Uso de la reprogramación directa para la obtención de hepatocitos autólogos. Investigación en células mesenquimales estromales para la mejora de injerto hematopoyético.

Colaboración establecida dentro de la Red

Colaboración con diferentes grupos de la red para el desarrollo de vectores lentivirales expresando proteínas de interés para el estudio de la biología de factores neurotróficos (grupo de J.M. Canals), efrinas (grupo de A. Zapata). Desarrollo de modelos celulares mediante el uso de la tecnología CRISPR/Cas9 (grupo de J. Becerra). Estudio de las propiedades inmunomoduladoras de células mesenquimales estromales modificadas genéticamente (grupos de A. Zapata y de C. del Cañizo).

Actividad destacada en los últimos 5 años**CONTRATOS DE RELEVANCIA CON EMPRESAS:**

- Título: Gene therapy clinical trial for a metabolic red cell disease: Pyruvate Kinase Deficiency; Entidad: Rocket Pharmaceuticals (ForGeTPKD); De 2016 a 2021; Investigador Principal: Jose C. Segovia; Cuantía: 4.190.000€

DESIGNACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS:

- Inventores: Juan Bueren, Paula Río, Susana Navarro, África González, Guillermo Guenechea, José Carlos Segovia, José Antonio Casado; Título: Desarrollo de medicamento huérfano con designación de la Agencia Europea del Medicamento: Participación en el desarrollo del medicamento huérfano denominado: Lentiviral vector carrying the fanconi anaemia-a (FANCA) gene for the treatment of fanconi anaemia Type A. Nº: EMA/COMP/662962/2010
- Inventores: José C. Segovia, María García-Gomez, Susana Navarro, Néstor W. Meza, Juan A. Bueren, María García-Bravo. Título: Lentiviral vector containing the red-cell type Pyruvate Kinase (RPK) gene for the therapy of Pyruvate Kinase Deficiency (Orphan Drug). Nº: EMA/COMP/865665/2014 (EU/3/14/1330). Priority country: Europe; Application date: 21-05-2014; Priority date (designation date): 22-08-2014; Holder entity: CIEMAT / CIBERER / IIS-FJD; Companies that are licensing it: ROCKET PHARMACEUTICALS
- Inventores: José C. Segovia, María García-Gomez, Susana Navarro, Néstor W. Meza, Juan A. Bueren, María García-Bravo; Título: Lentiviral vector containing the human liver and erythroid pyruvate kinase (PKLR) gene for the therapy of Pyruvate Kinase Deficiency (MERILEN) (Orphan Drug). FDA# DRU-2016-5168; Priority country: USA; Application date: 18-12-2015; Priority date (designation date): 23-03-2016; Holder entity: CIEMAT / CIBERER / IIS-FJD; Companies that are licensing it: ROCKET PHARMACEUTICALS

PATENTES:

- Inventores: José C. Segovia, Oscar Quintana-Bustamante, Zita Gárate, Juan A. Bueren, Brian R. Davis; Título: Knock-In Induced Pluripotent Stem Cells (Ipscs) Derived From Peripheral Blood Mononuclear Cells And Uses Thereof. Application form Nº: EP15382545; Priority country: EUROPE. Application date: 05-11-2015; Holder entity: CIEMAT / CIBERER / IIS-FJD.
- Inventores: José C. Segovia, María García-Gomez, Susana Navarro, Néstor W. Meza, Juan A. Bueren, María García-Bravo; Título: Compositions and methods for enhanced gene expression of pklr; Application form Nº: RTWI-001/00US (326219-2001); Priority country: USA; Application date: 20-04-2016; Holder entity: CIEMAT; Companies that are licensing it: ROCKET PHARMACEUTICALS