



Medicina Regenerativa y Terapia Celular

Informe de Vigilancia Tecnológica



Genoma España
Medicina Regenerativa y Terapia Celular



**Medicina Regenerativa
y Terapia Celular**
Informe de Vigilancia Tecnológica



Genoma España
Medicina Regenerativa y Terapia Celular

Medicina Regenerativa y Terapia Celular

El presente informe de Vigilancia Tecnológica ha sido realizado en el marco del convenio de colaboración conjunta entre Genoma España y la Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid (FUAM).

Genoma España y la Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid (FUAM) agradecen la colaboración ofrecida a:

- Dr. Víctor González Rumayor
(Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa, Instituto de Salud Carlos III)
- Dr. Damián García-Olmo
(Hospital Universitario de La Paz.
Universidad Autónoma de Madrid)
- Dr. Angel Raya
(Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona)
- Dr. Álvaro Meana
(Centro Comunitario de Sangre
y Tejidos del Principado de Asturias)

La reproducción parcial de este informe está autorizada bajo la premisa de incluir referencia al mismo, indicando:
Medicina Regenerativa y Terapia Celular.
GENOMA ESPAÑA/FUAM.

Genoma España no se hace responsable del uso que se realice de la información contenida en esta publicación. Las opiniones que aparecen en este informe corresponden a los expertos consultados y a los autores del mismo.

© Copyright: Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica/Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid.

Autores: Gema Ruiz Romero (FUAM)
María Moreno (FUAM)
Marta López (Grupo Pera)
Miguel Vega (Genoma España)

Edición: Cintia Refojo (Genoma España)

Referencia: GEN-ES08002

Fecha: Marzo 2008

Depósito Legal: M-58618-2008

Diseño y realización: Creaciones Hazanas, S.L.

Índice de contenido

• RESUMEN EJECUTIVO	7
1. INTRODUCCIÓN A LA MEDICINA REGENERATIVA Y TERAPIA CELULAR	8
1.1. Células troncales embrionarias	12
1.2. Células troncales germinales	13
1.3. Células troncales fetales	14
1.4. Células troncales adultas	15
2. TECNOLOGÍAS CLAVE EN TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA	24
2.1. Métodos de obtención de células troncales embrionarias	24
2.1.1. Utilización de embriones crioconservados como fuente de células troncales	25
2.1.2. Obtención de células troncales a partir de blastómeros individuales	26
2.1.3. Activación de ovocitos por transferencia nuclear somática	27
2.1.4. Partenogénesis	28
2.1.5. Fusión celular	29
2.1.6. Obtención de células troncales embrionarias mediante reprogramación celular de células adultas	30
2.2. Obtención de células troncales adultas	32
2.2.1. Separación de células activadas por fluorescencia – FACS	32
2.2.2. Métodos de separación inmunomagnética	34
2.3. Cultivo de células troncales	34
2.3.1. Medios de cultivo estándares	34
2.3.2. Diferenciación controlada de células troncales embrionarias	37
3. APLICACIONES TERAPÉUTICAS Y ENSAYOS CLÍNICOS CON CÉLULAS TRONCALES	42
3.1. Aplicaciones terapéuticas de las células troncales	42
3.1.1. Regeneración del Sistema Nervioso	43
3.1.2. Regeneración del Sistema Cardiovascular	47
3.1.3. Regeneración de heridas	50
3.1.4. Diabetes	53
3.1.5. Regeneración de cartílago y hueso	55
3.2. Implantación clínica de las tecnologías de Medicina Regenerativa. Ensayos clínicos en marcha con células troncales adultas en España	57

4. SITUACIÓN ACTUAL DE LA TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA

61

4.1. Bancos de células troncales	61
4.1.1. Principales iniciativas en España	62
4.2. Legislación y políticas	67
4.3. Entorno empresarial	76
4.4. Situación en España	78
4.5. Retos y perspectivas	81

5. CONCLUSIONES

86

ANEXOS

88

Anexo I. Proyectos de investigación españoles relacionados con Terapia Celular y Medicina Regenerativa	88
Anexo II. Proyectos de investigación europeos relacionados con Terapia Celular y Medicina Regenerativa	119
Anexo III. Ejemplos de Ensayos clínicos con células troncales que se desarrollan en España	129
Anexo IV. Empresas relacionadas con Terapia Celular y Medicina Regenerativa	133
Anexo V. Principales patentes y solicitudes de patente en Terapia Celular y Medicina Regenerativa	155
Anexo VI. Legislaciones de países europeos sobre investigación con células troncales embrionarias	158
Anexo VII. Políticas Nacionales de Estados Europeos sobre investigación con células troncales	160
Anexo VIII. Fichas técnicas correspondientes a grupos de investigación del área de Terapia celular y Medicina Regenerativa	161

GLOSARIO

174

REFERENCIAS

176

Resumen ejecutivo

La Medicina Regenerativa junto a la Terapia Celular o el uso de células como agentes terapéuticos, plantean alternativas terapéuticas para enfermedades que no poseen tratamientos en la actualidad o estos no son efectivos. Dentro de este grupo de enfermedades susceptibles de desarrollar tratamientos basados en el uso de células troncales, se encuentran patologías que afectan a un gran número de personas como son las enfermedades neurodegenerativas, enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular o la diabetes, por citar algunos ejemplos.

En muchos casos el único tratamiento posible para estas dolencias es la realización de trasplantes para restaurar la función de los órganos o tejidos dañados. La Medicina Regenerativa y la Terapia Celular pretenden proporcionar elementos terapéuticos capaces de producir la regeneración de estos órganos y tejidos dañados, superando las limitaciones intrínsecas a la realización de un trasplante como son el número limitado de donaciones de órganos, o el posible rechazo inmune frente al órgano transplantado.

Debido a las expectativas terapéuticas que se plantean, junto con las posibles cuestiones éticas que puede implicar el uso de células troncales de origen embrionario, estas nuevas disciplinas suscitan un gran interés por parte de la sociedad, motivo por el cual es conveniente plantear con cautela y objetividad las posibilidades reales de la Terapia Celular y la Medicina Regenerativa.

Se trata de disciplinas emergentes con una intensa actividad investigadora, necesaria para poder conseguir los objetivos hacia los que se dirigen. Fruto de esta intensa actividad investigadora, en los últimos años han surgido los primeros ensayos clínicos, todos ellos con células troncales adultas como elemento terapéutico. Sin embargo, es necesario señalar que se encuentra en sus primeras etapas de desarrollo y es crítico continuar estudiando la biología básica de las células troncales para que las posibilidades terapéuticas que se plantean terminen convirtiéndose en hechos.

El presente informe pretende realizar una revisión de la situación actual de la investigación, así como del grado de desarrollo de las diferentes tecnologías relacionadas con estas disciplinas y de su traslado a la clínica. Se pretende también analizar las principales limitaciones y retos a los que se enfrentan los investigadores del área, así como cuáles son las aplicaciones con mayores perspectivas de desarrollo.

1. Introducción a la Medicina Regenerativa y Terapia Celular

Los grandes avances médicos y científicos que se han producido a lo largo del siglo XX han traído consigo un aumento en la esperanza de vida en los países desarrollados, así como una necesidad de desarrollar tratamientos especializados para determinadas enfermedades. En la actualidad no existen tratamientos eficaces disponibles para muchas enfermedades degenerativas provocadas por la muerte o el mal funcionamiento de células concretas. En otros casos, el transplante de órganos constituye una estrategia terapéutica adecuada, pero presenta inconvenientes relacionados con la falta de disponibilidad de órganos y con problemas de incompatibilidad, que pueden dar lugar a rechazo. La **Medicina Regenerativa** y la **Terapia Celular** se presentan como grandes promesas para el tratamiento de este tipo de enfermedades degenerativas.

POSIBLES APLICACIONES DE LA INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS TRONCALES

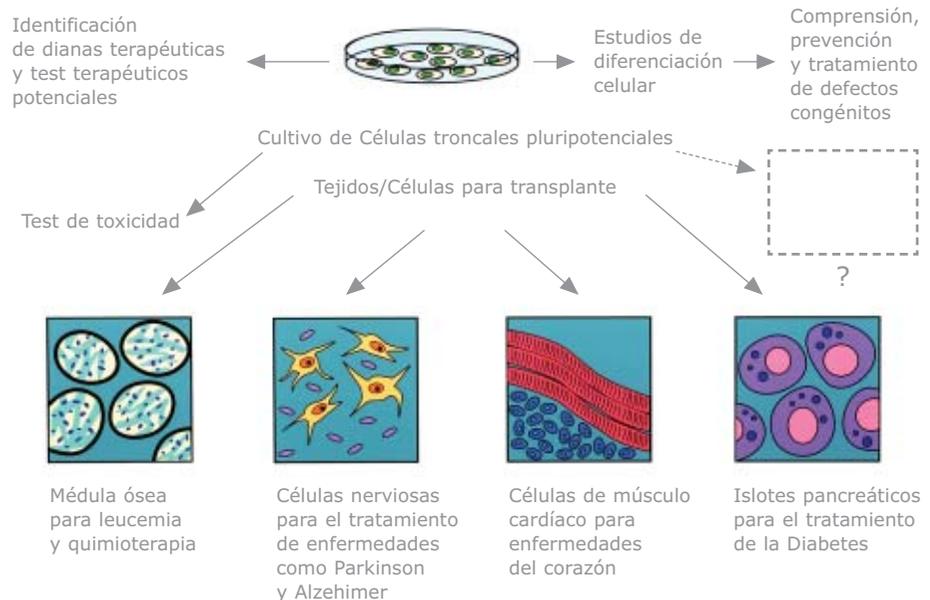


Figura 1. Aplicaciones de la investigación con células troncales.

Fuente: Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions (2001). National Institutes of Health.

La **Terapia Celular** se puede definir como el transplante de células vivas a un organismo con el propósito de reparar un tejido o funciones perdidas. Por su parte, la **Medicina Regenerativa** se puede definir como un área multidisciplinar emergente que busca el mantenimiento, la mejora o la restauración de la función de células, tejidos y órganos, mediante la aplicación de métodos relacionados principalmente con la Terapia Celular y la Ingeniería Tisular¹.

¹ Estudio preliminar de la situación de las nanotecnologías aplicadas a la medicina regenerativa en España (2006). Plataforma Española de Nanomedicina <http://www.nanomedspain.net/>

Las células utilizadas en Terapia Celular y Medicina Regenerativa son las denominadas **células madre** o **células troncales**, empleadas como agentes terapéuticos gracias a su capacidad para diferenciarse en células específicas necesarias para la reparación de grupos de células o de tejidos que han sufrido algún daño. El empleo de estas células puede realizarse mediante distintas estrategias: (i) implantación directa de células troncales para la construcción de nuevas estructuras, (ii) implantación de células troncales pretratadas para que sigan una línea de diferenciación concreta y (iii) estimulación de células endógenas para que ellas mismas puedan sustituir las estructuras dañadas².

CRONOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS TRONCALES

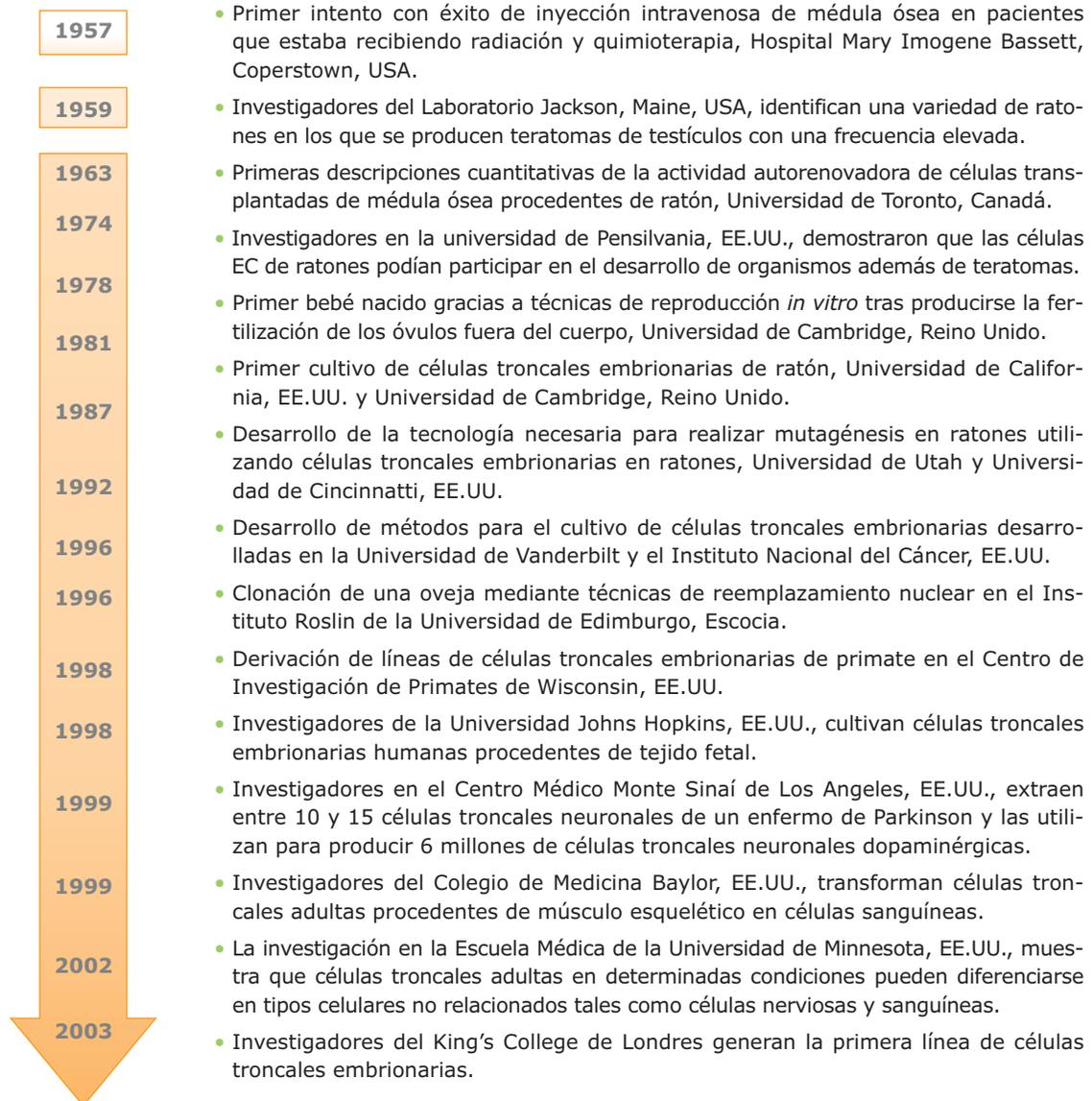


Figura 2. Cronología de la investigación con Células Troncales. Fuente: Stem Cell Forum http://www.stemcellforum.org.uk/about_stem_cell_research/key_achievements.cfm

² Brockes, J. P. y Kumar, A. (2005). Appendage regeneration in adult vertebrates and implications for regenerative medicine. *Science* vol. 310:1919-1923.

Las células troncales son un tipo de **células no especializadas** que tienen la capacidad de dividirse indefinidamente y producir, como fruto de esta división, una copia exacta de sí misma y los diferentes tipos celulares que existen en el organismo. Es decir, las células troncales son células **indiferenciadas** capaces de **autorrenovarse** y de producir células maduras con características y funciones concretas. El proceso por el cual las células troncales se transforman en un tipo celular especializado se denomina **diferenciación** y tiene lugar cuando la célula troncal recibe las señales fisiológicas adecuadas, como pueden ser los niveles de expresión de determinados genes.

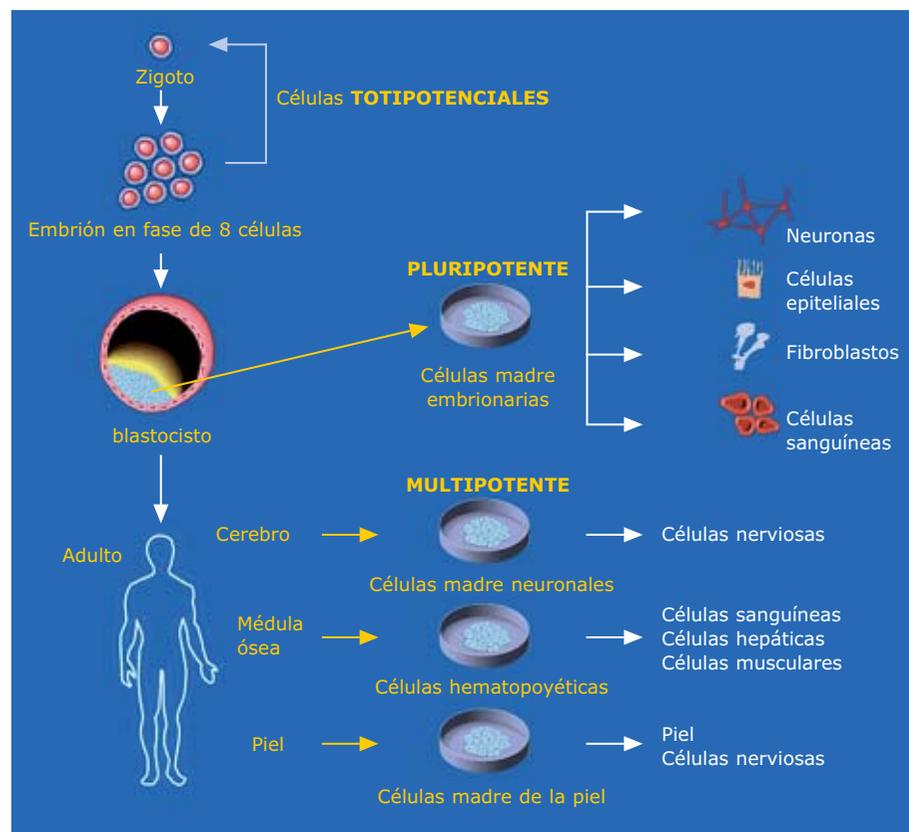


Figura 3. Tipos de células troncales.

Fuente: adaptado de Comisión Europea, Investigación en células troncales, <http://ec.europa.eu/research/quality-of-life/stemcells/about-graphic01.html>

Características de las células troncales³

- Células no diferenciadas.
- Pueden dividirse y multiplicarse en su estado no diferenciado por largos períodos de tiempo.
- Bajo condiciones fisiológicas o experimentales adecuadas pueden dar lugar a células más especializadas, como células nerviosas, células productoras de insulina, etc.

³ Informe sobre la investigación en células troncales de embriones humanos, Bruselas 2003.

Las células troncales pueden clasificarse según dos criterios: por su potencialidad y por su origen. En función de su potencialidad, es decir, en función de su capacidad de diferenciación en otros tipos celulares, se habla de células totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales:

- Células troncales **totipotenciales**. Aquellas células troncales que aparecen en las primeras etapas del desarrollo del embrión, en etapas anteriores a la formación del blastocisto. Estas células pueden diferenciarse en todos los tipos de células de tejidos y órganos así como en estructuras embrionarias como la placenta o el cordón umbilical.
- Células troncales **pluripotenciales** son aquellas células troncales, en concreto las células troncales embrionarias, que son capaces de diferenciarse en cualquier tipo de célula que pueda existir en órganos y tejidos, pero no en las células que forman estructuras embrionarias como la placenta y el cordón umbilical.
- Células troncales adultas **multipotenciales** son aquellas que se encuentran parcialmente especializadas pero que son capaces de formar un número determinado de tipos celulares. Un ejemplo de células troncales adultas multipotenciales son las células troncales hematopoyéticas que pueden diferenciarse en plaquetas, glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Células troncales **unipotenciales** son las células progenitoras que solo son capaces de diferenciarse en un único linaje celular. Este es el caso de las células troncales adultas que se encuentran en los diferentes tejidos del organismo y cuya función es actuar como reservorios de células en los tejidos para la vida del organismo.

JERARQUÍA DE LAS CÉLULAS TRONCALES

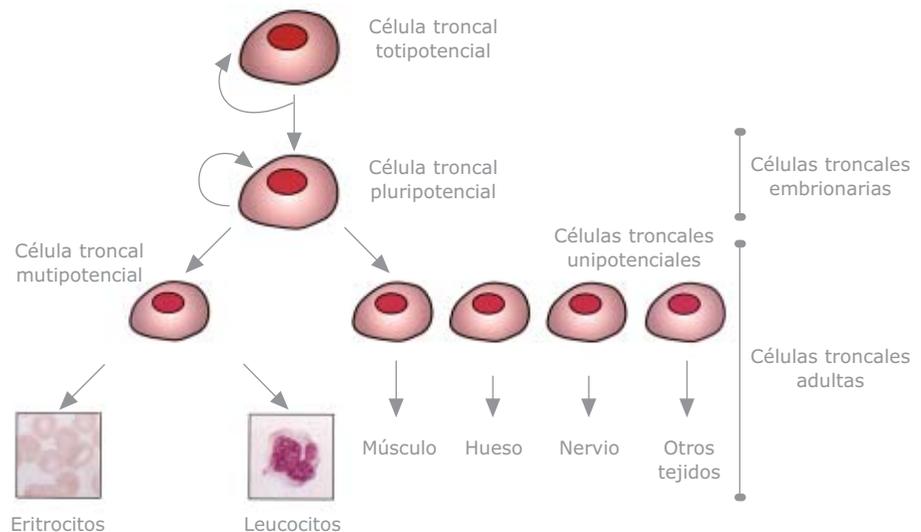


Figura 4. Jerarquía de las células troncales.

Fuente: adaptado de National Institutes of health – Stem cells
<http://stemcells.nih.gov/info/media/defaultpage.asp>

En función de su origen se pueden distinguir células troncales de origen embrionario, células troncales germinales, células troncales fetales y células troncales adultas.

Tipos de células troncales

1. **Células troncales embrionarias:** células troncales presentes en las primeras etapas de desarrollo del embrión (blastocisto) antes de que se produzca su implantación en el útero.
2. **Células troncales de origen germinal:** células troncales que pueden aislarse a partir de la línea embrionaria de producción de espermatozoides y óvulos.
3. **Células troncales fetales:** células troncales que aparecen en tejidos y órganos fetales con características similares a sus homólogos en tejidos adultos.
4. **Células troncales adultas:** células troncales que se encuentran en tejidos u órganos adultos.

1.1. Células troncales embrionarias

Las células troncales embrionarias son células troncales **pluripotenciales** que se encuentran en la masa celular interna del embrión en estado de blastocisto⁴.

Tras la fecundación de un óvulo por parte de un espermatozoide se produce el cigoto. Transcurridas alrededor de 30 horas tras la fertilización del óvulo, el cigoto comienza a dividirse y entre los días tres y cuatro el pre-embrión está constituido por doce células idénticas totipotentes que forman una masa compacta conocida como mórula. En los días posteriores, la mórula continúa dividiéndose y sus células comienzan a especializarse formando una esfera que recibe el nombre de blastocisto. El blastocisto está constituido por una capa externa denominada trofoblasto constituida por alrededor de 70 células, y una masa celular interna formada por unas 30 células. Estas células de la masa celular interna del blastocisto son células troncales multipotenciales y poseen la capacidad de diferenciarse en todos los tipos celulares que aparecen en los organismos adultos, siendo su función dar lugar a todos los tejidos y órganos⁵. Las células que forman parte del trofoblasto en etapas posteriores del desarrollo embrionario darán lugar a tejidos como la placenta y el cordón umbilical.

⁴ Blastocisto: estructura con forma esférica constituida por entre 30 y 150 células distribuidas en una capa externa (trofoectodermo), una masa celular interna y una cavidad interior o blastocelo. Aparece entre los días 4 y 7 del desarrollo embrionario y de su masa celular interna se extraen las células troncales embrionarias.

⁵ Stem Cells and the future of Regenerative Medicine (2003). National Academy of Sciences.



Figura 5. Obtención de células troncales embrionarias de la masa interna del blastocisto. Fuente: adaptado de Lanza, R. & Rosenthal, N. (2004). Investigación con células madre. Revista Investigación y Ciencia vol. 335.

En 1998 un grupo de investigadores de la Universidad de Wisconsin encabezados por James Thomson, fue el primero que consiguió obtener células troncales de la masa celular interna del blastocisto y establecer líneas celulares a partir de ellas *in vitro*⁶. Las células troncales embrionarias crecidas *in vitro* en presencia de los factores de crecimiento apropiados pueden dar lugar a células diferenciadas de múltiples tejidos⁷. Los diferentes métodos mediante los que se obtienen células troncales embrionarias, así como las técnicas cuyo objeto es la obtención de células diferenciadas a partir de células troncales embrionarias, serán expuestos en el apartado 2 del presente Informe.

1.2. Células troncales germinales

Las células troncales germinales son células troncales embrionarias pluripotenciales que derivan de los esbozos gonadales del embrión. Estos esbozos gonadales se encuentran en una zona específica del embrión denominada cresta gonadal y en un desarrollo embrionario normal dará lugar a óvulos y espermatozoides, es decir es la zona del embrión precursora de los gametos maduros.

Su capacidad de diferenciación es similar a la de las células troncales embrionarias derivadas de la masa celular interna del blastocisto pero presentan más dificultades en cuanto a su aislamiento⁸.

⁶ Thompson, J. *et al.* (1998). Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science*, 282:1145-1147.

⁷ Cotec, *Biología en la Medicina del Futuro* (2006).

⁸ Aflatoonian, B. y Moore, H. (2005). Human primordial germ cells and embryonic germ cells, and their use in cell therapy. *Current opinion in Biotechnology*, 16:530-535.

1.3. Células troncales fetales

En la etapa fetal también existen células troncales con capacidad de diferenciación y auto-renovación. Estas células troncales aparecen en tejidos y órganos fetales como sangre, hígado, pulmón y poseen características similares a sus homólogas en tejidos adultos aunque parecen mostrar mayor capacidad de expansión y diferenciación⁹.

Células troncales en tejidos fetales:

- Células troncales hematopoyéticas: presentes en sangre, hígado y médula ósea.
- Células troncales mesenquimales: presentes en sangre, hígado, médula ósea, pulmón, riñón y páncreas.
- Células troncales de endotelio: presentes en médula ósea y placenta.
- Células troncales epiteliales: presentes en hígado y páncreas.
- Células troncales neurales: presentes en cerebro y médula espinal.

Existen muchas dudas acerca del origen de las células troncales fetales. Su origen podría ser células embrionarias que aparecen distribuidas por todos los tejidos fetales como reservorios de células troncales, o bien podría tratarse de células troncales que proceden de nuevas oleadas de progenitores sin relación con las células troncales embrionarias¹⁰. Según sea su origen tendríamos que hablar por tanto de células pluripotenciales, es decir, con la misma capacidad de diferenciación de las células troncales embrionarias, o bien de células troncales con una capacidad de diferenciación más restringida similar a la que presentan las células troncales presentes en los individuos adultos.



Figura 6. Capacidad de diferenciación de las células troncales fetales. Fuente: elaboración propia.

⁹ O'Donoghue, K. (2004). Fetal Stem Cells. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 18:853-875.

¹⁰ Zapata, A. (2007). La Biología de las Células madre base de su aplicación clínica.

1.4. Células troncales adultas

Las células troncales adultas son células **no diferenciadas** que se encuentran en tejidos y órganos de individuos adultos y que poseen la capacidad de dar lugar a células diferenciadas del tejido en el que se encuentran. Podría decirse, por tanto, que actúan como **reservorio natural de células de repuesto** disponibles a lo largo de la vida del organismo cuando se produce algún daño en el tejido. Las células troncales adultas se han localizado en la mayoría de tejidos incluyendo hematopoyético, gastrointestinal, epidérmico, neuronal, músculo esquelético, músculo cardíaco, hígado, páncreas y pulmón¹¹.

Estas células se consideran multipotenciales, ya que son capaces de diferenciarse a un número limitado de tejidos, principalmente en función de su origen embrionario, pero existen distintos estudios que avalan la capacidad de estas células troncales adultas de diferenciarse en tipos celulares de capas embrionarias distintas. Esta capacidad que poseen las células troncales adultas para diferenciarse en células especializadas diferentes a las que aparecen en el tejido en el que residen recibe el nombre de **plasticidad**.

En la actualidad existe un intenso debate sobre cómo se produce este proceso de diferenciación. Hasta la fecha se han propuesto varios mecanismos para explicar el fenómeno mostrándose dos alternativas fundamentales: la **transdiferenciación** de células troncales adultas y la diferenciación por medio de mecanismos de **fusión**.

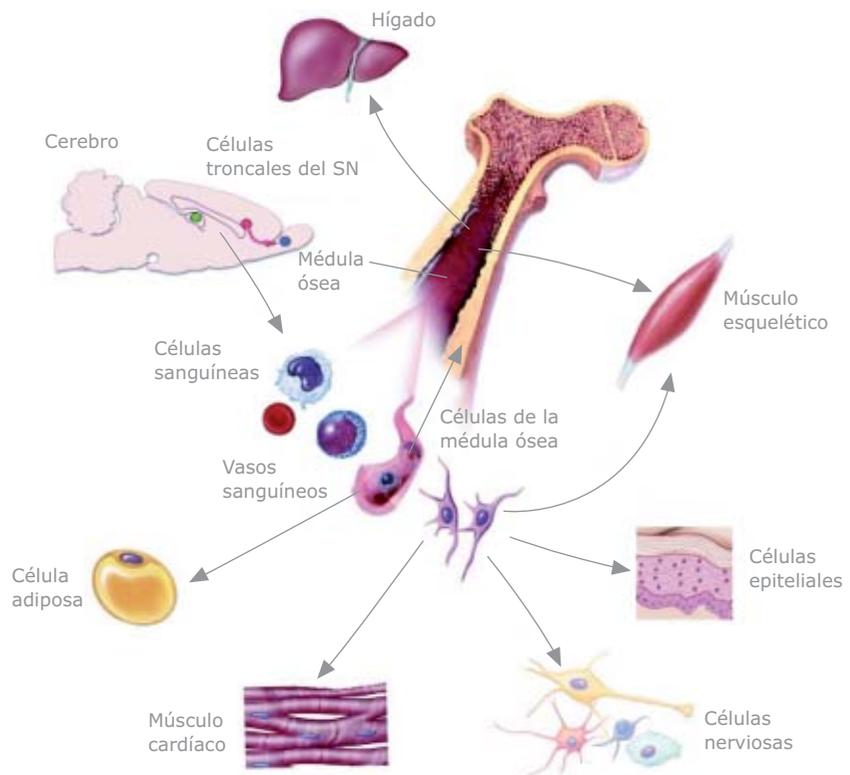


Figura 7. Plasticidad de células troncales adultas no humanas.

Fuente: Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions (2001). National Institutes of Health

¹¹ Prosper, F. (2002). Células troncales adultas. Congreso anual de Bioética, Canarias 2002.

La **transdiferenciación** es la capacidad de diferenciación directa (en presencia de los factores adecuados) de células troncales adultas en células procedentes de linajes embrionarios distintos al linaje del que proviene la célula troncal. Por ejemplo, a las células troncales mesenquimales, una población de células troncales adultas derivadas de la médula ósea y de las que se hablará en mayor profundidad a lo largo del presente apartado, se les ha atribuido capacidad de transdiferenciación a tejidos derivados de capas del embrión distintas del mesodermo del que derivan. Según estos estudios, las células mesenquimales son capaces, en condiciones adecuadas, de diferenciarse en células cuyo origen se sitúa en el ectodermo (neuronas y piel) y en el endodermo (hepatocitos, células pulmonares e intestinales).

Una segunda hipótesis para explicar la plasticidad que presentan las células troncales adultas es que dicha plasticidad se debe a fenómenos de **fusión** entre células. Se ha podido demostrar la fusión espontánea *in vitro* de células troncales mesenquimales con progenitores neurales e *in vivo* su fusión con hepatocitos en el hígado, neuronas de Purkinje en el cerebro y células musculares cardíacas en el corazón¹². Como consecuencia de esta fusión se forman células con características de las dos células que se fusionan y con doble dotación cromosómica fruto de la fusión de los dos núcleos.

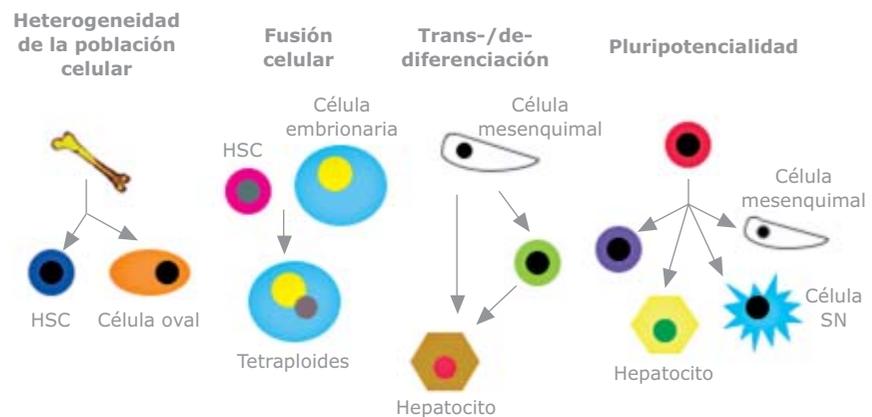


Figura 8. Posibles mecanismos de diferenciación de células troncales adultas.

Fuente: adaptado de Prósper, F. & Verfaillie, C. M. (2003). Células madre adultas. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, vol 26:345-356.

¹² Álvarez-Dolado, M. *et al.* (2003). Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*, 425:968-973.

En el siguiente cuadro se muestra un resumen de las principales ventajas e inconvenientes de los distintos tipos de células troncales (embrionarias, germinales y adultas) en base a su posible uso como agentes terapéuticos.

RESUMEN DE LAS PRINCIPALES VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS DISTINTOS TIPOS DE CÉLULAS TRONCALES EN BASE A SU POSIBLE USO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

Tipo de células	Ventajas	Inconvenientes
Células troncales embrionarias	<ul style="list-style-type: none"> • Pluripotentes. • Fácilmente aislables. • Fácil cultivo. • Producción en número suficiente. • Capaces de integrarse en los tejidos fetales durante el desarrollo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo inmune. • Posibilidad de diferenciarse en tipos celulares inapropiados o generar tumores. • Riesgos de contaminación (células de soporte de origen animal...).
Células troncales germinales	<ul style="list-style-type: none"> • Pluripotentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • La fuente de la que se obtienen es escasa. • <i>In vivo</i> pueden desarrollar células de teratomas embrionarios.
Células troncales adultas	<ul style="list-style-type: none"> • Multipotentes. • Tienen mayor potencial de diferenciación que el supuesto previamente. • No producen reacciones de rechazo inmune. • Pueden ser estimuladas por fármacos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Son escasas. • Difíciles de aislar. • Crecimiento lento. • Se diferencian mal en cultivo. • Difícil manipulación. • Difícil producción en cantidades adecuadas para el trasplante. • Se comportan de diferente manera según el tejido de procedencia. • Muestran acortamiento de los telómeros. • Portan las anomalías genéticas que tenga el paciente (heredadas y adquiridas).

Tabla 1. Resumen de las principales ventajas e inconvenientes de los distintos tipos de células troncales.

Fuente: Aguilera, J. J. (2004). Presente y futuro de las células troncales. Últimas investigaciones en Biología: Células madre y Células Embrionarias. MEC- Aulas de Verano.

Como se ha indicado previamente, se han encontrado células troncales adultas en gran cantidad de tejidos. A continuación se indican los principales tipos de células troncales adultas.

▪ Células hematopoyéticas

Las células troncales hematopoyéticas son, junto a las células mesenquimales, las células denominadas Side Population y las células progenitoras adultas multipotenciales o MAPCs, los diferentes tipos de células troncales que se encuentran en la médula ósea¹³.

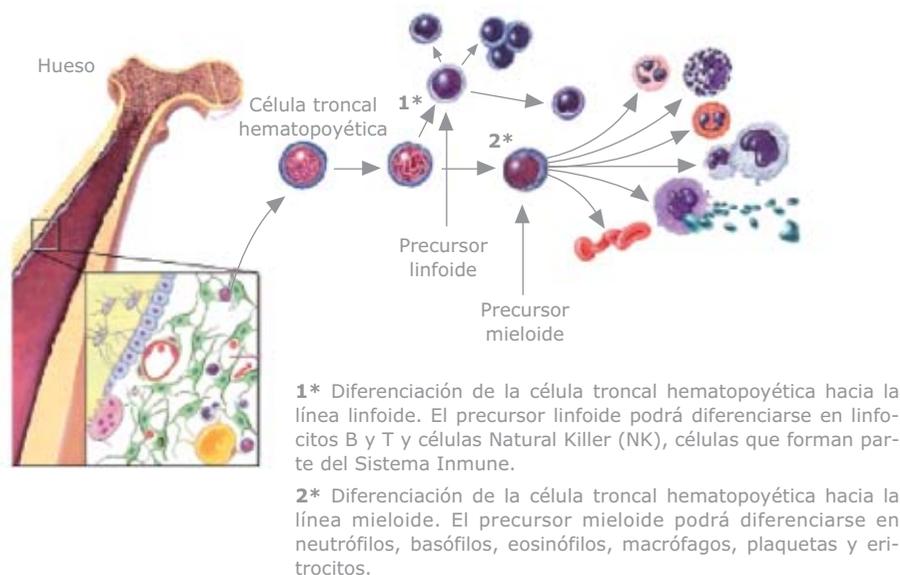


Figura 9. Diferenciación de células troncales hematopoyéticas.

Fuente: adaptado de Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions (2001). National Institutes of Health.

La función de este tipo de células troncales en el organismo es el mantenimiento y intercambio de las células que forman la sangre (eritrocitos, plaquetas, macrófagos, etc.) y el sistema inmune (linfocitos, células natural killer). De todas las células troncales presentes en el individuo adulto, las células hematopoyéticas son las mejor caracterizadas ya que su estudio se remonta a los últimos 50 años.

▪ Células mesenquimales

Las células troncales mesenquimales son un tipo de células troncales adultas que pueden encontrarse en la médula ósea, piel, músculo, tejido adiposo o sangre periférica¹⁴. Presentan una amplia diversidad en cuanto a su distribución por los diferentes tejidos *in vivo*, en base a la cual muestran diferente capacidad de proliferación y diferenciación y distinto grado de dificultad de aislamiento.

¹³ Prósper, F. & Verfaillie, C. M. (2003). Células madre adultas. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 26:345-356.

¹⁴ Dennis, J. E. *et al.* Bone Marrow mesenchymal stem cells. *Stem cell Handbook* – Humana Press 2004.

Los criterios que deben cumplir estas células para ser consideradas como células troncales mesenquimales son:

- (i) Capacidad para adherirse al plástico cuando son cultivadas *in vitro*.
- (ii) Presencia de marcadores de superficie típicos de células mesenquimales (proteínas como CD105, CD73 y CD90) y ausencia de marcadores característicos de células hematopoyéticas, monocitos, macrófagos o células B.
- (iii) Capacidad de diferenciación *in vitro* en condiciones adecuadas en, al menos, osteoblastos, adipocitos y condroblastos¹⁵.

En cuanto a su capacidad de diferenciación se han desarrollado estudios que demuestran *in vitro* e *in vivo* la capacidad de las células troncales mesenquimales de diferenciarse a osteoblastos, condroblastos, adipocitos y mioblastos esqueléticos¹⁶, tejidos todos ellos que derivan del mesodermo.



Figura 10. Diferenciación de células mesenquimales.

Fuente: adaptado de Krabbe, C. *et al.* (2005). Neural transdifferentiation of mesenchymal stem cells – a critical review. *Apmis*, 113:831-844.

¹⁵ Docheva, D. *et al.* (2007). Human mesenchymal stem cells in contact with their environment: surface characteristics and their integrin system. *J. Cell. Moll. Med.*, 11:21-38.

¹⁶ Prósper, F. & Verfaillie, C. M. (2003). Células madre adultas: fuentes, características y perspectivas sobre su uso terapéutico. *An Sist Sanit Navar*, 26:345-56.

▪ Células troncales hepáticas

A diferencia de órganos como el corazón o el cerebro que presentan una capacidad de regeneración limitada, el hígado de individuos adultos muestra una capacidad regenerativa bastante alta. La regeneración hepática puede tener lugar mediante la proliferación de dos tipos de células hepáticas, los **hepatocitos** y las **células ova-les**. En respuesta a lesiones agudas del hígado (hepatectomias de 2/3 de la superficie total del hígado u exposición a hepatotoxinas) los hepatocitos son capaces de entrar en fase de división para regenerar el tejido dañado. Las células ova-les por su parte son activadas en aquellas condiciones patológicas en las que los hepatocitos no pueden dividirse (intoxicación etílica aguda, exposición a tóxicos como fenobarbitol o cocaína, etc.) y como consecuencia de su activación proliferan produciendo hepatocitos capaces de restaurar el daño hepático¹⁷.

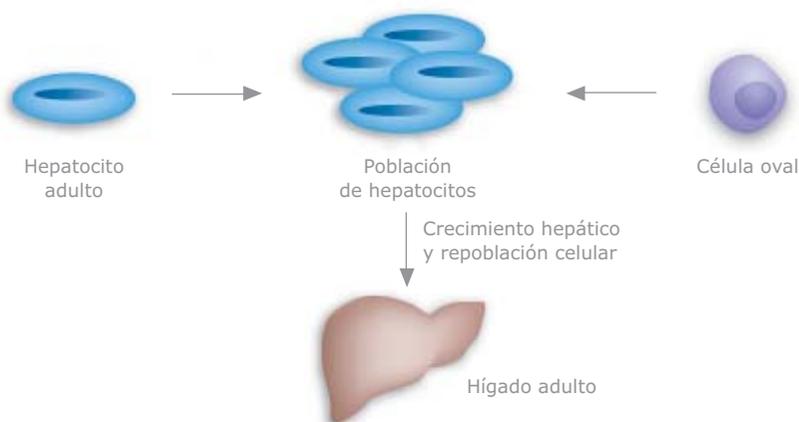


Figura 11. Células responsables de la regeneración hepática.

Fuente: adaptado de Fausto, N. (2005). Tweaking liver progenitor cells. *Nature Medicine*, 11:1053-1054.

La existencia de un único progenitor hepático en organismos adultos es un tema que actualmente no se encuentra esclarecido en su totalidad. En tejidos fetales, los hepatoblastos son capaces de diferenciarse en hepatocitos y en células ova-les¹⁸. En cuanto a organismos adultos, las primeras candidatas a células troncales hepáticas fueron las células ova-les. Éstas son células multipotenciales capaces, como se comentó anteriormente, de diferenciarse en hepatocitos y también en epitelio ductal, pero la presencia en su superficie de marcadores característicos de células hematopoyéticas plantea dudas acerca de su origen hepático o mesenquimal¹⁹.

¹⁷ Shafritz, D. A. *et al.* (2006). Liver stem cells and prospects for liver reconstitution by transplanted cells. *Hepatology*, 43, 2 Suppl 1:S89-98.

¹⁸ Fougère-Deschatrette, C. (2006). Plasticity of hepatic cell differentiation: bipotential adult mouse liver clonal cell lines competent to differentiate *in vitro* and *in vivo*. *Stem Cells*, 24:2098-2109.

¹⁹ Prósper, F. *et al.* (2006). Transplante celular y terapia regenerativa con células madre. *An Sist Sanit Navar*. Vol. 29 suplemento 2.

▪ Células troncales de músculo

En el cuerpo humano existen tres tipos de músculos, el músculo liso, el músculo esquelético y el músculo cardíaco. El músculo liso se localiza en los órganos de contracción involuntaria (aparatos reproductor y excretor, vasos sanguíneos, piel y órganos internos). El músculo esquelético por el contrario, se encuentra unido al esqueleto y es el responsable de movimientos de contracción voluntaria.

En el músculo esquelético se han localizado una población de células troncales que reciben el nombre de **células satélite**. Estas células se encuentran normalmente en estado de latencia, pero cuando se produce algún daño en el tejido muscular son capaces de proliferar y diferenciarse para restaurar las fibras musculares dañadas. Su capacidad de diferenciación es limitada, aunque algunos estudios han señalado una capacidad de diferenciación superior a la esperada²⁰. Otro tipo de células troncales con una mayor capacidad de diferenciación que han sido identificadas en el músculo esquelético son las denominadas **células troncales derivadas del músculo** (*Muscle Derived Stem Cells – MDSC*). Estas células muestran una capacidad de proliferación *in vitro* mayor que las células satélite y muestran también un mayor poder de diferenciación y una fuerte capacidad de auto-renovación²¹.

En cuanto al músculo cardíaco, hasta hace pocos años era una creencia generalizada el hecho de que órganos como el cerebro y el corazón no poseían capacidad regenerativa. En los últimos años, diversos estudios avalan la existencia de células cardíacas con capacidad de regeneración en corazones adultos de pequeños y grandes mamíferos, incluido el ser humano²². Estas **células progenitoras cardíacas** son multipotenciales y pueden diferenciarse tanto *in vitro* como *in vivo* en cardiomiocitos (células cardíacas contráctiles), células musculares lisas y células endoteliales vasculares. Se trata de pequeñas poblaciones de células cuya función está relacionada con el mantenimiento de la homeostasis celular en el miocardio durante la vida del individuo y participan en procesos de remodelación en patologías cardíacas²³.

²⁰ Prósper, F. & Verfaillie, C. M. (2003). Células madre adultas: fuentes, características y perspectivas sobre su uso terapéutico. *An Sist Sanit Navar*, 26:345-56.

²¹ Qu-Petersen, Z. *et al.* (2002). Identification of a novel population of muscle stem cells in mice: potential for muscle regeneration. *The Journal of Cell Biology*, 157:851-64.

²² Anversa, P. *et al.* (2007). Concise Review: Stem Cells, Myocardial Regeneration, and Methodological Artifacts. *Stem Cells*, 25:589-601.

²³ Torella, D. *et al.* (2006). Resident human cardiac stem cells: role in cardiac cellular homeostasis and potential for myocardial regeneration. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 3 Suppl 1:S8-13.

▪ Células troncales del Sistema Nervioso

Al igual que ocurría con el músculo cardíaco, el Sistema Nervioso también ha sido considerado hasta hace pocos años como un órgano sin capacidad de regeneración. Sin embargo, la existencia de células progenitoras capaces de sustituir neuronas dañadas ha sido demostrada en aves, reptiles o en mamíferos como el ser humano²⁴. Concretamente, las **células troncales neuronales** se localizan fundamentalmente en una zona denominada la *fascia* dentada del hipocampo y en la zona sub-ventricular de los ventrículos laterales²⁵.

En ratones se ha podido demostrar que en los ventrículos laterales se encuentran células troncales indiferenciadas las cuales migran hacia el bulbo olfatorio arrastradas por el líquido cefalorraquídeo, líquido que rellena la cavidad cerebrospinal. Al llegar al bulbo olfatorio, estas células troncales son capaces de diferenciarse en neuronas y células gliales²⁶. Por otra parte, al ser cultivadas *in vitro*, estas células troncales forman unos agregados de células denominados neuroesferas que están constituidos por células que poseen capacidad de auto-renovación y diferenciación en los tipos celulares anteriormente mencionados.

Recientemente, un grupo de investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío y la Universidad de Sevilla, han publicado el hallazgo de células troncales en el sistema nervioso periférico, concretamente en una zona denominada cuerpo carotídeo, una pequeña glándula localizada junto a la arteria carótida²⁷.

En lo que se refiere a la caracterización de las células troncales presentes en el sistema nervioso en humanos, un tipo concreto de células gliales, los **astrocitos**, han sido propuestos como células troncales multipotenciales en el cerebro de humanos. Científicos de la Universidad de Valencia demostraron que, al menos en ratones, los astrocitos de esta región del cerebro eran capaces de generar nuevas neuronas²⁸.

▪ Células troncales de la Piel

La piel humana es un órgano que se encuentra en un proceso de renovación constante. Está constituida por tres capas (epidermis, dermis e hipodermis), que se encuentran estrechamente interrelacionadas entre sí. La capacidad de renovación que presenta la piel se debe a la presencia de células troncales en la epidermis que actúan como reservorio de células.

²⁴ Curtis, M. A. *et al.* (2007). Human Neuroblasts Migrate to the Olfactory Bulb via a Lateral Ventricular Extension. *Science*, 315. (no. 5816):1243-1249.

²⁵ Galli, R. *et al.* (2007). Neural Stem Cells An Overview. (2003). *Circulation Research*, 92:598-608.

²⁶ Células gliales: células nerviosas que no forman parte de manera directa de la transmisión del impulso nervioso como ocurre con las neuronas, sino que su función se refiere más bien a actuar como sostén. Son células gliales los astrocitos, los oligodendrocitos y las células de la microglía.

²⁷ Pardal, R. *et al.* (2007). Glia-like Stem Cells Sustain Physiologic Neurogenesis in the Adult Mammalian Carotid Body. *Cell*, 131:364-377.

²⁸ Doetsch, F. *et al.* (1999). Subventricular zone astrocytes are neural Stem Cells in the adult mammalian Brain. *Cell*, 97:703-716.

En la epidermis humana se han localizado dos tipos de células progenitoras. Se trata de las **células troncales epidérmicas**, que se localizan fundamentalmente en la protuberancia (*bulge*) del folículo piloso y de las **células amplificadoras transitorias** o TAC que se encuentran distribuidas por la lámina basal. Unas y otras se diferencian entre sí por sus diferentes capacidades de diferenciación y proliferación.

Las células troncales epidérmicas se presentan *in vivo* en un estado de latencia pero, cuando se produce un daño en el tejido o cuando son cultivadas en el laboratorio, son capaces de autorrenovarse durante largos períodos de tiempo y diferenciarse a células especializadas. Las células amplificadoras transitorias, por el contrario, muestran *in vivo* una tasa de división muy elevada pero con una menor capacidad de diferenciación, mientras que *in vitro* muestran una capacidad de proliferación más limitada que las células troncales epidérmicas²⁹.

El producto de las células progenitoras de la epidermis son los queratinocitos, que son las células más abundantes de la epidermis y con capacidad para producir queratina³⁰. Estos queratinocitos se disponen formando capas y van pasando progresivamente desde la capa basal de la epidermis hasta la más externa, en un proceso que dura entre 40 y 42 días.

²⁹ Watt, F. M. *et al.* (2006). Epidermal stem cells: an update. *Current Opinión in Genes & Development*, 16:518-524.

³⁰ Queratina: proteína con funciones estructurales presente en uñas, cabellos o piel.

2. Tecnologías clave en Terapia Celular y Medicina Regenerativa

En el siguiente apartado se presentan las principales técnicas empleadas en Terapia Celular y Medicina Regenerativa que tienen por objeto la obtención de células troncales, tanto adultas como embrionarias, su cultivo en laboratorio y su diferenciación a tipos celulares concretos. Es necesario señalar que la estandarización de las metodologías es un punto crítico para los futuros usos terapéuticos de las células troncales.

2.1. Métodos de obtención de células troncales embrionarias

En la actualidad existen diferentes tecnologías que buscan la obtención de células troncales embrionarias que presenten un elevado grado de potencialidad y sean capaces de diferenciarse en los distintos tipos celulares que forman parte del organismo adulto.

A continuación se exponen las diferentes tecnologías mediante las cuales pueden obtenerse células troncales embrionarias. Se incluyen las técnicas que permiten su obtención directa y una revisión de las técnicas basadas en principios de reprogramación celular³¹ de células adultas.

Técnicas de obtención de células troncales embrionarias

- Técnicas que permiten la obtención directa de células troncales embrionarias:
 - Utilización de embriones crioconservados como fuente de células troncales.
 - Obtención de células troncales a partir de blastómeros individuales.
- Técnicas basadas en principios de reprogramación celular:
 - Transferencia nuclear somática.
 - Fusión celular.
 - Reprogramación de células adultas.
 - Partenogénesis.

³¹ La reprogramación celular consiste en la transformación de una célula en otra distinta que sea capaz de transformarse a su vez en cualquier célula de cualquier tejido, es decir el objetivo es conseguir obtener células similares a las células troncales embrionarias a partir de células adultas. Fuente: www.andaluciainvestiga.com. Conferencia de José Cibelli "Reprogramación celular en investigación con células madre" (2007).

2.1.1. Utilización de embriones crioconservados como fuente de células troncales

En un tratamiento de fecundación *in vitro* se fecunda un óvulo con un espermatozoide, bien mediante técnicas clásicas de inseminación artificial colocando juntos los ovocitos con los espermatozoides previamente tratados y seleccionados, o bien por medio de la técnica más novedosa de **microinyección intracitoplasmática**³². Una vez fecundado el óvulo se constituye el cigoto que, tras divisiones sucesivas, dará lugar al blastocisto, en cuya masa celular interna se encuentra la fuente de células troncales embrionarias. Los blastocistos pueden ser entonces conservados hasta un máximo de cinco años³³ mediante técnicas de **criopreservación**³⁴. De estos embriones crioconservados pueden obtenerse células troncales embrionarias de la masa interna del blastocisto, previa descongelación. Estas células posteriormente pasan a ser cultivadas en el laboratorio reproduciendo las condiciones del tejido que se quiere obtener.

Los **embriones crioconservados** que se utilizan son embriones sobrantes de tratamientos de reproducción humana asistida y a su donación le precede el consentimiento informado por escrito de los donantes³⁵.

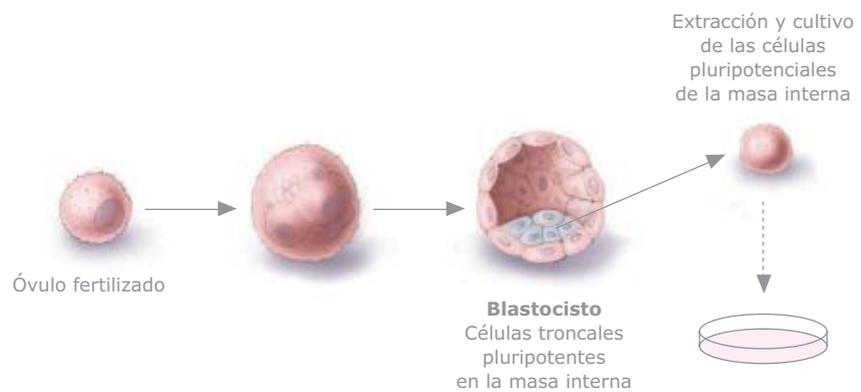


Figura 12. Extracción de células troncales de embriones crioconservados.

Fuente: elaboración propia y Vogel, G. (2005). Deriving "Controversy-Free" ES Cells Is Controversial. *Science*, 310:416-417.

³² Microinyección intracitoplasmática: técnica de fecundación *in vitro* que consiste en la inyección de un sólo espermatozoide en cada uno de los ovocitos maduros disponibles, mediante un proceso de micromanipulación. Fuente: Instituto Valenciano de Infertilidad www.ivi.es.

³³ R.D. 413/1996, de 1 de marzo, por el que se establecen los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida.

³⁴ Criopreservación: La criopreservación consiste en mantener los embriones a muy bajas temperaturas, con nitrógeno líquido a -196 °C, por lo que todas las funciones celulares se detienen pudiendo conservarse en este estado durante años. Fuente: www.cultek.es.

³⁵ Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

2.1.2. Obtención de células troncales a partir de blastómeros individuales

Recientemente ha sido desarrollada una nueva técnica de obtención de células troncales embrionarias primero en ratones y, posteriormente, en humanos que evita la destrucción del embrión³⁶.

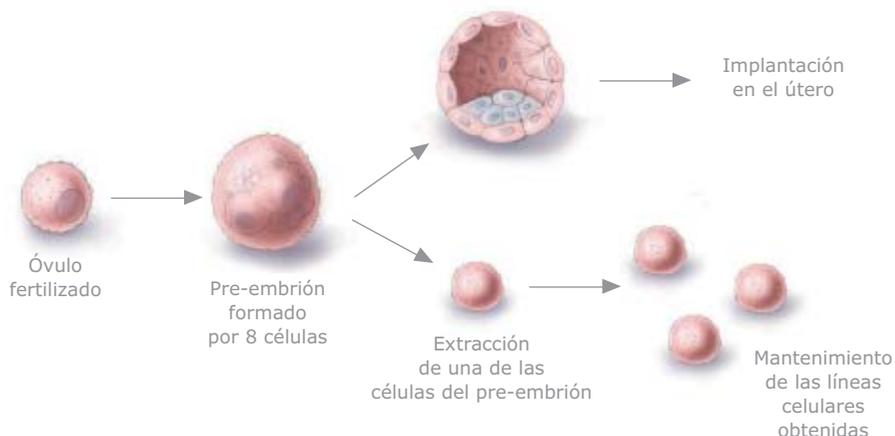


Figura 13. Obtención de células troncales a partir de blastómeros individuales.

Fuente: elaboración propia y Vogel, G. (2005) Deriving 'Controversy-Free' ES Cells Is Controversial. *Science*, 310:416-417.

Para ello se utilizaron inicialmente óvulos fertilizados de ratones, a los que se les permitió desarrollarse hasta un estadio en el que contienen entre 8 y 10 células. Una de estas células fue extraída y cultivada y mostró características similares a células troncales obtenidas mediante otras técnicas. Concretamente fueron capaces de obtener dos líneas celulares estables que podían proliferar un período de tiempo superior a ocho meses, mostraban un cariotipo³⁷ normal y presentaban marcadores característicos de pluripotencialidad. Por otra parte, el embrión con 7 células es viable y puede ser implantado en el útero del animal siguiendo su desarrollo normal.

³⁶ Klimanskaya, I. *et al.* (2006). Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature*, 443:481-485.

³⁷ Cariotipo: distribución de cromosomas característica de una especie.

2.1.3. Activación de ovocitos por transferencia nuclear somática

La **transferencia nuclear somática** consiste en la extracción del núcleo de un óvulo no fertilizado y su substitución por un núcleo procedente de una célula somática³⁸ de un individuo adulto³⁹. El núcleo adulto transferido al encontrarse en un ambiente propicio (citoplasma del óvulo no fertilizado) es capaz de experimentar un proceso de reprogramación. El objetivo de esta técnica es producir una célula pluripotencial que posea la dotación genética del donante pudiendo de esta forma evitar el problema de rechazo inmune que presentan las células troncales embrionarias.

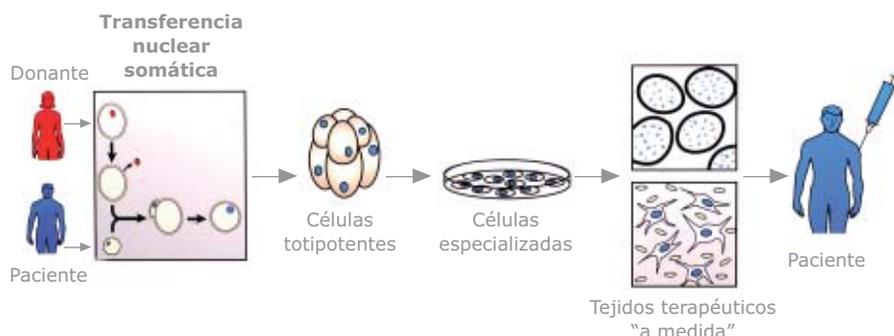


Figura 14. Transferencia nuclear somática.

Fuente: adaptado de National Institutes of health – Stem cells
<http://stemcells.nih.gov/info/media/defaultpage.asp>

Hasta la fecha, esta técnica ha sido llevada a cabo únicamente con animales. Su implantación en humanos no será factible hasta que se superen los diferentes problemas técnicos y éticos que plantea, ya que se trata de una técnica poco eficiente en la que se producen un elevado número de fracasos. Estos problemas técnicos están debidos en parte a que los núcleos de las células adultas con el tiempo van acumulando mutaciones en su ADN que podrían alterar el proceso de desdiferenciación. Hasta la fecha, no existe ningún artículo científico que describa la actividad de algún grupo de investigación que haya conseguido derivar células troncales procedentes de embriones humanos⁴⁰ mediante transferencia nuclear somática⁴¹.

Una alternativa a la transferencia nuclear somática la proporciona la denominada **Transferencia nuclear somática alterada**, de su traducción del inglés, *Altered nuclear transfer*. En este caso, los núcleos procedentes de las células somáticas llevan en su ADN una mutación, concretamente en el gen que codifica la proteína denominada *Cdx2*, que impide la implantación del embrión en el útero necesaria para

³⁸ Célula somática: célula adulta distinta al óvulo o al espermatozoide.

³⁹ Wilmut, I. (2006). Somatic cell nuclear transfer (SCNT): prospects in disease research and treatment. Stem Cell Research - Status, Prospects, Prerequisites. European Molecular Biology Organization.

⁴⁰ En el año 2004 un grupo de investigación perteneciente a la Universidad de Seúl dirigido por el Dr. Woo-suk Hwang anunció haber conseguido obtener células troncales embrionarias humanas mediante la técnica de Transferencia Nuclear Somática. Meses después se hizo público el fraude cometido por Woo-suk Hwang ya que este confesó que había falsificado los resultados de sus investigaciones.

⁴¹ Wilmut, I. (2006). Somatic cell nuclear transfer (SCNT): prospects in disease research and treatment. Stem Cell Research - Status, Prospects, Prerequisites. European Molecular Biology Organization.

su posterior desarrollo. Alterando genéticamente el núcleo de la célula somática antes de que se produzca el proceso de transferencia de núcleos, se generan blastocistos que no son capaces de desarrollarse más allá del estado de blástula ya que presentan deficiencias en una proteína relacionada con la formación del trofoectodermo, que en etapas posteriores del desarrollo embrionario dará lugar a la placenta⁴². Así, se producen pseudo-embriones incapaces de implantarse en el útero, proporcionando una posible vía de obtención de células troncales alternativa a la transferencia nuclear, en la que se evitan las posibles cuestiones éticas derivadas de la destrucción del embrión que implica la transferencia nuclear.

2.1.4. Partenogénesis

La **partenogénesis** es una modalidad reproductiva mediante la cual un óvulo puede convertirse en embrión sin necesidad de ser fecundado por un espermatozoide. Se trata de un mecanismo de reproducción frecuente en muchos organismos, pero que no ocurre de manera natural en mamíferos, en los cuales para que se produzca el desarrollo embrionario es necesario que se expresen tanto el genoma paterno como el materno. No obstante, la partenogénesis puede ser inducida en mamíferos mediante métodos químicos o físicos *in vitro*. Como resultado de esta activación artificial se forma una masa celular denominada partenote de la que se pueden aislar células pluripotenciales que podrían ser transplantadas en las mujeres donantes de óvulos activados, reduciendo así los problemas asociados al rechazo inmune⁴³.

En este sentido, se han conseguido resultados en primates que muestran que esta estrategia es factible, ya que se consiguieron derivar células maduras y aparentemente funcionales a partir de óvulos de *Macaca fascicularis*. A partir de estas células se pudo obtener una línea celular (Cyno-1) que fue mantenida en cultivo durante un período de 10 meses manteniendo en este tiempo un estado indiferenciado. Posteriormente estas células fueron diferenciadas a células neuronales, obteniendo astrocitos y neuronas *in vitro*. La capacidad de diferenciación de la línea Cyno-1 *in vivo* fue también comprobada mediante la inyección de las células en la cavidad peritoneal de ratones inmunodeprimidos, produciéndose en los ratones la formación de teratomas⁴⁴.

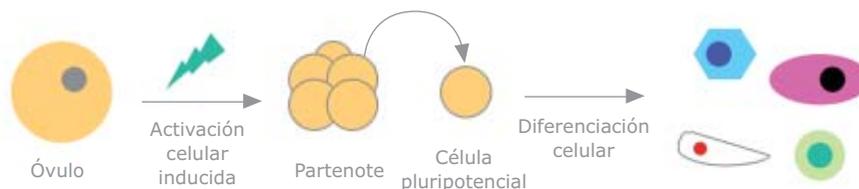


Figura 15. Partenogénesis inducida *in vitro* en células de mamífero.
Fuente: elaboración propia.

⁴² Meissner, A. & Jaenisch, R. (2006). Generation of nuclear transfer-derived pluripotent ES cells from cloned Cdx2-deficient blastocysts. *Nature*, 439:212-215.

⁴³ Ramón María Rodríguez & José B. Cibelli (2005). Alternativas para la derivación de células madre embrionarias humanas. Symposium "Células madre", XI Congreso de la Sociedad Española de Biología Celular. Cádiz, 3-6 Noviembre 2005.

⁴⁴ Cibelli, J. B. *et al.* (2002). Parthenogenic Stem Cells in Nonhuman Primates. *Science*, 295:819.

Recientemente un equipo de investigadores del Hospital infantil de Boston, la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, el Instituto de Células Troncales de Harvard y el Hospital General de Massachussets, han conseguido aislar en ratones células troncales histocompatibles procedentes de embriones desarrollados mediante partenogénesis⁴⁵. La estrategia utilizada consiste en inducir químicamente el desarrollo de un embrión a partir de un óvulo en ausencia de espermatozoides. El agente químico utilizado es la citocalasina, compuesto capaz de impedir la división celular pero no la replicación del ADN⁴⁶.

2.1.5. Fusión celular

La **fusión celular** es un fenómeno biológico por el cual dos células son capaces de fundir sus membranas para dar como resultado una única célula con un solo núcleo. Como se ha indicado, se ha demostrado que las células embrionarias humanas son capaces de fusionarse con células adultas, produciendo un tipo de células que expresan de manera simultánea marcadores de células adultas y embrionarias. Para conseguir la fusión de los dos tipos de células, estas se exponen a agentes químicos como el polietilenglicol, polímero con una gran afinidad por el agua que cuando se añade a la mezcla de células secuestra el agua provocando la desorganización de las membranas celulares y la posterior fusión entre células adyacentes.

Los fenómenos de fusión entre células son en la actualidad un campo de investigación importante dentro del área de las células troncales, ya que representan una visión **alternativa al fenómeno de plasticidad** de células troncales adultas. Como se comentó previamente, en los últimos años son muchos los científicos que achacan la capacidad de diferenciación de células troncales adultas a otros tipos celulares a fenómenos de fusión celular⁴⁷.

En el año 2005, científicos del Instituto Médico Howard Hughes⁴⁸ y de la Universidad de Harvard⁴⁹, consiguieron fusionar células troncales embrionarias humanas con fibroblastos humanos, obteniendo como resultado células híbridas con morfología, tasa de crecimiento y marcadores de superficie específicos de células troncales embrionarias⁵⁰. La importancia de estos experimentos radica en que ofrecen la posibilidad de **reprogramar**, es decir, **desdiferenciar**, células troncales adultas a células embrionarias ofreciendo una nueva vía de investigación para, en un futuro, conseguir desarrollar líneas de células troncales pluripotenciales con una dotación genética idéntica a la

⁴⁵ Kim, K. *et al.* (2007). Histocompatible Embryonic Stem Cells by Partenogénesis. *Science*, 315:482-486.

⁴⁶ Replicación del ADN: proceso de duplicación del material genético de una célula, por el que se producen dos copias idénticas del ADN.

⁴⁷ Álvarez-Dolado, M. *et al.* (2003). Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*, 425:968-973.

⁴⁸ Instituto Médico Howard Hughes website: <http://www.hhmi.org/>

⁴⁹ Universidad de Harvard <http://www.harvard.edu/>

⁵⁰ Cowan, C. A. *et al.* (2005). Nuclear Reprogramming of Somatic Cells after Fusion with Human Embryonic Stem Cells. *Science*, 309:1369-1373.

del paciente donante de las células troncales adultas. Sin embargo, para ello es necesario conseguir eliminar todos los cromosomas procedentes de la célula embrionaria del híbrido célula troncal adulta-célula troncal embrionaria, sin perder por ello el grado de pluripotencialidad adquirido por la célula adulta tras la fusión⁵¹.

2.1.6. Obtención de células troncales embrionarias mediante reprogramación celular de células adultas

Recientemente han sido publicados los resultados de las investigaciones de dos laboratorios de la Universidad de Kyoto y de la Universidad de Wisconsin que tienen en común la obtención de células troncales pluripotenciales mediante la **reprogramación de células adultas diferenciadas**.

Estos laboratorios han conseguido obtener células con características similares a las células embrionarias partiendo de células adultas, mediante el uso de **factores de transcripción** que inducen la capacidad de diferenciación de las células. Los experimentos fueron llevados a cabo en primer lugar en células de ratón^{52,53}, y posteriormente en células humanas.

El equipo de la Universidad de Kyoto consiguió reprogramar células somáticas adultas de la piel hacia un tipo de células con características similares a células troncales embrionarias, induciendo la expresión de una serie de factores de transcripción (Oct3/4, Sox2, Klf4 y c-Myc) implicados en los procesos de diferenciación celular⁵⁴. Durante un proceso de desarrollo normal estos genes se van inactivando y debido a esta inactivación progresiva las células van adquiriendo su fenotipo adulto. Para inducir la expresión de estos genes introdujeron su secuencia en el ADN de las células adultas mediante la utilización de un vector retroviral⁵⁵.

Los científicos de la Universidad de Wisconsin por su parte, indujeron la expresión de otro conjunto de factores implicados también en los mismos procesos de diferenciación (Oct4, Sox2, Nanog y Lin28) utilizando vectores lentivirales, consiguiendo también la reprogramación de células adultas de la piel a células desdiferenciadas⁵⁶.

Estas dos investigaciones han abierto una importante vía para el avance de la Medicina Regenerativa y han supuesto un hito científico de cara al desarrollo futuro de esta disciplina.

⁵¹ Hochedlinger, K. & Jaenisch, R. (2006). Nuclear reprogramming and pluripotency. *Nature*, 441:1061-1067.

⁵² Wernig, M. *et al.* (2007). *In vitro* reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature*, 448: 318-325.

⁵³ Takahashi, K y Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126(4):652-5.

⁵⁴ Takahashi, K. *et al.* (2007). Induction of pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*, 131:1-12.

⁵⁵ Vector viral: construcción genética artificial derivada de un virus, utilizada para insertar genes exógenos en el interior de una célula. Pueden derivarse de virus de distinto tipo, que presentan distintas características, distinguiéndose, por ejemplo, vectores retrovirales, lentivirales, etc.

⁵⁶ Yu, J. *et al.* (2007). Induced Pluripotent Stem Cell Lines derived from Human Somatic Cells. *Science* publicado on-line, 20 de noviembre de 2007.

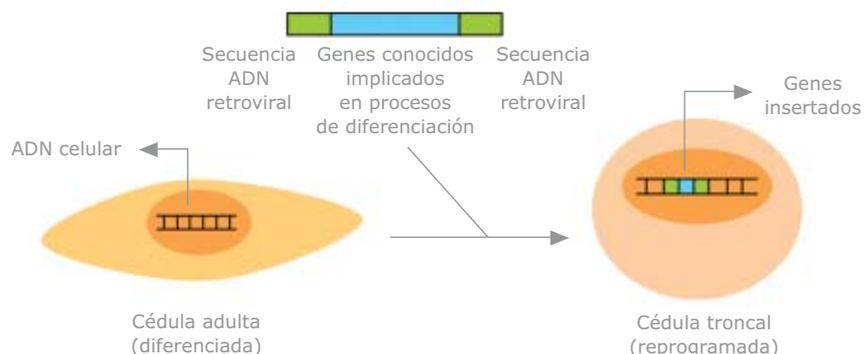


Figura 16. Obtención de células troncales mediante reprogramación celular de células adultas. Fuente: elaboración propia.

Las principales ventajas de esta técnica serían que se podrían obtener células que, teniendo la misma capacidad de diferenciación de las embrionarias, no presentarían los problemas relacionados con el rechazo inmune de dichas células de cara a un posible uso terapéutico. Esto sería posible porque se trataría de células del propio paciente reprogramadas, es decir, se trataría de un trasplante autólogo de células pluripotenciales. Además, se evitarían los problemas éticos que puede plantear la obtención de células troncales a partir de embriones. El principal inconveniente para el uso en terapia de esta aproximación es el riesgo que presenta la utilización de vectores virales para insertar los genes en las células a reprogramar, debido a que se pueden producir mutaciones en el ADN de las células reprogramadas y tumores en los tejidos obtenidos a partir de ellas.

PRINCIPALES VENTAJAS E INCONVENIENTES DE CARA A UN FUTURO USO TERAPÉUTICO DE LAS DISTINTAS TÉCNICAS QUE TIENEN POR OBJETO LA OBTENCIÓN DE CÉLULAS TRONCALES EMBRIONARIAS

Técnica	Ventajas	Inconvenientes
Utilización de embriones crioconservados.	<ul style="list-style-type: none"> • Obtención directa de las células troncales. • Técnica asentada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las células obtenidas producen rechazo inmune. • Destrucción del embrión.
Blastómeros individuales.	<ul style="list-style-type: none"> • Obtención directa de las células troncales. • Embrión viable. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las células obtenidas producen rechazo inmune. • Técnica en estadio inicial.
Transferencia nuclear somática.	<ul style="list-style-type: none"> • Las células obtenidas no producen rechazo inmune. 	<ul style="list-style-type: none"> • Problemas técnicos. • Técnica en estadio inicial. • Cuestiones éticas. • Llevada a cabo únicamente en animales.
Partenogénesis.	<ul style="list-style-type: none"> • Las células obtenidas no producen rechazo inmune. 	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica sólo aplicable a mujeres. • Técnica en estadio inicial.
Fusión celular.	<ul style="list-style-type: none"> • Las células obtenidas no producen rechazo inmune. 	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica en estadio inicial.
Reprogramación celular de células adultas.	<ul style="list-style-type: none"> • Las células obtenidas no producen rechazo inmune. • No plantea cuestiones éticas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica en estadio inicial. • Uso de retrovirus como vectores.

Tabla 2. Resumen de las principales ventajas e inconvenientes de las distintas técnicas encaminadas a la obtención de células troncales embrionarias.

Fuente: elaboración propia.

2.2. Obtención de células troncales adultas

En la actualidad no cabe la menor duda de la existencia de células troncales en los diferentes tejidos del organismo adulto. Estas se localizan en tejidos como el hematopoyético, gastrointestinal, epidérmico, neuronal, así como en músculo esquelético y cardíaco, hígado, páncreas o pulmón. El principal inconveniente en cuanto a su obtención es debido a que estas células aparecen en los tejidos en un número limitado, lo que dificulta su aislamiento. Por ejemplo, se calcula que en la médula ósea solo una de cada 150.000 células se corresponde con una célula troncal⁵⁷. Para superar este cuello de botella es necesario identificar los marcadores específicos que caracterizan a las células troncales, es decir, conseguir caracterizarlas fenotípicamente.

Los **marcadores** de las células troncales son un tipo de proteínas denominados receptores que se encuentran en la superficie de las células troncales y que tienen la capacidad de unirse de forma específica a otras moléculas de señalización. Difieren entre sí por su estructura y por su capacidad de unión a dichas moléculas de señalización. Cada tipo celular presenta en su superficie marcadores específicos que las diferencian del resto de tipos celulares. Por ejemplo, una célula hepática presentará en su superficie una combinación de marcadores que no presentan células del tejido nervioso, lo que permitirá separarlas entre sí.

Existen cuatro estrategias fundamentales que permiten aislar células troncales de mezclas celulares complejas⁵⁸. La primera aproximación consiste en su aislamiento en base a la **capacidad de adhesión** a plásticos que presentan las células troncales *in vitro*. La segunda estrategia está relacionada con la presencia de marcadores específicos en la superficie de las células troncales mediante la **separación de células activadas por fluorescencia** - FACS. Una tercera estrategia estaría también relacionada con los marcadores de superficie pero en este caso la separación se realizaría mediante **métodos inmunomagnéticos**. Por último, otra posibilidad consiste en la eliminación de las células presentes en la muestra que no son células troncales. Esta última estrategia más que ser una aproximación al aislamiento de células troncales sería más bien un método de enriquecimiento de la muestra y debería pasar por una segunda etapa de separación real.

2.2.1. Separación de células activadas por fluorescencia - FACS

La **separación de células activadas por fluorescencia - FACS** (Fluorescence activated cell sorting) es una variante de la citometría de flujo⁵⁹ en la que se aprovecha la capacidad que poseen los anticuerpos para unirse de forma específica a marcadores de membrana de las células troncales. Las células de interés son marcadas con anticuerpos a los que se encuentran unidos moléculas que emiten una señal fluorescente fácilmente detectable.

⁵⁷ Monográfico Células Madre. Andalucía investiga – 2003.

⁵⁸ Horwitz, E. M. (2007) Fundamentals of MSC Isolation and Purification. *Stem Cells*, 25:1074-1078.

⁵⁹ Citometría de flujo: técnica destinada a la cuantificación de componentes o características estructurales de las células, fundamentalmente mediante métodos ópticos. Fuente: Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Unidad de citómica
<http://www.idibaps.ub.edu/cas/servicios/citomica/intro2.php>

SEPARACIÓN DE CÉLULAS ACTIVADAS POR FLUORESCENCIA - FACS

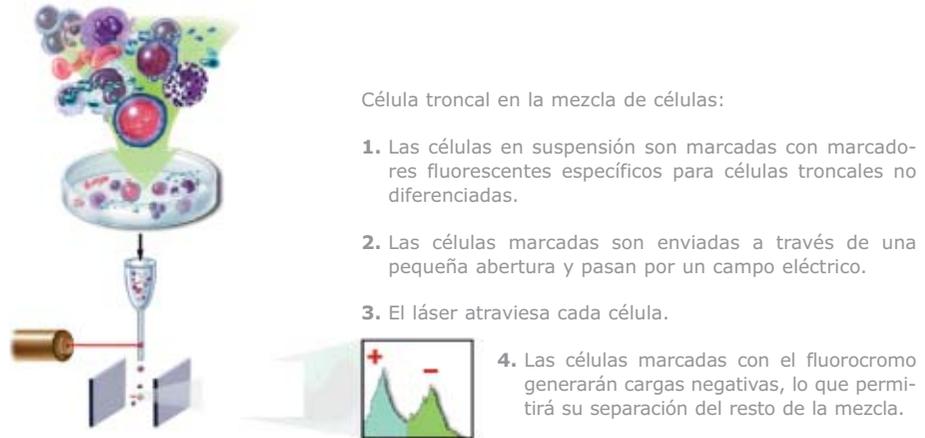


Figura 17. Separación de células troncales mediante FACS.

Fuente: Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions (2001). National Institutes of Health.

Esta técnica de separación se basa en la separación de células en función de propiedades de tamaño, complejidad celular o de la existencia de marcadores en la superficie de las células diana. Para separar las células troncales utilizando esta tecnología en primer lugar se añaden a la mezcla de células marcadores fluorescentes (o fluorocromos) unidos a anticuerpos específicos de células troncales indiferenciadas, que solo se unirán a las células troncales presentes en la muestra. Una vez marcadas con el anticuerpo unido al fluorocromo, se hace pasar la mezcla celular a través de una pequeña abertura por la que las células se ven obligadas a pasar de una en una y al ser irradiadas con una fuente de luz, generalmente un láser, las células marcadas con el fluorocromo adquirirán una carga eléctrica negativa que permitirá su separación selectiva del resto de células presentes en la mezcla⁶⁰. Los últimos avances en esta tecnología están encaminados a la realización de los ensayos en tiempos menores ya que para una futura aplicación de las células como agentes terapéuticos, estas han de ser extraídas en el menor tiempo posible y aisladas con el mayor nivel de pureza⁶¹ para su posterior administración.

⁶⁰ Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions (2001). National Institutes of Health.

⁶¹ Ibrahim, S. F. & van den Engh, G. (2003). High speed cell sorting: fundamentals and recent advances. *Current Opinion in Biotechnology*, 14:5-12.

2.2.2. Métodos de separación inmunomagnética

Una segunda estrategia encaminada a conseguir el aislamiento de células troncales adultas consiste en el uso de métodos de **separación inmunomagnética**. Para separar las células, al igual que en la técnica de FACS, estas también son seleccionadas mediante el uso de anticuerpos específicos para marcadores de superficie de la célula troncal. Pero a diferencia de la tecnología de FACS, en esta ocasión los anticuerpos se encuentran unidos a partículas magnéticas que serán las que permitan la selección de las células al verse sometidas a un campo magnético.

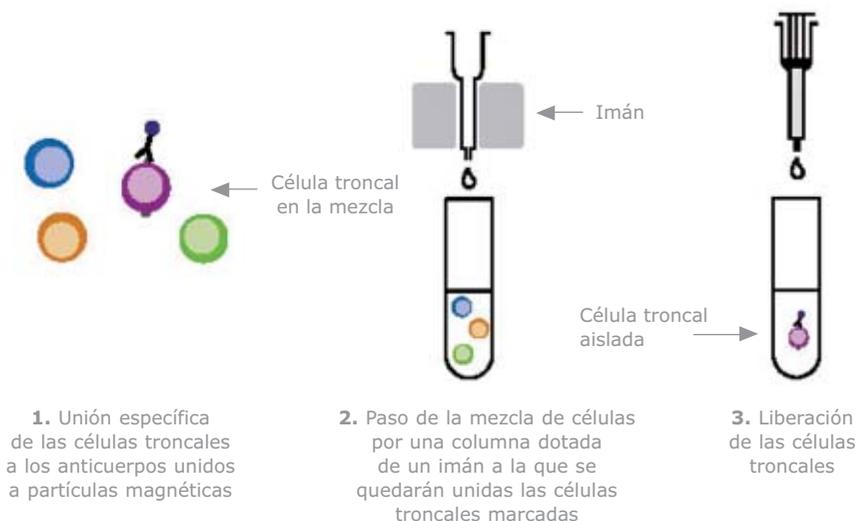


Figura 18. Separación de células troncales mediante métodos inmunomagnéticos. Fuente: adaptado de MACS® Technology <http://www.miltenyibiotec.com>.

2.3. Cultivo de células troncales

Una vez obtenidas las células troncales mediante las técnicas anteriormente descritas estas son cultivadas en laboratorio y derivadas a los diferentes linajes celulares que aparecen en el organismo adulto.

En el caso de las células troncales embrionarias, existen dos grandes cuellos de botella en el establecimiento de líneas celulares a partir de ellas:

- Diferenciación controlada de las células troncales a líneas celulares concretas.
- Obtención de medios de cultivo que reproduzcan las condiciones del cuerpo humano bajo estándares GMP⁶².

2.3.1. Medios de cultivo estándares

Con el objetivo de obtener células troncales que puedan ser útiles como agentes terapéuticos en humanos es necesario cultivar las células en medios de cultivo que "imiten" las condiciones "humanas". Estas células han de ser cultivadas de tal ma-

⁶² Estándares GMP: *Good Manufacturing Practices - Normas de Correcta Fabricación y Control de Medicamentos*.

nera que mantengan su estado no diferenciado y su capacidad pluripotencial. Por otra parte, para su posible uso en terapia es necesario que los medios de cultivo presenten características de calidad que los hagan seguros en cuanto a posibles contaminaciones con agentes infecciosos, así como que proporcionen un ambiente adecuado que permita el crecimiento de las células troncales.

Inicialmente en la derivación de las primeras líneas celulares se utilizaban medios de cultivo que contenían componentes de origen animal (sueros bovinos), o bien se cultivaban sobre capas de células (denominadas "feeder cells") de origen no humano como los fibroblastos de ratón⁶³ que servían como soporte para el crecimiento de las células troncales. Estos medios de cultivo iniciales en los que la capa de células de soporte eran de origen murino, han ido siendo sustituidos progresivamente por nuevos medios en los que esta capa es de origen humano, estando formada por fibroblastos⁶⁴ u otras células.

Los cultivos de células troncales sobre soportes de origen animal pueden transmitir a las células troncales retrovirus u otros patógenos animales y esto supone un riesgo en vista a una posible terapia celular futura. Para evitar la presencia de estos patógenos en los cultivos realizados sobre soportes animales se somete a las células cultivadas a un elevado número de lavados que con frecuencia produce el deterioro o destrucción de las células⁶⁵. Por otra parte, en la práctica clínica también podrían producirse reacciones inmunes frente a las células crecidas en este tipo de medios como consecuencia de las sustancias de origen animal presentes en ellos.

Tipos de células humanas utilizadas como soporte para el cultivo de células troncales embrionarias⁶⁶

- Placenta: diferenciación y mantenimiento del cultivo.
- Endometrio: diferenciación y mantenimiento del cultivo.
- Médula ósea: mantenimiento del cultivo.
- Fibroblastos: diferenciación y mantenimiento del cultivo.
- Músculo fetal: diferenciación y mantenimiento del cultivo.
- Piel fetal: diferenciación y mantenimiento del cultivo.
- Trompa de Falopio de organismo adulto: diferenciación y mantenimiento del cultivo.
- Piel procedente de organismos adultos: mantenimiento del cultivo.
- Músculo procedente individuo adulto: mantenimiento del cultivo.

⁶³ Thomson, J. A. *et al.* (1998). Embryonic Stem Cell Lines derived from Human Blastocysts. *Science*, 282:144-147.

⁶⁴ Fibroblasto: células del tejido conjuntivo que constituyen las estructuras de soporte de tejidos y órganos.

⁶⁵ Medio de cultivo de células madre-progenitoras autólogas humanas y sus aplicaciones. Patente española número 2198216.

⁶⁶ Skottman, H. & Hovatta, O. (2006). Culture conditions for human embryonic stem cells. *Reproduction*, 132:691-698.

Distintos grupos de investigación han tratado de definir factores de crecimiento que mantengan las células humanas, así como que permitan reducir la exposición a productos animales de origen no humano. En este sentido se han desarrollado sistemas de cultivo en los que no es necesaria la utilización de células de soporte, sustituyéndolas por matrices sintéticas o componentes de la matriz extracelular humana⁶⁷ y suplementándolo con factores de crecimiento. Un ejemplo es la matriz sintética Matrigel™, la cual está constituida por una mezcla de proteínas entre las que se encuentran laminina, colágeno IV, heparán sulfato y entactina⁶⁸ y varios factores de crecimiento. Este tipo de matrices podrían suponer un impulso para obtener la estandarización de los medios de cultivo utilizados para el crecimiento y diferenciación de células troncales pero siguen presentando problemas en cuanto a su composición ya que contienen algunos componentes desconocidos y su origen no es humano⁶⁹.

Recientemente, investigadores del Instituto Wicell⁷⁰ de Estados Unidos han conseguido desarrollar una nueva matriz de soporte para el cultivo de células troncales compuesta por una mezcla de colágeno, fibronectina, laminina y vitronectina⁷¹. A diferencia de Matrigel™, la matriz extracelular desarrollada por este grupo no contiene ningún producto de origen animal, hecho que supone un paso adelante en la implantación de las condiciones GMP en el cultivo y diferenciación en el laboratorio de células troncales embrionarias.



Figura 19. Resumen de los diferentes soportes utilizados en el cultivo y diferenciación de células troncales.

Fuente: elaboración propia.

⁶⁷ Entre los componentes utilizados se encuentran proteínas como la laminina o fibronectina.

⁶⁸ Laminina, colágeno IV, heparán sulfato y entactina: proteínas que forman parte de la lámina basal de la matriz extracelular y que están implicadas en funciones de soporte.

⁶⁹ Hoffman, L. M. & Carpenter, M. K. (2005). Characterization and culture of human embryonic stem cells. *Nature Biotechnology*, 23: 699-708.

⁷⁰ Instituto WiCell: Organización dependiente de la Universidad de Wisconsin-Madison, que alberga el Banco Nacional de Células Madre de Estados Unidos <http://www.wicell.org/index.php>

⁷¹ Ludwig, T. E. *et al.* (2006). Derivation of human embryonic stem cell lines in defined conditions. *Nature Biotechnology*, 24:185-187.

Por último, cabe resaltar el hecho de que a pesar de que se han conseguido grandes avances es necesario establecer protocolos estandarizados y reproducibles de todos los procesos implicados en la obtención, mantenimiento y diferenciación de células troncales.

2.3.2. Diferenciación controlada de células troncales embrionarias

Un segundo punto crítico en el cultivo de células troncales embrionarias es conseguir su **diferenciación controlada** a estirpes celulares concretas. El principal problema recae en el desconocimiento de la biología básica de las células troncales. Es necesario desentrañar los mecanismos moleculares que subyacen a los procesos de diferenciación. Para ello es crítico tener un mayor conocimiento de marcadores específicos de pluripotencialidad de las células troncales.

Las células troncales embrionarias se pueden mantener indiferenciadas en cultivo añadiendo al medio en el que se encuentran proteínas que son capaces de regular sus procesos de diferenciación. Entre estas proteínas se pueden destacar los factores de transcripción **Oct4**, **Nanog** y **Sox2**, como reguladores transcripcionales a gran escala de los procesos de crecimiento y división celular, es decir, son factores clave en el control de la auto-renovación de las células troncales embrionarias.

Hasta la fecha, son muchas las líneas celulares que se han establecido en todo el mundo. Una línea celular queda establecida cuando se consigue obtener una progenie de células viables a partir de células troncales, de forma que estas nuevas células se puedan mantener en cultivo, con estabilidad fenotípica y genética⁷². Estas líneas han de pasar por todos los controles de calidad necesarios. Estos controles han de asegurar que no hay problemas cromosómicos, que se trata de células indiferenciadas que pueden dar lugar a los tres linajes básicos que forman los tejidos humanos, así como que contienen los caracteres de inmortalidad que les permiten multiplicarse sin fin. Por otra parte, ha de asegurarse la trazabilidad de las líneas.

Estándares mínimos de calidad y seguridad de las líneas de células troncales⁷³:

- Fenotipado y caracterización cromosómica.
- Análisis microbiológico.
- Tipaje HLA.

⁷² Banco de líneas celulares de Andalucía <http://www.bancelan.es/v0/presentacion/texto2.htm>

⁷³ Los estándares de calidad y seguridad de las líneas de células troncales humanas. Fuente: http://www.iscii.es/htdocs/terapia/terapia_funcionesBNLC.jsp

En España, hasta la fecha han sido aprobadas diez líneas celulares por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Cinco de ellas, **Val-3**, **Val-4**, **Val-5**, **Val-6M** y **Val-7** corresponden al Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de Valencia. Las cinco líneas restantes, **Es-2**, **Es-3**, **Es-4**, **Es-5** y **Es-6** corresponden al Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona. En la siguiente tabla se pueden consultar las líneas celulares que se encuentran disponibles en el Registro Europeo de células troncales.

LÍNEAS CELULARES DISPONIBLES EN EL REGISTRO EUROPEO DE CÉLULAS TRONCALES

Proveedor	Líneas celulares
Centro de Investigación Príncipe Felipe	VAL-3; VAL-4; VAL-5; VAL6M; VAL-7
Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona	ES[2]; ES[3]; ES[4]; ES[5]; ES[6]
Université Libre de Bruxelles	ERA-1; ERA-2; ERA-3; ERAMUC-1; ERAMUC-2
Vrije Universiteit Brussel	VUB01; VUB02; VUB03_DM1; VUB04_CF; VUB05_HD; VUB06; VUB07; VUB08_MFS; VUB09_FSHD; VUB10_SCA7; VUB11_FXS; VUB13_FXS
Masaryk University	CCTL 8; CCTL10; CCTL12; CCTL13; CCTL14; CCTL6; CCTL9
Aalborg University	CLS1; CLS2; CLS3; CLS4
University of Copenhagen	LRB01; LRB010; LRB011; LRB013; LRB014; LRB016; LRB017; LRB02; LRB03; LRB04; LRB05; LRB06; LRB07; LRB08; LRB09
University of Southern Denmark	1; 2; 3; 4; 5; 6; KMEB1
University of Helsinki	FES21; FES22; FES29; FES30; FES61; FES75
University of Tampere	Regea 06/015; Regea06/040; Regea07/027; Regea07/046
Université Paris-Sud 11	CL01
Hadassah University Hospital	HAD 1; HAD 2; HAD 3; HAD 4; HAD 5; HAD 6
Hebrew University of Jerusalem	HEFX1
Israel Institute of Technology	I3; I3.2; I3.3; I4; I6; I6.2; J3; J3.2
Leiden University Medical Center	HES-NL1; HES-NL2; HES-NL3; HES-NL4
Russian Academy of Sciences	ESM01; ESM02; ESM03
Karolinska Institutet	HS181; HS207; HS235; HS237; HS293; HS306; HS346; HS351; HS360; HS361; HS362; HS363; HS364; HS366; HS368; HS380; HS382; HS400; HS401; HS402; HS415; HS420; HS422; HS426; HS429; HS475; HS480; HS481; HS491
Cellartis AB	AS034; AS034.1; AS034.1.1; AS034.2; AS038; AS079; AS094; FC018; SA001; SA002; SA002.5; SA046; SA085; SA094; SA111; SA121; SA142; SA167; SA181; SA191; SA196; SA202; SA203; SA211; SA218; SA240; SA279; SA348; SA352; SA399; SA502; SA506; SA521; SA540; SA611; SA461
Geneva University	CH-ES1
Istanbul Memorial Hospital	MINE; NS-3; NS-4; NS-5; NS-6; NS-7; NS-8; OZ; OZ-1; OZ-2; OZ-8

(continúa en pág. siguiente)

LÍNEAS CELULARES DISPONIBLES EN EL REGISTRO EUROPEO DE CÉLULAS TRONCALES (continuación)

Proveedor	Líneas celulares
National Institute for Biological Standards	EDI-1/R-06-004; EDI-2/R-07-023; EDI-3/R-07-024; EDI-4/R-07-025; hES-NCL-1/R-05-015; hES-NCL-2/R-07-014; hES-NCL-3/R-07-015; hES-NCL-4/R-07-016; hES-NCL-5/R-07-017; hES-NCL-6/R-07-018; hESNCL-7/R-07-019; hES-NCL-8/R-07-020; hES-NCL-9/R-07-021; HUES-1/R-05-033 HUES-10/R-06-010; HUES-11/R-06-011; HUES-12/R-06-012; HUES-13/R-06-013; HUES-14/R-06-014; HUES-15/R-06-015; HUES-16/R-06-016; HUES-17/R-06-017; HUES-2/R06-006; HUES-3/R-05-034; HUES-4/R-06-007; HUES-5/R-06-008; HUES-6/R-06-009; HUES-7/R-05-035; HUES-8/R-05-036; HUES-9/R05-037; KCL-001 (WT-3)/R-...; KCL-002(WT-4)/R-0028; KCL-003(CF-1)/R-0...; KCL-005(HD-1)/R-0...; MEL-1/R-08-001; MEL-2/R-08-004; NOTT-1/R-07-001; NOTT-2/R-07-002; RH-1/R-06-029; RH-3/R-06-030; RH-4/R-06-031; RH-5/R-06-032; SHEF-1/R-05-007; SHEF-2/R-05-027; SHEF-3/R-05-008; SHEF-4/R-05-029; SHEF-5/R-05-030; SHEF-6/R-05-031; SHEF-7/R-07-008
Stem Cell Sciences	MEL-1; MEL-2; MEL-3; MEL-4
University of Cambridge	Edi 1; Edi 2; Edi 3; Edi 4
University of Edinburgh	RH 1; RH 3; RH 4; RH 5; RH 6; RH 7;
Axordia Ltd	Shef-1; Shef-2; Shef-3; Shef-4; Shef-5; Shef-6; Shef-7;
King's college	KLC-001 (WT-3); KLC-002 (WT-4); KLC-003 (CF-1); KLC-005 (HD-1)
University of Newcastle	NCL-1; NCL-2; NCL-3; NCL-4; NCL-5; NCL-6; NCL-7; NCL-8; NCL-9
University of Nottingham	Nott 1; Nott 2
Prince of Wales Hospital	Endeavour 1; Endeavour 2
Mount Sinai Hospital	CA1; CA2
Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Sciences	BJNhem20; BJNhem2019
Tata Institute of Fundamental Research	FCNCBS1; FCNCBS2; FCNCBS3;
Royan Institute	Royan H2; Royan H3; Royan H1; Royan H4; Royan H5; Royan H6
Kyoto University	KhES-1; KhES-2; KhES-3
Maria Infertility Hospital	MB01; MB02; MB03
MizMedi Hospital	Miz-hESC1
WiCell Research Institute	H1; H13; H14; H7; H9
ES Cell International (Singapur)	HES1; HES2; HES3; HES4; HES5; HES6
Advanced Cell Technology, Inc.	Ma01; Ma09
Children's Hospital	CHB-7; CHB-8; CHB-9; CHB-10; CHB-11; CHB-12
Harvard University	HuES1; HuES2; HuES3; HuES4; HuES5; HuES6; HuES7; HuES8; HuES9; HuES10; HuES11; HuES12; HuES13; HuES14; HuES15; HuES16; HuES17
Invitrogen Corporation	BG01V/hOG
Novocell, Inc.	hESBGN-01; hESBGN-02; hESBGN-03; hESBGN-04; USA BG01V
University of California, San Francisco USA	HSF-1; HSF-13; HSF-14; HSF-7; HSF-9; HSF-1.1; HSF-9.1; HSF-9.2

Tabla 3. Líneas celulares disponibles en el Registro Europeo de células troncales.

Fuente: Registro Europeo de células troncales <http://hescreg.charite.de/index.php?nav=72&action=1>

Existen diferentes estrategias encaminadas a conseguir que las células troncales se diferencien *in vitro* en las distintas estirpes celulares que forman parte del individuo adulto.

Una posibilidad consiste en eliminar del medio los factores descritos anteriormente (Oct4, Nanog y Sox2) que mantienen a las células troncales en un estado indiferenciado, o eliminar las células que servían como soporte del cultivo. Al eliminar estos factores del medio, las células troncales comienzan a agruparse formando los denominados **cuerpos embrioides** que son masas celulares que no se encuentran ancladas a las células de soporte. Las células que forman parte de estos cuerpos embrioides continúan con un proceso espontáneo de diferenciación que tiene como resultado el establecimiento de diferentes poblaciones de células, que posteriormente han de ser separadas entre sí en base a los diferentes marcadores de superficie que expresan dichas células.



Figura 20. Diferenciación espontánea de células troncales embrionarias.

Fuente: Donovan, P. J. & Gearhart, J. (2001). The end of the beginning for pluripotent stem cells. *Nature*, 414:92-97.

El problema que presenta esta estrategia de diferenciación es que, como ya se señaló anteriormente, no es una diferenciación controlada. No se obtienen estirpes celulares concretas sino que se obtienen todo tipo de células y una vez obtenidas han de ser separadas y clasificadas según tipos celulares.

Una segunda aproximación consiste en el uso de **factores de crecimiento** para dirigir la diferenciación de las células troncales embrionarias. Una vez que se forman los cuerpos embrioides se pueden añadir al medio de cultivo estos factores de crecimiento que propiciarán la diferenciación de las células troncales hacia tipos celulares concretos. La adición de ácido retinoico, factor de crecimiento epidérmico (EGF), la proteína morfogénica del hueso (BMP4) y factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF), induce la diferenciación de las células troncales embrionarias hacia aquellos tipos celulares que en un proceso de desarrollo normal derivarían del ectodermo del embrión. Otros factores de crecimiento tales como la activina-A y el factor de crecimiento beta transformante 1 (TGF- β 1) promueven la diferenciación hacia células que derivarían del mesodermo. Por último, factores como el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) y el factor de crecimiento nervioso (NGF) producen la diferenciación de las tres capas germinales que constituyen el embrión, incluyendo el endodermo⁷⁴.

⁷⁴ Human embryonic stem cells and human embryonic germ cells (2001). Stem Cells: Scientific progress and future research directions. National Institute of Health. Dept. of Health and Human Services.

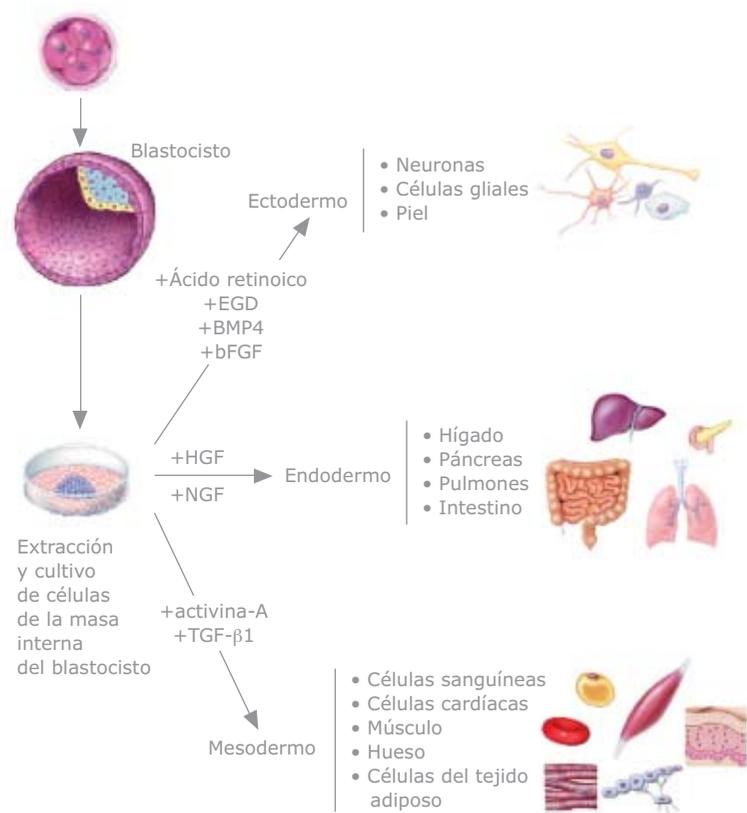


Figura 21. Tipos celulares derivados de las capas del blastocisto.
Fuente: elaboración propia.

Existe una tercera aproximación para conseguir la diferenciación de las células troncales embrionarias que consistiría en la **transformación mediante ingeniería genética** de las mismas.

3. Aplicaciones terapéuticas y ensayos clínicos con células troncales

En el siguiente apartado se realizará un repaso de las diferentes aplicaciones terapéuticas que presentan las células troncales, así como de los ensayos clínicos que actualmente se encuentran en marcha en distintos hospitales españoles.

3.1. Aplicaciones terapéuticas de las células troncales

En la actualidad se contemplan tres posibles aproximaciones terapéuticas con células troncales⁷⁵:

a) Estímulo de células troncales endógenas mediante **factores**. Esta aproximación terapéutica se basa en la posibilidad de inducir la autorreparación de tejidos u órganos dañados estimulando la población de células troncales propia de un individuo, mediante la administración, por ejemplo, de factores de crecimiento. Los factores de crecimiento, pertenecen junto a citoquinas, receptores y segundos mensajeros, a un grupo de moléculas que se conocen como moléculas bioactivas de señalización⁷⁶. Estas moléculas poseen la capacidad de generar eventos regenerativos en las células, es decir, regulan el crecimiento de la célula. El objetivo de la investigación en este campo es llegar a conseguir que la sola administración de estos factores sea capaz de inducir la expresión génica de las células en los tejidos⁷⁷.

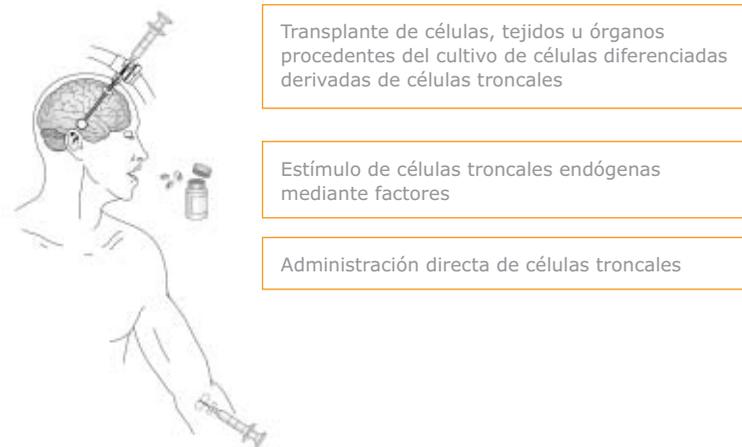


Figura 22. Estrategias terapéuticas con células troncales.

Fuente: Steindler, D. A. & Pincus, D. W. (2002). Stem cells and neurogenesis in the adult human brain. *The Lancet*, 359:1047-1054

⁷⁵ Informe sobre la investigación en células troncales de embriones humanos. Documento de Síntesis. CE 2003.

⁷⁶ European Technology Platform on Nanomedicine, Nanotechnology for Health (2005). Vision Paper and Basis for a Strategic Research Agenda for Nanomedicine.

⁷⁷ Entrevista a Ferid Murad "En vez de células troncales, en el futuro quizá solo se usen factores de crecimiento". Diario EL PAÍS, diciembre de 2006.

b) Administración directa de **células** troncales. Esta aproximación consiste en la administración directa de células troncales al paciente de tal manera que estas colonicen el punto adecuado del cuerpo y se diferencien continuamente en el tipo celular deseado.

c) Transplante de **células, tejidos u órganos** procedentes del cultivo de células diferenciadas derivadas de células troncales. Las células troncales pueden ser cultivadas y dirigidas hacia la diferenciación en determinados tipos celulares en el laboratorio para posteriormente ser transplantadas, por ejemplo, células musculares cardíacas para tratar insuficiencias cardíacas, neuronas productoras de dopamina para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson, etc. Las fuentes para cada tipo celular diferenciado pueden ser células troncales embrionarias o adultas, incluidas las propias células del paciente.

En la actualidad todas las terapias que existen con células troncales tienen un **carácter experimental** y se llevan a cabo con **células troncales adultas**. Los campos de investigación más activos y en los que se han conseguido mayores resultados son sistema nervioso, sistema cardíaco, vasos sanguíneos, heridas y traumatismos. En los siguientes apartados se realizará una revisión de los principales logros conseguidos en estas áreas hasta la fecha.

3.1.1. Regeneración del Sistema Nervioso

Una de las aplicaciones terapéuticas que más expectación levanta es el uso de la Terapia Celular para el tratamiento de enfermedades que afectan al sistema nervioso. Las células troncales, en un futuro, pueden desempeñar un papel clave en la **regeneración de neuronas** dañadas, hecho que se produce en enfermedades como el Parkinson, la esclerosis múltiple, el Alzheimer, infartos cerebrales o lesiones medulares.

En la actualidad se presentan diferentes estrategias para afrontar el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso mediante el uso de células troncales. Por una parte, se presenta la posibilidad de realizar **transplantes de células troncales**, adultas o embrionarias, para restaurar las células dañadas. Una segunda estrategia sería la **estimulación** de las propias células troncales del paciente para que ellas mismas sean capaces de restaurar las funciones perdidas. Se trata de estrategias teóricas en las que la investigación se encuentra en las primeras fases de desarrollo y que requieren la superación de una serie de barreras científico-tecnológicas para su posible aplicación futura en terapia en humanos. A los problemas comunes con todas las terapias con células troncales (bioseguridad, problemas de rechazo inmune, riesgo de contaminación, dificultades de obtención de progenitores en número adecuado, etc.) se añade un problema en cuanto a la posible funcionalidad de las neuronas transplantadas ya que, para su correcto funcionamiento, es necesario que se establezcan conexiones con el resto de neuronas para que de esta forma se pueda transmitir el impulso nervioso.

En la actualidad no existe en el mercado ningún producto basado en Terapia Celular disponible de forma comercial para enfermedades relacionadas con el Sistema Nervioso. No obstante, existen diferentes ensayos clínicos en marcha (Anexo III), tanto en fase preclínica como clínica. En estos ensayos se están utilizando células troncales adultas (con diferente grado de diferenciación) e incluso se está desarrollando un ensayo en fase preclínica en el que está siendo probado en modelos animales la utilidad de oligodendrocitos y neuronas dopaminérgicas obtenidas a partir de la diferenciación de líneas de células embrionarias⁷⁸.

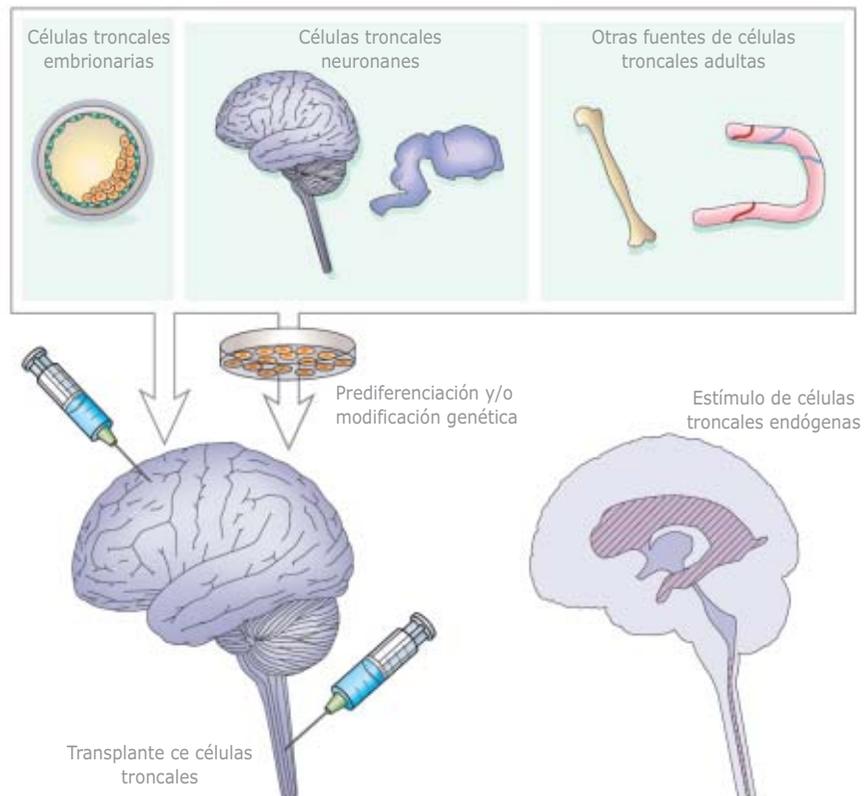


Figura 23. Lindvall, O. & Kokaia, Z. (2006). Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature*, 441:1094-1096.

▪ Parkinson

El Parkinson es una **enfermedad neurodegenerativa** caracterizada por la degeneración y muerte de neuronas productoras del neurotransmisor **dopamina**. Este neurotransmisor juega un papel clave en la capacidad de los seres vivos de desarrollar movimientos de forma coordinada ya que actúa sobre una región del cerebro implicada en esta función, el *stratum*. En la actualidad el tratamiento de la enfer-

⁷⁸ Programas de investigación con células troncales embrionarias de la empresa Geron <http://www.geron.com/showpage.asp?code=prodst>

medad de Parkinson consiste en la administración a los enfermos de un precursor de la dopamina, la L-dopa. Con este tratamiento se consigue una mejora de los síntomas asociados a la enfermedad, pero no se consigue la regeneración de la zona dañada.

La estrategia que busca la Medicina Regenerativa en este campo es la regeneración y/o sustitución de las neuronas productoras de dopamina mediante el implante de precursores neuronales en las zonas dañadas. Existen tres frentes de investigación principales: uso de células troncales (adultas) neuronales, utilización de neuroblastos productores de dopamina y diferenciación de células troncales embrionarias hacia neuronas productoras de dopamina. Se ha conseguido la diferenciación *in vitro* e *in vivo* de células troncales, tanto adultas como embrionarias, a neuronas productoras de dopamina. El problema se encuentra en conseguir que esas células, una vez implantadas, sean capaces de reestablecer los circuitos entre neuronas dañados por la enfermedad⁷⁹.

Recientemente ha sido aprobado un proyecto de investigación que se desarrollará bajo la coordinación del Centro de Investigación CIC-bioGUNE⁸⁰ y en el que participan además la Universidad del País Vasco⁸¹, la de Navarra⁸², el Hospital Vizcaíno de Cruces⁸³ y el Hospital de Donostia⁸⁴, la empresa OWL Genomics⁸⁵ y el Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI)⁸⁶ en Bilbao. El proyecto denominado "Diferenciación de células madre embrionarias para el estudio de la enfermedad de Parkinson" tiene por objeto el estudio de los mecanismos de diferenciación de las células troncales embrionarias, concretamente su diferenciación a neuronas dopaminérgicas. Para ello trabajarán con células de tres de las líneas celulares generadas en el Instituto Príncipe Felipe de Valencia (Val-3, Val-4 y Val-5) y con células procedentes de Inglaterra (WT-3 y WT-4) y de EE.UU. (H-9).

▪ Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una **enfermedad autoinmune** caracterizada por la inflamación y pérdida progresiva del recubrimiento protector de los axones neuronales, las **vainas de mielina**. Como consecuencia de la inflamación, se producen una especie de cicatrices en la vaina de mielina denominadas placas escleróticas, responsables de los síntomas asociados a la enfermedad producidos por la pérdida de habilidad de los nervios para transmitir los impulsos nerviosos. Los tratamientos actuales para la enfermedad consisten en la administración de fármacos que consi-

⁷⁹ Prósper, F. & Verfaillie, C. M. (2003). Células madre adultas: Fuentes, características y perspectivas sobre su uso terapéutico. *An Sist Sanit Navar*, 26:345-56.

⁸⁰ Centro de Investigación CIC-bioGUNE <http://www.cicbiogune.com/>

⁸¹ Universidad del País Vasco www.upv.es

⁸² Universidad de Navarra www.unav.es

⁸³ Hospital de Cruces <http://www.hospitalcruces.com/>

⁸⁴ Hospital de Donostia http://www.hospitaldonostia.org/donosti/menu_cast.htm

⁸⁵ OWL Genomics <http://www.owlgenomics.com/>

⁸⁶ Instituto Valenciano de Infertilidad <http://www.ivi.es>

güen reducir el número y la intensidad de los brotes de la enfermedad o tratamientos sintomáticos encaminados a conseguir aliviar los síntomas.

La primera estrategia que propone la Medicina Regenerativa consiste en la restauración de la función de las células progenitoras de oligodendrocitos productores de mielina. Durante el proceso patológico se producen procesos de remielinización en las etapas tempranas de la enfermedad. La búsqueda de factores capaces de desencadenar estos procesos espontáneos de remielinización es un área de intensa actividad investigadora. Proteínas como las integrinas parecen jugar un factor clave en los procesos de remielinización y otras como el ácido hialurónico muestran acúmulos en las primeras etapas de la enfermedad. Una segunda línea de investigación más compleja consiste en el trasplante de células troncales que recuperen o estimulen la recuperación de los tejidos dañados.

Diversos grupos de investigación han demostrado, en modelos animales, la capacidad de células troncales embrionarias humanas, diferenciadas previamente *in vitro* en oligodendrocitos productores de mielina⁸⁷, de remielinizar las zonas del cerebro y de la médula espinal dañadas. También se ha conseguido promover la reparación de zonas del cerebro dañadas en modelos en ratón de esclerosis múltiple mediante la inyección de neuroesferas⁸⁸. Pero no está claro si las células troncales inyectadas son capaces de sustituir a las células dañadas o se trata más bien de que estas células transplantadas crean un ambiente propicio para que las propias células del ratón enfermo sean las que promuevan la regeneración. Estos resultados obtenidos con los modelos animales abren una interesante vía de investigación pero presentan muchos interrogantes que han de ser resueltos de cara a una posible terapia futura en humanos.

⁸⁷ Nistor, G. I. *et al.* (2005). Human embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes in high purity and myelinate after spinal cord transplantation. *Glia*, 49:385-396

⁸⁸ Pluchino, S. *et al.* (2005). Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism. *Nature*, 436:266-271.

**PRODUCTOS EN DESARROLLO DE TERAPIA CELULAR
PARA ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL SISTEMA NERVIOSO**

	Producto Empresa/Organización	Tipo de células	Fase de desarrollo
Parkinson	ReN004 <i>Reneuron</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Células diferenciadas productoras de dopamina. • Heterólogas. 	Preclínica
	Spheramine <i>Titan Pharmaceutical - Schering AG</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Células diferenciadas productoras de dopamina liberadas mediante inyección en zonas concretas del cerebro. • Heterólogas. 	Fase II
	Células troncales neuronales humanas <i>StemCells Inc</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas para tratamiento de diversas patologías asociadas al sistema nervioso. • Heterólogas. 	Preclínica
Huntington	NeurotropinCell <i>Living Cell Technologies</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Células diferenciadas (células del plexo coroideo) encapsuladas. 	Preclínica
	ReN005 <i>Reneuron</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Células diferenciadas (<i>stratium</i>). • Heterólogas. 	Preclínica
Isquemia	ReN001 <i>ReNeuron</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Células diferenciadas (mesencéfalo). • Heterólogas. 	Preclínica
Daños medulares	GRNOPC1 <i>Geron Corporation</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales embrionarias diferenciadas. • Heterólogas. 	Preclínica
	Procord <i>Proneuron</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos autólogos. 	Fase II

Tabla 4. Ejemplos de productos en desarrollo de Terapia Celular para enfermedades relacionadas con el Sistema Nervioso.
Fuente: elaboración propia.

3.1.2. Regeneración del Sistema Cardiovascular

Los infartos y las diversas enfermedades relacionadas con el sistema cardíaco se cobran 17,5 millones de vidas cada año, lo que las convierte en una de las primeras causas de muerte en el mundo occidental. Pertenecen a este tipo de patologías enfermedades como la isquemia cardíaca, el infarto agudo de miocardio o la insuficiencia cardíaca, enfermedad esta última que supone la primera causa de hospitalización en España en mayores de 65 años⁸⁹.

Los tratamientos actuales consisten en la administración de fármacos como antiagregantes, anticoagulantes, antagonistas de los canales de calcio, β - bloqueantes, etc., fármacos que han conseguido mejorar el pronóstico de los pacientes, reduciendo notablemente el índice de mortalidad, pero que no producen la regeneración

⁸⁹ Rodríguez-Artalejo, F. et al. (2004). Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev. Esp. Cardiol.*, 57:163-170.

de las zonas dañadas. En Estados Unidos se estima que el coste total asociado a las diversas enfermedades cardiovasculares asciende a 393.000 millones de dólares anuales, de los que alrededor del 11,5% corresponden al gasto farmacéutico asociado al tratamiento de la enfermedad⁹⁰. La única alternativa en la actualidad que permite la curación del paciente es el trasplante cardíaco, pero se trata de una alternativa con importantes inconvenientes como son el escaso número de donantes o los posibles problemas de rechazo inmunológico frente al trasplante realizado.

La historia de la Terapia Celular en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el sistema cardíaco es muy reciente. En el año 2001 aparecieron las primeras publicaciones científicas que mostraban la regeneración de corazones infartados en ratones mediante el uso de células troncales de la médula ósea. Publicaciones bastante controvertidas ya que no aclaraban los mecanismos de diferenciación de las células transplantadas. A pesar de ello, estos hechos generaron un gran interés en la comunidad científica que llevaron a la aparición, casi inmediata, de los primeros ensayos clínicos en humanos.

El objetivo de la Medicina Regenerativa consiste en conseguir proporcionar las células adecuadas para regenerar la zona dañada del corazón. Hasta la fecha, la Terapia Celular ofrece varias estrategias terapéuticas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema cardíaco mediante el uso de células: empleo de **miocitos cardíacos**, de **mioblastos**, de células **mesenquimales** y/o de células troncales pluripotenciales. Para llevar a cabo estas estrategias se han utilizado distintos métodos de liberación de las células, como son la inyección directa de las células en las paredes ventriculares o la administración de células mediante inyecciones intravenosas o intracoronarias. Una última estrategia terapéutica que comienza a vislumbrarse para el tratamiento de las enfermedades cardíacas, es la regeneración cardíaca mediante el uso de la **capacidad regenerativa intrínseca** del mismo corazón sin tener que emplear para ello el trasplante de células⁹¹.

Se trata, en cualquier caso, de los inicios de esta disciplina, por lo que es necesario que se lleven a cabo más ensayos tanto clínicos como preclínicos, que proporcionen más información sobre las dosis de células que se deben emplear, el mecanismo de acción del agente terapéutico empleado, el método de liberación de las células más adecuado, etc. Por otra parte, es crítico, como para el resto de terapias basadas en el uso de células troncales, seguir ahondando en la biología básica de las células troncales, ya que es necesario conocer sus mecanismos de diferenciación para, de esta forma, poderlos controlar y desarrollar así terapias seguras y eficaces.

En la actualidad no existen productos terapéuticos basados en células troncales en el mercado para el tratamiento de Enfermedades relacionadas con el Sistema Cardiovascular. Existen diversos ensayos en fase preclínica y clínica que pueden consultarse en los Anexos III y IV del presente Informe. En todos estos ensayos se están utilizando células troncales adultas indiferenciadas (por ejemplo células mesenquimales) o diferenciadas (cardiomicitos).

⁹⁰ Herat Disease and Stroke Statistics – 2005 Update. American Stroke Association. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1200000>.

⁹¹ Nadal-Guinard, B. *et al.* (2006). Medicina Regenerativa cardiovascular en la encrucijada. *Rev Esp Cardiol*, 59:1175-1189.

▪ *Infarto agudo de miocardio*

El infarto agudo de miocardio es un tipo de cardiopatía en la que se produce la muerte de una zona del corazón. Como consecuencia de esta muerte de tejido o necrosis, se forma una cicatriz en el tejido cardíaco. En función del tamaño de la cicatriz y del remodelado ventricular que tenga lugar tras el infarto, habrá una mayor o menor disminución progresiva de la función cardíaca, pudiéndose desarrollar finalmente una insuficiencia cardíaca.

Los últimos avances en cuanto a los tratamientos para infartos de miocardio han supuesto un gran aumento en el número de personas que, tras sufrir un infarto, se recuperan del mismo. Para estas personas no existe en la actualidad ningún tratamiento, con excepción del trasplante cardíaco, capaz de reparar el daño que se produce en los cardiomiocitos y en la vasculatura de la zona infartada. Como se comentó anteriormente, las estrategias que propone la Medicina Regenerativa para el tratamiento del infarto de miocardio suponen el uso de células como los mioblastos del músculo esquelético o células derivadas de la médula ósea.

Los **mioblastos** esqueléticos son células troncales del músculo esquelético que se presentan como posibles candidatos a su uso en terapia celular en infarto agudo de miocardio debido a su plasticidad y a la capacidad de respuesta frente a estímulos eléctricos. La intervención consiste en la biopsia muscular del paciente, el cultivo *in vitro* de los mioblastos esqueléticos y su posterior injerto en el corazón infartado. Diversos grupos han demostrado la eficacia y seguridad del procedimiento⁹², aunque no ha podido demostrarse la capacidad de las células derivadas de los mioblastos implantados de transmitir los impulsos eléctricos, los mecanismos concretos de diferenciación o evitar la presencia tras el injerto de arritmias recurrentes⁹³. Otro tipo de células troncales utilizadas han sido las **células derivadas de la médula ósea**. Se han utilizado poblaciones heterogéneas de células, células mononucleares y células troncales hematopoyéticas. En modelos animales se demostró la capacidad de las células troncales de integrarse y contribuir a la recuperación cardíaca.

Recientemente se ha realizado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón un trasplante de células troncales procedentes de grasa del abdomen de un paciente con el objeto de generar vasos sanguíneos nuevos capaces de irrigar su corazón. Este tipo de células presenta como ventaja principal que no precisan ser expandidas *in vitro* un período de tiempo largo, ya que en el mismo día en que se realizó la operación al paciente al que se le extrajeron las células mesenquimales mediante liposucción, las células mesenquimales aisladas le fueron injertadas de nuevo, pudiendo abandonar el hospital en ese mismo día⁹⁴.

⁹² Herreros, J. *et al.* (2003). Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 24(22):2012-2020.

⁹³ Menasché, P. *et al.* Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 47:1078-1083.

⁹⁴ "El Gregorio Marañón aplica una terapia cardíaca con células madre de grasa". Diario EL PAÍS 06/02/2007.

**PRODUCTOS EN DESARROLLO DE TERAPIA CELULAR
PARA ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL SISTEMA CARDIOVASCULAR**

	Producto Empresa/Organización	Tipo de células	Fase de desarrollo
Infarto de Miocardio	MyoCell <i>Bioheart</i>	• Mioblastos autólogos para la regeneración del músculo cardíaco.	Fase III
	Bioheart Acute Cell Therapy <i>Bioheart</i>	• Mioblastos autólogos para la regeneración del músculo cardíaco.	Preclínica
	Provace ™ <i>Osiris Therapeutics</i>	• Células troncales cultivadas <i>in vitro</i> .	Fase I
	GRNCM1 <i>Geron Corporation</i>	• Cardiomicitos heterólogos derivados de células troncales embrionarias.	Preclínica
Isquemia	Terapia Celular Cardiovascular <i>Genzyme (Myosix)</i>	• Cardiomicitos autólogos.	Fase II
	- <i>Aastrom Biosciences</i>	• Células progenitoras de la médula ósea autólogas para el tratamiento de enfermedades vasculares, cardíacas, neurales y de hueso.	Fase II
	ACY001 Terapia para isquemia <i>Arteriocyte</i>	• Células diferenciadas adultas. • Heterólogas.	Preclínica
Fallo cardíaco	CardioCure™ <i>Gamida Cell</i>	• Células progenitoras de médula ósea. • Autólogas.	Preclínico
	Myoblast Program <i>Advanced cell</i>	• Células troncales embrionarias. • Heterólogas.	Fase II

Tabla 5. Ejemplos de productos en desarrollo de Terapia Celular para enfermedades relacionadas con el Sistema Cardiovascular. Fuente: elaboración propia.

3.1.3. Regeneración de Heridas

Las heridas cutáneas se pueden producir por lesiones, quemaduras, accidentes, exposición a agentes químicos, procesos quirúrgicos o diversas patologías que producen la formación de úlceras cutáneas.

El proceso de cicatrización de una herida puede dividirse en tres fases. Una primera etapa en la que hay inflamación, una segunda etapa de cicatrización primaria y por último una etapa de remodelación cutánea. En algunos casos, este proceso normal de cicatrización se ve alterado, viéndose impedida la curación espontánea de la herida. En otras ocasiones, como ocurre con las heridas debidas a quemaduras, el proceso de cicatrización se produce de forma anormal, formándose cicatrices carentes de elasticidad en las que la regeneración del tejido no es total.

El tratamiento de heridas crónicas es en la actualidad un reto terapéutico. A pesar de los grandes avances que se han producido en el uso de factores de crecimiento

combinados con piel artificial, alrededor del 50% de las heridas son resistentes al tratamiento. Las células troncales ofrecen la posibilidad de reparar algunas estructuras dañadas en estas heridas crónicas. Se han realizado diferentes estudios que ponen de manifiesto la capacidad de células mesenquimales de promover, junto con otros factores, la regeneración de las heridas⁹⁵.

La **enfermedad de Crohn** es un tipo de enfermedad crónica autoinmune que, junto con la colitis ulcerosa, se clasifica como Enfermedad Inflamatoria Intestinal y que afecta alrededor de 500.000 personas en Europa⁹⁶. Una de las posibles complicaciones que puede presentar la enfermedad de Crohn es la formación de **fístulas**. Existen diferentes alternativas terapéuticas para el tratamiento de estas fístulas perianales, aunque ninguno de estos métodos supone la curación definitiva del paciente, tales como diversas técnicas de cirugía reparativa, la proctectomía o extirpación parcial o completa del recto o la formación de una abertura permanente en el colon, también denominada colostomía. La Terapia Celular puede suponer una alternativa terapéutica para el tratamiento de estas fístulas, ya que con el uso de células troncales se puede conseguir la regeneración de estas zonas dañadas de la piel.

El tratamiento de **fístulas rectovaginales** mediante el uso de células troncales ha sido llevado a cabo por un grupo de investigación del Hospital La Paz - Universidad Autónoma de Madrid, conjuntamente con la empresa Cellerix. Concretamente, se inyectaron células troncales mesenquimales procedentes de tejido adiposo del paciente en los alrededores de la herida produciéndose resultados reparadores al cabo de dos semanas de la inyección⁹⁷.

Actualmente este tratamiento ha conseguido la denominación de medicamento huérfano por parte de la EMEA⁹⁸ para el tratamiento de fístulas perianales complejas. CX401⁹⁹, así es como se denomina el medicamento, se encuentra comenzando la fase III de ensayo clínico.



Figura 24. Estrategia utilizada por la empresa Cellerix para el tratamiento de pacientes mediante el uso de células troncales del propio paciente.

Fuente: adaptado de www.cellerix.com.

⁹⁵ Gha, J. & Falanga, V. (2006). Stem cells in cutaneous wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25:73-78.

⁹⁶ European Federation of Crohn's and Ulcerative colitis associations <http://www.efcca.org>

⁹⁷ García Olmo, D. *et al.* (2003). Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *International Journal of Colorectal Disease*, 18:451-454.

⁹⁸ EMEA Agencia europea del Medicamento <http://www.emea.europa.eu/>

⁹⁹ Información sobre CX40. Empresa Cellerix http://www.cellerix.com/docs/Cx401ESP_DEF.pdf

Un segundo medicamento basado en Terapia Celular que ha recibido la denominación de medicamento huérfano por parte de la EMEA es el CX501¹⁰⁰, indicado para el tratamiento de la **epidermolisis bullosa**. Esta enfermedad se caracteriza por la aparición de heridas y grandes ampollas en la piel y no dispone de tratamientos alternativos en la actualidad. CX501 consiste en un equivalente de piel cultivada *in vitro* para ser administrada localmente. Está preparada a partir de queratinocitos (células de la piel) del paciente, fibroblastos de un donante sano y una matriz dérmica artificial generada a partir de plasma sanguíneo. Este medicamento se encuentra en la actualidad en fase II de ensayo clínico, siendo desarrollado por la empresa Cellerix.

Otra posible aplicación de la Terapia Celular es el tratamiento de heridas correspondientes a grandes **quemaduras** mediante el uso de células troncales. En esta área de investigación se ha conseguido la recuperación de áreas quemadas gracias al injerto de células troncales mesenquimales, lo que supone una alternativa prometedora para la regeneración de este tipo de heridas¹⁰¹. Por otra parte, existen en el mercado diferentes productos basados en el uso de células ya diferenciadas (fibroblastos, queratinocitos, etc.) que se recogen en la Tabla 6.

PRODUCTOS EN EL MERCADO Y EN DESARROLLO DE TERAPIA CELULAR PARA EL TRATAMIENTO DE HERIDAS Y QUEMADURAS

	Producto Empresa/Organización	Tipo de células	Fase de desarrollo
Quemaduras	Transcyte <i>Smith and Nephew</i>	• Fibroblastos alogénicos (ingeniería de tejidos).	Mercado
	Epice ^l ® <i>Genzyme</i>	• Células epidérmicas autólogas (ingeniería de tejidos).	Mercado
	ICX-SKN <i>Intercytex</i>	• Fibroblastos humanos alogénicos (ingeniería de tejidos).	Fase I
Heridas	CX401 <i>Cellerix</i>	• Células troncales adultas derivadas del tejido adiposo autólogas para el tratamiento de fístulas perianales complejas.	Fase II/III
	CX501 <i>Cellerix</i>	• Queratinocitos autólogos y fibroblastos de un donante universal (piel quimérica) para el tratamiento de la epidermolisis bullosa.	Fase II
	ICX-PRO <i>Intercytex</i>	• Fibroblastos humanos alogénicos.	Fase III
Cosmética	VAVELTA® <i>Intercytex</i>	• Fibroblastos humanos alogénicos para tratamiento de la piel.	Fase II
	ICX-TRC <i>Intercytex</i>	• Células humanas alogénicas de la dermis para regeneración del cabello.	Fase II

Tabla 6. Ejemplos de productos en desarrollo de Terapia Celular para enfermedades relacionadas con daños en la piel (heridas y quemaduras). Fuente: elaboración propia.

¹⁰⁰ Información sobre CX501 Empresa Cellerix http://www.cellerix.com/docs/Cx501ESP_DEF.pdf

¹⁰¹ Rasulov, M. F. *et al.* (2005). First experience in the use of bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of a patient with deep skin burns. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 139(1):141-144.

3.1.4. Diabetes

La diabetes tipo I, también conocida como diabetes mellitus, es una enfermedad crónica autoinmune en la que se destruyen las células β -pancreáticas. Como consecuencia de la pérdida de este tipo de células se produce la imposibilidad de segregar insulina por parte del enfermo, insulina que los enfermos han de inyectarse a diario para de esta forma mantener bajo control los niveles de glucosa en sangre.

La enfermedad afecta a cualquier rango de edad de la población siendo mayor su prevalencia en niños y jóvenes. En España existen alrededor de 125.000 personas afectadas por diabetes tipo I. Cada año aparecen en torno a siete millones de casos nuevos de diabetes a nivel mundial, por lo que se espera que para el año 2025, la enfermedad afecte alrededor de 380 millones de personas en todo el mundo¹⁰².

Los tratamientos actuales se basan en la necesidad de administrar diariamente al enfermo de diabetes la dosis necesaria de insulina. El único tratamiento disponible en la actualidad capaz de conseguir la curación del paciente es la realización de un **transplante de islotes pancreáticos** aunque, debido a la escasez de islotes pancreáticos disponibles, solo permitiría beneficiar a unos 300 de los 125.000 diabéticos tipo I existentes en el caso de España¹⁰³. Las células troncales representan una posible alternativa como fuente de células productoras de insulina, aunque esta alternativa terapéutica se encuentra en sus primeros estadios de desarrollo.

En ratones diabéticos ha sido posible la restauración de la glicemia normal en sangre mediante el implante de células productoras de insulina derivadas de células troncales embrionarias en el bazo del animal¹⁰⁴. Aunque en estos ratones la curación de la diabetes no fue total, el hallazgo supone un paso adelante en la investigación de la posible aplicación futura de Terapia Celular para el tratamiento de la diabetes.

Una segunda alternativa en el tratamiento de la diabetes mediante estrategias de Terapia Celular sería el uso de células troncales adultas. Existen diversas publicaciones que señalan la obtención de células β -pancreáticas funcionales a partir de células adultas procedentes de tejido pancreático como las células ductales pancreáticas, las células del tejido exocrino o los propios islotes pancreáticos. También se ha señalado en la literatura científica la obtención de células β -pancreáticas mediante la diferenciación de células procedentes de tejidos no pancreáticos, tales como células hepáticas, células troncales epiteliales o de células troncales derivadas de la médula ósea¹⁰⁵.

¹⁰² Federación Internacional de diabetes – Unite for diabetes <http://www.unitefordiabetes.org/>

¹⁰³ Portal Tecnociencia 05-06-2007 Bernat Soria: "Las células madre son la única terapia contra la diabetes"

http://www.tecnociencia.es/fecyt/servlet/ServletLibre?id_nexo=171181&tipo_recurso=3&pagina=public%2Ftcn_noticia.jsp&anio=null&mes=null&mestring=null&clastring=null&Clasificaciones=null&imprimir=null&id_hijo=null

¹⁰⁴ Soria, B. *et al.* (2000). Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycaemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes*, 49(2):157-62.

¹⁰⁵ Soria, B. *et al.* (2005). Gastrointestinal Stem Cells I. Pancreatic stem cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 289:177-180.

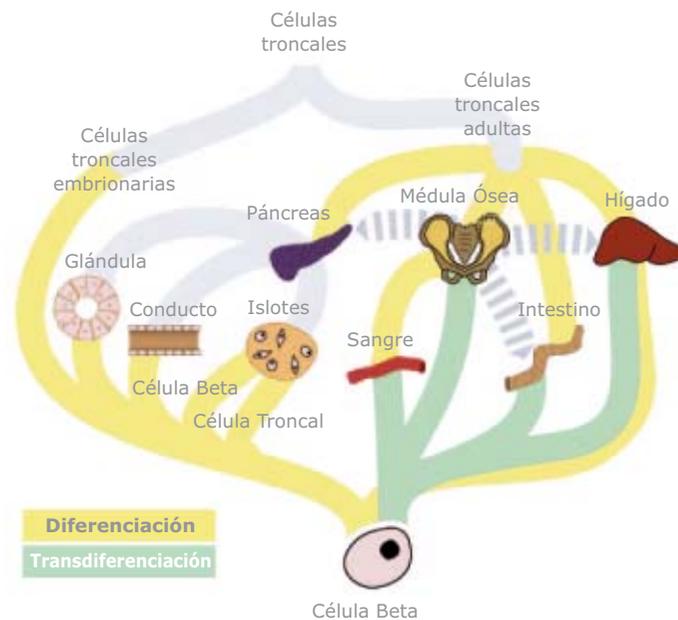


Figura 25. Diferentes posibilidades en la obtención de células β -pancreáticas a partir de células troncales.

Fuente: Soria, B. *et al.* (2005). Gastrointestinal Stem Cells I. Pancreatic stem cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 289:177-180.

Para poder llevar a cabo en un futuro el tratamiento de la diabetes mediante el uso de células troncales es necesario superar previamente una serie de barreras experimentales. Dentro de estas barreras se encuentran puntos críticos como el desarrollo de protocolos que permitan obtener poblaciones puras de células productoras de insulina lo más semejantes posible a la células β -pancreáticas y problemas relacionados con el transplante en sí mismo de las células troncales, tales como rechazo inmune, formación de tumores, lugar en el que realizar el implante, supervivencia del implante y mecanismos de bioseguridad¹⁰⁶.

PRODUCTOS EN DESARROLLO DE TERAPIA CELULAR PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

	Producto Empresa/Organización	Tipo de células	Fase de desarrollo
Diabetes	ReN002 <i>ReNeuron</i>	• Células troncales pancreáticas alogénicas.	Preclínico
	DiabeCell <i>Living Cell Technologies</i>	• Islotes pancreáticos porcinos.	Fase I/IIa
	MicroIslet-P <i>MicroIslet</i>	• Islotes pancreáticos porcinos encapsulados.	Preclínica
	IxSC-1 <i>Ixion Biotechnology</i>	• Células de islotes producidas por diferenciación de células troncales alogénicas.	Preclínica
	GRNIPC1 <i>Geron Corporation</i>	• Células de islotes derivadas de células troncales embrionarias heterólogas.	Preclínica

Tabla 7. Ejemplos de productos en desarrollo de Terapia Celular para el tratamiento de la Diabetes.
Fuente: elaboración propia.

¹⁰⁶ Roche, E. *et al.* (2005). Insulin-secreting cells derived from stem cells: Clinical perspectives, hypes and hopes. *Transplant Immunology*, 15:113-129.

3.1.5. Regeneración de Cartílago y Hueso

Es un hecho conocido la capacidad de regeneración que poseen de forma natural los huesos, cartílagos y tendones, de modo que, cuando se produce una fractura, el organismo normalmente es capaz de revertir la lesión en un período de tiempo más o menos corto. Esta capacidad regenerativa se debe a la presencia de células como los osteoblastos y condrocitos.

En el campo de la Medicina Regenerativa aplicada a la traumatología existen varias áreas de investigación abiertas como son la regeneración ósea, la regeneración del cartílago articular y el desarrollo de sustitutos óseos.

El **cartílago articular**, también conocido como cartílago hialino, no muestra la capacidad de regeneración que presentan los huesos. Cuando se produce una lesión y el cartílago hialino se ve dañado, su degeneración puede llevar con el tiempo a que se desarrolle degeneración articular que puede desembocar en la necesidad de sustituir la articulación con una prótesis artificial. El principal problema que presentan las prótesis artificiales es su vida media, siendo necesaria la substitución de la prótesis a lo largo de la vida en el caso de pacientes de edad temprana.

De todas las aplicaciones terapéuticas de la Terapia Celular, la regeneración del cartílago es la que cuenta con un mayor número de productos disponibles en el mercado. Se trata en todos los casos de células adultas, concretamente condrocitos. El implante de condrocitos autólogos es una técnica cada vez más extendida que fue utilizada por primera vez en 1994, comercializada en 1995 con el nombre de Carticel® y aprobada por la FDA en 1997¹⁰⁷. Esta estrategia terapéutica consiste en la extracción de condrocitos del propio paciente, su crecimiento *in vitro* y su posterior implantación en la zona en la que hay degeneración del cartílago. Este método, a pesar de haber constituido un revulsivo en el área, presenta problemas tales como la dificultad en cuanto a la extracción de los condrocitos y a la pérdida de capacidad de síntesis de proteínas específicas de cartílago *in vitro*¹⁰⁸.

Un paso más allá en la regeneración del cartílago mediante estrategias basadas en Terapia Celular lo constituye el uso de células mesenquimales para la reparación de este tipo de lesiones. Estas pueden obtenerse a partir de la médula ósea, pero también de la grasa u otros tejidos del propio paciente fácilmente accesibles. Frente al trasplante de condrocitos, las células mesenquimales presentan ventajas como su mayor capacidad proliferativa y de supervivencia.

Otro tipo de patologías que comienzan a tratarse con Terapia Celular son algunas fracturas que por diferentes motivos no consiguen consolidarse llevando al desarrollo de **pseudoartrosis**. La terapia actual para este tipo de lesiones consiste en la implantación de tornillos e injertos óseos para la regeneración de la zona fracturada. La aproximación terapéutica que plantea la Medicina Regenerativa es el implante de células troncales procedentes de la médula ósea para la regeneración de la zona con pseudo-

¹⁰⁷ Carticel® <http://www.carticel.com/medprof/aboutcarticel/aboutcarticel.asp>

¹⁰⁸ Magne, D. *et al.* (2005). Mesenchymal stem cell therapy to rebuild cartilage. *Trends in Molecular Medicine*, 11:519-526.

artrosis. Este tipo de terapia está siendo llevado a cabo por investigadores de la Clínica Teknon¹⁰⁹ de Barcelona en colaboración con el Hospital General de l'Hospitalet¹¹⁰. La intervención consiste en la extracción, aislamiento y cultivo *in vitro* de células troncales mesenquimales del paciente y su posterior injerto en la zona dañada.

También se han utilizado células mesenquimales en un estudio realizado en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid para la regeneración de la cabeza del fémur en un paciente que presentaba necrosis en esta región. Pero en este caso las células extraídas no eran expandidas *in vitro* sino que en la misma operación se extrajeron las células de la médula ósea y se implantaron en el fémur con un punzón¹¹¹.

PRODUCTOS EN DESARROLLO DE TERAPIA CELULAR PARA LA REGENERACIÓN DE CARTÍLAGO Y HUESO

	Producto Empresa/Organización	Tipo de células	Fase de desarrollo
Cartílago	Arthrocell <i>Ormed</i>	• Células autólogas diferenciadas (condrocitos).	Mercado
	Chondrokin® <i>Orthogen AG</i>	• Células autólogas diferenciadas (condrocitos).	Mercado
	Chondrotransplant <i>Co.don</i>	• Células autólogas diferenciadas (condrocitos).	Mercado
	Bioseed-C® <i>BioTissue technologies</i>	• Células autólogas diferenciadas (condrocitos).	Mercado
	Biocart™ II <i>Prochon</i>	• Células autólogas diferenciadas (condrocitos).	Mercado
	CaReS <i>ARS Arthro AG</i>	• Células autólogas diferenciadas (condrocitos).	Mercado
	Chondron® <i>Cellontech Co</i>	• Células autólogas diferenciadas (condrocitos).	Mercado
	ChondroArt <i>Educell</i>	• Células autólogas diferenciadas (condrocitos).	Mercado
	Carticel® <i>Genzyme</i>	• Células autólogas diferenciadas (condrocitos).	Mercado
	NuQu <i>ISTO Technologies Inc.</i>	• Células diferenciadas heterólogas.	Preclínica
	ChondroCelect <i>TiGenix</i>	• Células autólogas diferenciadas (condrocitos).	Fase III
	Chondrogen™ <i>Osiris Therapeutics</i>	• Células mesenquimales para tratamiento de traumatismos de rodilla.	Fase II

(continúa en pág. siguiente)

¹⁰⁹ Centro Médico Teknon <http://www.teknon.es/>

¹¹⁰ Hospital General de l'Hospitalet
http://www.sanitatintegral.org/csi/centres/hospital_general_de_l_hospitalet

¹¹¹ Hospital General Universitario Gregorio Marañón <http://www.hggm.es/>

PRODUCTOS EN DESARROLLO DE TERAPIA CELULAR PARA LA REGENERACIÓN DE CARTÍLAGO Y HUESO (cont.)

	Producto Empresa/Organización	Tipo de células	Fase de desarrollo
Hueso	- Aastrom Biosciences	• Células progenitoras de la médula ósea autólogas para el tratamiento de enfermedades vasculares, cardíacas, neurales y de hueso.	Fase II
	Ostem® Cellontech Co	• Células autólogas diferenciadas (osteocitos).	Mercado
	Osteocell® Osiris Therapeutics	• Células troncales para reparación de hueso.	Mercado
	Osteocell-XC® Osiris Therapeutics	• Células troncales para reparación de hueso.	Fase I

Tabla 8. Ejemplos de productos en desarrollo de Terapia Celular para la regeneración de Cartílago y Hueso. Fuente: elaboración propia.

3.2. Implantación clínica de las tecnologías de Medicina Regenerativa. Ensayos clínicos en marcha con células troncales adultas en España

Los tratamientos basados en células troncales están aún en sus primeras fases de desarrollo. Para conseguir una adecuada implantación clínica de los resultados obtenidos de la investigación es necesario disponer de un mayor conocimiento de la biología de las células troncales. Antes de pasar a su aplicación clínica, deben superarse determinadas barreras científicas y técnicas que se resumen en la Figura 26 y sobre las que se debatirá en profundidad en el apartado 4.5 del presente Informe.

GRANDES RETOS PARA EL DESARROLLO DE TERAPIAS BASADAS EN EL USO DE CÉLULAS TRONCALES

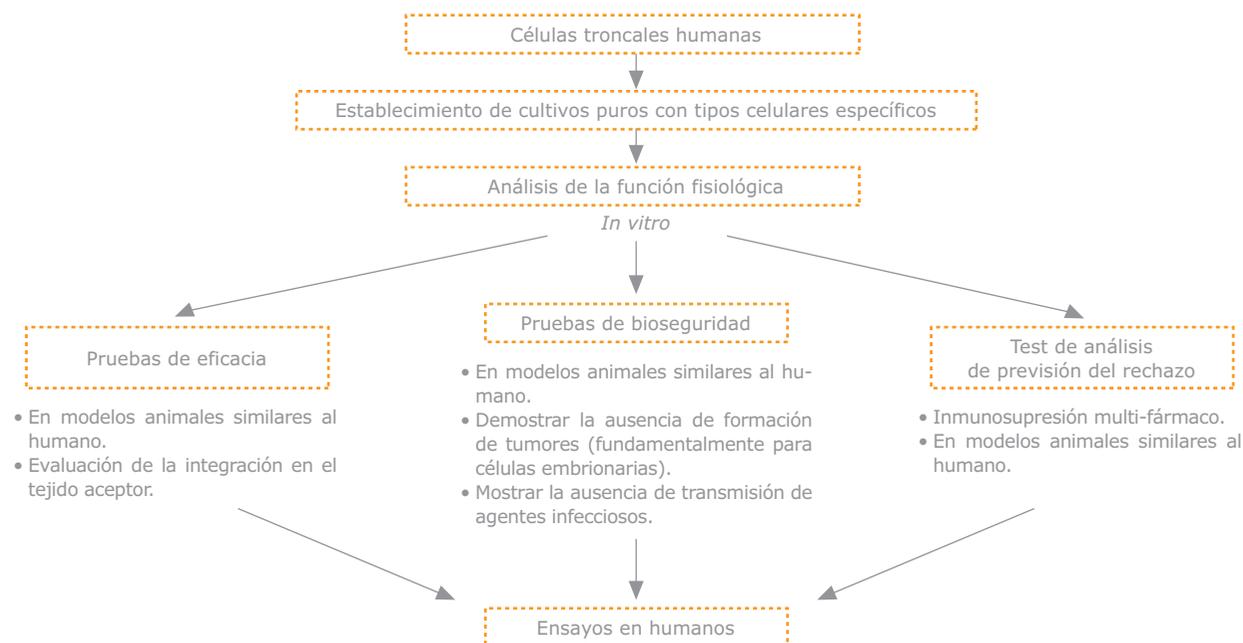


Figura 26. Grandes retos para el desarrollo de terapias basadas en el uso de células troncales en humanos. Fuente: adaptado de Scientific Progress and Future Research Directions (2001). National Institutes of Health.

Hasta la fecha en España solo se han puesto en marcha ensayos clínicos con **células troncales adultas**. Todas estas terapias, ya en marcha, son de carácter experimental. Es importante señalar el distinto trato que se le da a las células troncales según estas sean manipuladas o no previamente a su inserción en el paciente. Si las células sufren algún tipo de manipulación tras ser extraídas y antes de su re inserción en el paciente, las células son consideradas medicamentos y como tales deben pasar por todos los requisitos y controles necesarios para su uso en humanos. En este caso, la puesta en marcha de un posible ensayo clínico con este tipo de células ha de pasar por la **Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AGEMED)**¹¹². Si las células troncales no son manipuladas, no poseen carácter de medicamento y la aprobación de un posible ensayo clínico pasaría por la **Organización Nacional de Transplantes**¹¹³. En el Anexo III del presente Informe se muestran diversos ejemplos de ensayos clínicos que se encuentran vigentes en la actualidad en hospitales españoles y en el Anexo IV, dedicado a las empresas del área, también se muestran ensayos clínicos que están siendo puestos en marcha a nivel internacional.

Es importante señalar la dificultad de acceso a la información sobre los ensayos clínicos que hay en marcha en los hospitales españoles. Recientemente fue aprobado por parte del Consejo de Ministros el **Plan de Terapias Avanzadas en el ámbito de la Medicina Regenerativa**¹¹⁴ que incluye la puesta en marcha de ensayos clínicos y la creación de una Unidad de Apoyo para Ensayos Clínicos no Comerciales con el objetivo de facilitar la labor de los investigadores clínicos. Las patologías que se verán incluidas dentro de este programa y contarán con ensayos clínicos en pacientes serán: trasplante de islotes pancreáticos; complicaciones de la diabetes (pie diabético y cardiopatía diabética); cardiopatía; esclerosis lateral amiotrófica; esclerosis múltiple; regeneración de la piel; enfermedad injerto contra huésped; enfermedad de Crohn; regeneración de hueso y cartílago; lesiones medulares; regeneración hepática; distrofias musculares.

ENSAYOS CLÍNICOS - PLAN TERAPIAS AVANZADAS

	Centro	Descripción
Pie Diabético	Hospital Reina Sofía Hospital Carlos Haya	Trasplante de islotes pancreáticos en pacientes con diabetes.
	Hospital Virgen Macarena Cabimer	Autotransplantes de células troncales procedentes de la médula ósea para la revascularización de los miembros inferiores (20 pacientes).
	Banco de Sangre y Tejidos del Principado de Asturias	Injerto de láminas de fibroblastos para conseguir la mejora y cicatrización de las úlceras provocadas por la diabetes en extremidades inferiores (30 pacientes).
Insuficiencia Vascular Periférica	Hospital Clínico de Salamanca Fundación Española de Hematología y Hemoterapia	Administración de células troncales procedentes de la médula ósea para pacientes diabéticos con isquemia crónica de miembros inferiores (20 pacientes).

(continúa en pág. siguiente)

¹¹² Agencia Española del Medicamento – AGEMED <http://www.agemed.es/>

¹¹³ Organización Nacional de Transplantes http://www.ont.es/Home?id_nodo=124

¹¹⁴ <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=996>

ENSAYOS CLÍNICOS - PLAN TERAPIAS AVANZADAS (continuación)

	Centro	Descripción
Cardiopatía isquémica	<i>Hospital Virgen de la Macarena Cabimer</i>	(2008)
	<i>Hospital Reina Sofía</i>	Mejora de la función cardíaca en personas que han sufrido un infarto (40 pacientes).
Miocardopatía dilatada	<i>Hospital Reina Sofía</i>	Uso de células troncales de origen autólogo para el tratamiento de la patología (30 personas).
Esclerosis múltiple	<i>Hospital Regional de Málaga</i>	—
Regeneración de la piel	<i>Hospital Universitario de Asturias</i>	Regeneración de fístulas en la zona sacroilíaca en parapléjicos.
Enfermedad injerto contra huésped	<i>Virgen del Rocío Virgen de las Nieves</i>	Transplante de células procedentes de médula ósea de donantes.
Regeneración de hueso y cartílago	<i>Hospital Costa del Sol Universidad de Málaga</i>	(2010)
	<i>Hospital Universitario de Asturias</i>	Uso de células troncales para la regeneración de tejido óseo en pacientes con pseudoartritis congénita (20 pacientes).
Enfermedad de Parkinson	<i>Instituto de Biomedicina de Sevilla</i>	(2009)
Ictus	<i>Hospital Virgen del Rocío</i>	Transplantes de células troncales procedentes de médula ósea (20 enfermos).
	<i>Hospital Universitario de Asturias</i>	—
Regeneración hepática	<i>Hospital Reina Sofía</i>	Regeneración del hígado en pacientes que han sufrido alguna extirpación parcial debido a un tumor.

Tabla 9. Ensayos clínicos Plan Terapias Avanzadas.

Fuente: elaboración propia.

ENSAYOS CLÍNICOS APROBADOS POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS

Título	Promotor del Ensayo	Fase
Ensayo clínico fase II, multicéntrico, randomizado y comparativo para evaluar la eficacia y seguridad de una nueva terapia con células madre autólogas derivadas de lipoaspirados para el tratamiento no operatorio de la patología fistulosa perianal compleja.	<i>Cellerix</i>	II
Ensayo clínico comparativo, abierto, multicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de una nueva terapia con piel quimérica cultivada para el tratamiento de las lesiones de los pacientes con epidermolisis bullosa.	<i>Cellerix</i>	II
Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con administración de linfocitos T que expresan genes suicidas para el tratamiento de la enfermedad del injerto contra huésped.	<i>Programa Terapia Génica Hematopoyesis del CIEMAT</i>	II
Estudio de fase II/III, multicéntrico, abierto y aleatorizado, comparativo de la terapia intravesical celular con macrófagos autólogos ("Bexidem") frente a la terapia intravesical con BCG en pacientes con carcinoma papilar superficial de vejiga.	<i>IDM (IMMUNO-DESIGNED MOLECULES)</i>	II
Estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado, de fase II, para evaluar la seguridad y los efectos cardiovasculares del implante de MyoCell mediante un sistema portador con catéter en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva después de infarto(s).	<i>Bioheart</i>	II
Estudio fase II aleatorizado y controlado de tratamiento con cirugía de revascularización con o sin inyección de mioblastos esqueléticos autólogos en pacientes con infarto de miocardio antiguo	<i>Laboratorios INDAS, S.A.</i>	II
Ensayo Clínico Fase I-II, multicéntrico de la Aplicación de las TRC* en el Tratamiento Quirúrgico de Pseudoartrosis no Hipertróficas y Fracturas Complejas de Huesos Largos. * Células Progenitoras de Médula Ósea Autóloga expandidas con el sistema AastromRep.	<i>Fundación Teknon</i>	II
Estudio fase II aleatorizado y controlado de tratamiento con cirugía de revascularización con o sin inyección de mioblastos esqueléticos autólogos en pacientes con infarto de miocardio antiguo.	<i>ICT de Navarra, S.A.</i>	II
Aplicación de las TRC* en Artrodesis Vertebral. * Células progenitoras de médula ósea autólogas expandidas con el sistema Aastrom Replicell.	<i>Fundacion Teknon</i>	II
Ensayo clínico multicéntrico, internacional, sobre la aplicación de células para la reparación de tejidos (Tissue repair cell, TRC) en la terapia de la osteonecrosis de la cabeza femoral.	<i>Aastrom Biosciences, Inc</i>	II
Estudio de fase II ciego, controlado y aleatorizado de eficacia del implante percutáneo de mioblastos autólogos en pacientes con infarto antiguo.	<i>ICT NAVARRA</i>	II
Ensayo clínico multicéntrico, internacional, sobre la aplicación de células para la reparación de tejidos (Tissue repair cell, TRC) en la terapia de la osteonecrosis de la cabeza femoral.	<i>Aamstrom Bioscience</i>	II
Ensayo clínico en fase I/II de utilización de las células madre de médula ósea autólogas en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.	<i>Fundación para la formación e investigación sanitarias de la región de Murcia</i>	II

Tabla 10. Ensayos clínicos aprobados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Fuente: Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa.

4. Situación actual de la Terapia Celular y Medicina Regenerativa

En el presente apartado se realizará una revisión de la situación actual de la Medicina Regenerativa prestando especial atención a puntos clave como son los Bancos de líneas celulares, las diferentes políticas y legislaciones, el entorno empresarial y los retos y perspectivas de desarrollo de las diferentes aplicaciones de la Terapia Celular y Medicina Regenerativa.

4.1. Bancos de células troncales

Un banco de células troncales es un espacio físico destinado al almacenamiento de líneas de células troncales humanas embrionarias y adultas con fines relacionados con la investigación biomédica. El principal objetivo de un banco de células troncales consiste en facilitar a los investigadores el acceso a líneas celulares derivadas de células troncales, garantizando en todo momento la calidad de dichas líneas.

Existen diferentes tipos de bancos en cuanto a sus fuentes de financiación (públicos o privados) y en relación al tipo de células troncales almacenadas (banco de líneas celulares, bancos de sangre procedente de cordón umbilical).

Uno de los reservorios de células troncales es la sangre del cordón umbilical, que une al bebé en gestación con la madre. Dado que son fácilmente accesibles en el momento del parto, en los últimos años se ofrece la posibilidad de guardarlas congeladas para utilizarlas posteriormente como un seguro de salud. Los **bancos de cordón umbilical** son centros donde se almacenan muestras sanguíneas del cordón o placentarias (ricas en células troncales hematopoyéticas y con gran capacidad de proliferación) para ser utilizadas posteriormente en tratamientos de enfermedades. Sin embargo, las células obtenidas a partir de un cordón son muy pocas y, en la mayoría de los casos, insuficientes para regenerar un tejido en el adulto. Por otro lado, todavía no se conoce exactamente la duración de estas células y es muy probable que pudieran perder capacidad y viabilidad a lo largo de los años. Una estrategia en la que están trabajando algunos grupos consistiría en lograr reproducir estas células que han sido previamente extraídas, por lo que ya podríamos estar pensando en bancos de células troncales a medida.

Un **banco público** implica que los donantes de este material lo hacen de manera solidaria y anónima, por lo que las células podrán aplicarse a cualquier paciente que las necesite. En los privados, el uso de la donación se circunscribe al ámbito del cliente.

Existen no obstante países en los cuales la legislación permite la creación de bancos de líneas celulares troncales privados, lo que ha llevado a la creación de empresas (por ejemplo, NeoStem Inc.).

En el ámbito internacional dos de los bancos nacionales de mayor relevancia son el Banco Nacional de Células Troncales de EE.UU. (NSCB)¹¹⁵ y el Banco de Células Troncales del Reino Unido (UKSCB)¹¹⁶.

¹¹⁵ National Stem Cell Bank NSCB
(http://www.wicell.org/index.php?option=com_oscommerce&Itemid=130)

¹¹⁶ UK Stem Cell Bank (<http://www.ukstemcellbank.org.uk>)

El **NSCB** fue establecido en el WiCell Research Institute en septiembre de 2005. Se centra en la adquisición, caracterización y distribución de 21 líneas de células troncales embrionarias y sus subclones, para su uso en programas de investigación financiados por el National Institute of Health (NIH), así como en proporcionar el soporte técnico adecuado a la comunidad investigadora. Este banco distribuye líneas celulares a investigadores y organizaciones no lucrativas por todo el mundo.

El **UKSCB** por su parte, fue creado en septiembre del año 2002 como una iniciativa dependiente del Medical Research Council (MRC) y el Biological Sciences Research Council (BBSRC). Establecido en el National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), el Banco actúa como lugar de almacenamiento de líneas celulares procedentes de células troncales, tanto adultas como embrionarias, disponibles para su uso en investigación básica así como para el desarrollo de aplicaciones terapéuticas.

En el siguiente apartado se muestran las principales iniciativas públicas desarrolladas en este ámbito en el territorio español.

4.1.1. Principales Iniciativas en España Banco Nacional de Líneas Celulares (BNLC)¹¹⁷

Objetivos:

El Banco de Líneas Celulares se encuentra adscrito a la Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa del Instituto de Salud Carlos III. El objetivo del BNLC es garantizar en todo el territorio nacional la disponibilidad de líneas de células troncales humanas embrionarias y adultas para la investigación biomédica.



El BNLC se encuentra estructurado en tres nodos coordinados a su vez por el Instituto de Salud Carlos III. Los nodos que forman parte del BNLC son el Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona, el Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia y el Banco de Líneas Celulares de Andalucía.

(continúa en pág. siguiente)

¹¹⁷ Banco Nacional de Líneas Celulares (BNLC)
http://www.isciii.es/htdocs/terapia/terapia_bancocelular.jsp

Funciones del Banco Nacional de Líneas celulares:

- Coordinar el funcionamiento de la red y de los diferentes nodos que conforman el Banco Nacional de Líneas Celulares, de acuerdo a las directrices emanadas de la Comisión Técnica.
- Gestionar el registro centralizado de los datos relativos a las líneas celulares cedidas y depositadas en los diversos nodos del Banco.
- Aprobar los procedimientos técnicos de funcionamiento de la red.
- Aprobar los requisitos del depósito de las líneas celulares en el banco y de acceso por parte de los investigadores o centros de investigación a las líneas celulares depositadas o elaboradas en el Banco.
- Garantizar que todos los procedimientos de trabajo que se siguen en los diversos nodos de la red cumplen los principios éticos recogidos en los convenios internacionales en materia de biomedicina y derechos humanos y la legislación vigente en lo referente a confidencialidad de la información.
- Gestionar el registro de las incidencias y de la bioseguridad en los proyectos de investigación que usen material biológico proporcionado por el Banco.
- Aprobar los estándares de calidad y seguridad de las líneas de células troncales humanas destinadas a la investigación, que deberán incluir como mínimo: fenotipado y caracterización cromosómica, análisis microbiológico y tipaje HLA.
- Aprobar los planes de formación interna y asesoramiento a grupos de investigación en las materias propias de su competencia.
- Elaborar, caracterizar, almacenar, conservar y poner a disposición las líneas de células troncales humanas de origen embrionario y adulto.
- Aplicar los estándares de calidad y seguridad de células troncales humanas destinadas a la investigación.
- Aprobar las solicitudes de acceso a las líneas celulares y suministrarlas a cada uno de los proyectos de investigación autorizados.
- Realizar funciones de formación interna y de asesoramiento a grupos de investigación autorizados, en las materias de su competencia.

Líneas celulares disponibles:

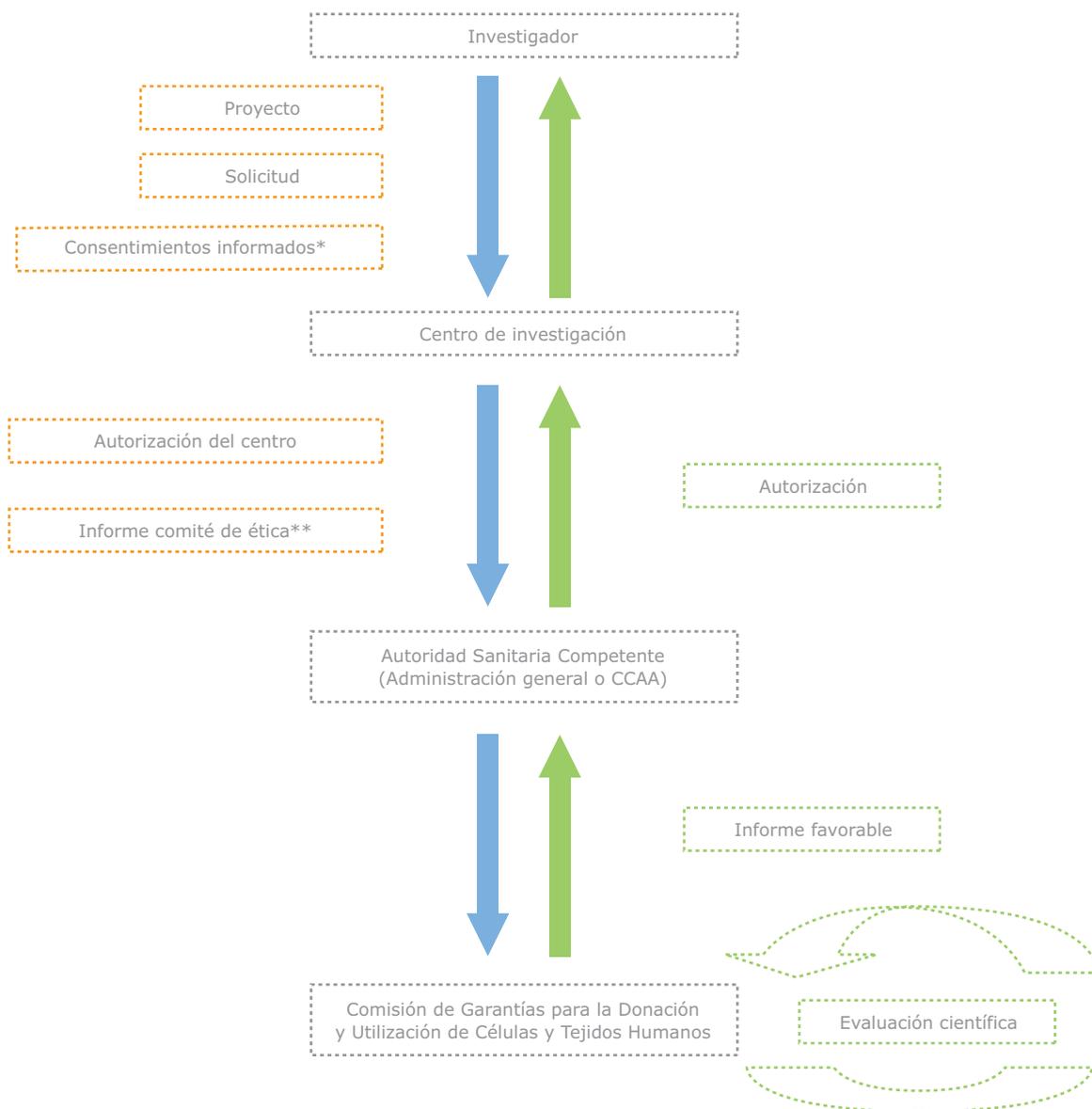
- Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) de Valencia: **Val-3, Val-4, Val-5, Val-6M y Val-7.**
- Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona **Es-2, Es-3, Es-4, Es-5 y Es-6.**

Tabla 11. Información Banco Nacional de Líneas Celulares.

Fuente: http://www.isciii.es/htdocs/terapia/terapia_bancocelular.jsp

Como se señala en la Tabla 11 del presente Informe, entre las funciones que lleva a cabo el Banco Nacional de Líneas Celulares se encuentran tareas como elaborar, caracterizar, almacenar, conservar y poner a disposición las líneas de células troncales humanas de origen embrionario y adulto y aprobar las solicitudes de acceso a las líneas celulares y suministrarlas a cada uno de los proyectos de investigación autorizados. En la Figura 27 se recoge el procedimiento que debe seguirse para obtener la autorización requerida para trabajar con material humano de origen embrionario o fetal.

PROCEDIMIENTO PARA LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CON MATERIAL EMBRIONARIO Y FETAL HUMANO



* No sería necesario incluirlo para trabajar con líneas embrionarias ya derivadas.

** En las CC.AA. que tienen comités de ética regionales, son las propias CC.AA. quienes envían el proyecto en lugar de hacerlo el centro de investigación

Figura 27. Procedimiento para la solicitud de autorización de proyectos de investigación con material embrionario y fetal humano. Fuente: Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa.

Banco de Líneas Celulares de Barcelona - BLCB¹¹⁸ Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona	Banco de Líneas Celulares de Andalucía – BACELAN¹¹⁹ Centro de Investigación Biomédica del Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud (PTS) de Granada	Nodo de la Comunidad Valenciana¹²⁰ Centro de Investigación Príncipe Felipe
Persona Responsable: Dra. Anna Veiga Lluch	Persona Responsable: Dr. Pablo Menéndez	Persona Responsable: Dr. Carlos Simón Vallés
Recursos humanos: <ul style="list-style-type: none"> • Doctores: 2. • Becarios: 1. • Técnicos: 1. 	Recursos humanos: <ul style="list-style-type: none"> • Doctores: 8. • Becarios: 1. • Técnicos: 3. 	Recursos humanos: <ul style="list-style-type: none"> • Doctores: 2. • Becarios: 3. • Técnicos: 5.
Unidades: <ul style="list-style-type: none"> • Laboratorios de cultivo celular. • Caracterización. • Criobiología. 	Unidades: <ul style="list-style-type: none"> • Cultivos celulares. • Criopreservación. • Cariotipación y Caracterización. 	Unidades:
Objetivos: Derivación de líneas celulares libres de xenobióticos y en condiciones GMP con el fin de obtener material utilizable en investigación clínica.	Objetivos: Derivación, mantenimiento y procesamiento de células troncales, para su aplicación futura en ensayos clínicos y colaboraciones farmacéuticas.	Objetivos: Derivación de líneas de células troncales de origen embrionario (hESC) como soporte fundamental para su posterior aplicación en medicina regenerativa.
Líneas de Investigación: <ul style="list-style-type: none"> • Metodologías de cultivo de las células madre embrionarias humanas (hESCs). • Derivación de nuevas líneas de hESCs. • Establecimiento de las condiciones GMP para derivación de líneas hESCs. • Derivación de líneas de células madre a partir de embriones portadores de anomalías cromosómicas/genéticas. 	Líneas de Investigación: <ul style="list-style-type: none"> • Generación de células pancreáticas (células beta) productoras de insulina para el tratamiento de la diabetes. • Terapia regenerativa en enfermedades neurodegenerativas, enfocadas principalmente al tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. • Utilización de células troncales adultas provenientes de cordón umbilical para la producción de osteoblastos regeneradores de lesiones osteoarticulares. • Procedimientos de implantación o de trasplante celular depurados y validados. 	Líneas de Investigación: <ul style="list-style-type: none"> • Derivación de líneas de células madre de origen embrionario humanas de grado terapéutico. • Estudio de soportes para el crecimiento y propagación de hESCs en estado indiferenciado. • Derivación de líneas celulares a partir de blastocistos con alteraciones monogénicas específicas causantes de enfermedades hereditarias humanas. • Utilización de sistemas de señalización fluorescentes (EGFP, CFP, etc.) que permitan el marcaje de las líneas celulares <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>, mediante la transfección de vectores circulares y por recombinación homóloga.

Tabla 12. Información nodos del Banco Nacional de Líneas Celulares.

Fuente: Banco de Líneas Celulares de Barcelona http://www.cmrbarcelona.org/es/sobre_el_CM/R/inies.html;Banco de Líneas Celulares de Andalucía <http://www.bancoandaluzdecelulasmadre.es>;Nodo de la Comunidad Valenciana Centro de Investigación Príncipe Felipe <http://www.cipf.es/LineasInvestigacion/?lang=es&op=3-6-38>

¹¹⁸ Banco de Líneas Celulares de Barcelona - BLCB
http://www.cmrbarcelona.org/es/sobre_el_CM/R/inies.html

¹¹⁹ Banco de Líneas Celulares de Andalucía <http://www.bancoandaluzdecelulasmadre.es>

¹²⁰ Nodo de la Comunidad Valenciana Centro de Investigación Príncipe Felipe
<http://www.cipf.es/LineasInvestigacion/?lang=es&op=3-6-38>

En noviembre de 2006 fue inaugurado el primer Banco de células troncales adultas en el País Vasco, **INBIOBANK**¹²¹. Se trata de un banco de células troncales adultas, inicialmente mesenquimales, que surge por iniciativa de la Fundación Inbiomed y con la colaboración del Gobierno Vasco. El objetivo prioritario del banco es proporcionar líneas celulares para su uso en investigación y en futuros trasplantes. Para ello el banco pondrá a disposición de los usuarios un número de líneas celulares estables, cultivos primarios y células troncales adultas.

En junio de 2007 se inauguró el **Registro Europeo de células troncales**¹²². Este registro será gestionado conjuntamente por el Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona y el Centro de Terapias Regenerativas de Berlín-Brandemburgo. Se trata de una Acción Específica de Apoyo integrada dentro de la Prioridad de "Ciencias de la Vida, Genómica y Biotecnología para la Salud Humana" del sexto Programa Marco de Investigación de la Comisión Europea. Tiene una duración inicial prevista de tres años y contará con un aporte económico de alrededor de un millón de euros.

Instituciones participantes en el Registro Europeo de Células troncales¹²³:

- Charité - Universitätsmedizin Berlin. Alemania.
- Scottish Stem Cell Network. Reino Unido.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. EE.UU.
- University of Cambridge - The Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute. Reino Unido.
- King's College. Reino Unido.
- Universitat de Barcelona - Observatori de Bioètica i Dret (OBD·UB). España.
- Subdirección General de Terapia Celular - Instituto de Salud Carlos III. España.
- Hadassah Embryonic Research Center. Israel.
- Netherlands Institute for Development. Holanda.
- Infertility Clinic - Helsinki. Finlandia.
- Istanbul Memorial Hospital - ART & Reproductive Genetics Centre. Turquía.
- Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona. España.
- Fundación IVI Valencia. España.
- Roslin Institute. Escocia.
- Vrije University. Bélgica.
- Cellartis AB. Suecia.
- Agence de la Biomedicine - Pôle Recherche, Département Médical et Scientifique. Francia.
- Huddinge University Hospital. Suecia.
- National Institute for Biological Standards and Control - UK Stem Cell Bank. Reino Unido.
- Inserm. Francia.
- The University of Sheffield - Department of Biomedical Science. Reino Unido.

¹²¹ INBIOBANK <http://www.inbiomed.org/inbiobank.htm>

¹²² Registro Europeo de Células Troncales <http://www.hescreg.eu/>

¹²³ Instituciones participantes en el Registro Europeo de Células Troncales. Networking in Regenerative Medicine <http://www.cellnet.org/>

4.2. Legislación y políticas

Los países que forman parte de Europa pueden ser clasificados en tres grandes grupos en base a sus diferentes posturas en cuanto a la investigación con células troncales embrionarias de origen humano. Los tres grandes grupos serían: (i) países con un modelo político restrictivo, dentro de este grupo se encontrarían Islandia, Lituania, Dinamarca, Eslovenia, Alemania, Irlanda, Austria, Italia, Noruega y Polonia; (ii) países con modelo político liberal, postura de países como Suecia, Bélgica, Reino Unido y España; (iii) y un tercer grupo con un modelo político intermedio entre los otros dos que estaría integrado por Letonia, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Suiza, Holanda, Bulgaria, Chipre, Portugal, Turquía, Ucrania, Georgia, Moldavia, Rumania y Eslovaquia.



Islandia: *Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly":* Decreto sobre Fertilización artificial No. 55/1996 (29 de mayo de 1996).



Lituania: *Legislación posterior a 1998 "post-Dolly":* Ley sobre Ética de las Investigaciones Biomédicas No. VIII-1679 (11 de mayo de 2000).



Dinamarca: *Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly":* Decreto No. 460 sobre Procreación Médica Asistida junto con Tratamiento, Diagnóstico e Investigación (10 de junio de 1997). *Legislación posterior a 1998 "post-Dolly":* Enmienda par. 25 Decreto No. 460 sobre Procreación Médica Asistida (mayo de 2003, en firme a partir del 1 de septiembre de 2003).



Eslovenia: *Legislación posterior a 1998 "post-Dolly":* Ley sobre Reproducción Asistida (2001).



Alemania: *Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly":* Ley de Protección a embriones (1990). Decreto para asegurar la protección de embriones en relación con la importación y uso de células troncales embrionarias humanas (Decreto sobre Células Troncales) (28 de junio de 2002).



Irlanda: *Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly":* Constitución Irlandesa (1937, enmendada en 1983).



Austria: *Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly":* Ley Federal de 1992 (No. 275) que regula la procreación humana asistida médicamente y que enmienda el Código Civil General, la Ley sobre Matrimonios y las Reglas sobre Jurisdicción (4 de junio de 1992).



Italia: *Legislación posterior a 1998 "post-Dolly":* Ley No. 40 sobre Procreación asistida médicamente (19 de febrero de 2004).



Noruega: *Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly":* Ley No. 79 que enmienda a la Ley No. 56 del 5 de agosto de 1994 sobre el Uso Médico de la Biotecnología (13 de diciembre de 2002); *Legislación posterior a 1998 "post-Dolly":* Ley No. 100 sobre el uso de la Biotecnología aplicada a la Medicina (la Ley de Biotecnología) (5 de diciembre de 2003).



Polonia: *Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly":* Ley sobre Planificación Familiar, Protección de los Fetus humanos y de las Condiciones bajo las que el término del embarazo es posible (enero de 1993).

Figura 28. Legislación de países con un modelo político restrictivo frente a la investigación con células troncales embrionarias humanas. Fuente: Stem Cell Patents: European patent law and ethics report. 2006.

	Letonia: <i>Legislación posterior a 1997 "post-Dolly":</i> Ley sobre Salud Reproductiva y Sexual (julio de 2002).
	Estonia: <i>Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly":</i> Decreto sobre Protección de Embriones y Fertilización Asistida (1997); <i>Legislación corregida:</i> Código Penal, dictado el 6 de junio de 2001 (texto consolidado en enero de 2004).
	Finlandia: <i>Legislación posterior a 1998 "post-Dolly":</i> Decreto sobre Investigación Médica No. 488/1999 (1999).
	Francia: <i>Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly":</i> Ley de Bioética (1996); <i>Legislación corregida:</i> Ley de Bioética No. 2004-2008.
	Grecia: <i>Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly":</i> "Human Ova" Decreto No. 1998:711 sobre Fertilización <i>in vitro</i> ; <i>Legislación posterior a 1998 "post-Dolly":</i> Ley 3089/2002 sobre Reproducción Humana Asistida Médicamente. <i>Ley enmendada:</i> "Human Ova" (1 de abril de 2005).
	Hungría: <i>Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly":</i> Ley No. 154 del 15 de diciembre de 1997 sobre Salud Pública. (23 de diciembre de 1997). <i>Ley enmendada:</i> Decreto sobre fertilización <i>in vitro</i> , 1988:711, 2 de mayo de 2002 (en vigencia a partir del 1 de enero de 2003).
	Suiza: <i>Legislación posterior a 1998 "post-Dolly":</i> Orden Federal de 1998 revisada por la Constitución Federal (1998). <i>Legislación enmendada:</i> Decreto Federal sobre Investigación con embriones sobrantes y células Troncales Embrionarias (aprobada por referéndum en noviembre de 2004).
	Holanda: <i>Legislación enmendada:</i> Decreto sobre Embriones (1 de septiembre de 2002).
	Bulgaria, Chipre, Portugal, Turquía, Ucrania, Georgia, Moldavia, Rumania y Eslovaquia: <i>Legislación posterior a 1998 "post-Dolly":</i> Protocolo adicional a la "Convención de Bio-medicina" sobre la Prohibición de clonar seres humanos (1998).

Figura 29. Legislación de países con un modelo político intermedio frente a la investigación con células troncales embrionarias humanas. Fuente: Stem Cell Patents: European patent law and ethics report. 2006.

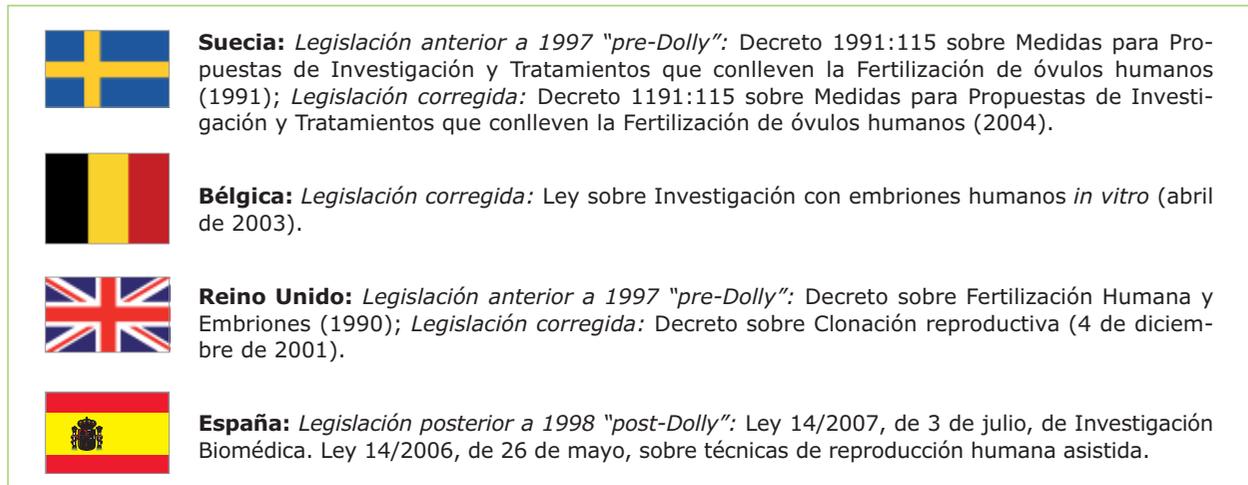


Figura 30. Legislación de países con un modelo político liberal frente a la investigación con células troncales embrionarias humanas. Fuente: Stem Cell Patents: European patent law and ethics report. 2006.



Figura 31. Políticas europeas sobre células troncales embrionarias.

Fuente: Registro Europeo de Células Troncales (última actualización 8 de abril de 2008) <http://www.hescreg.eu/index.php?id=8>

Legislación vigente en España relacionada con Medicina Regenerativa y Terapia Celular¹²⁴.

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida.
- Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.
- Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.
- Ley 41/ 2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Real Decreto 176/2004, de 30 de enero, por el que se aprueba el Estatuto del Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa (BOE 31 de enero).
- Real Decreto 2132/2004, de 29 de octubre, por el que se establecen los requisitos y procedimientos para solicitar el desarrollo de proyectos de investigación con células troncales obtenidas de preembriones sobrantes (BOE 30 octubre).
- Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal.

En lo que se refiere a materia de legislación en España, recientemente ha sido elaborada la **Ley de Investigación Biomédica**¹²⁵ con el objetivo de regular dicha investigación. Esta ley está estrechamente relacionada con la investigación con células troncales de origen embrionario ya que entre otros puntos, contempla la donación y utilización de ovocitos, embriones y fetos humanos o de sus células. En concreto la ley pretende regular: (i) las investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen procedimientos invasivos, (ii) la donación y utilización de ovocitos, preembriones, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos con fines de investigación biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas, (iii) el tratamiento de muestras biológicas con fines de diagnóstico médico o de investigación biomédica, (iv) el almacenamiento y movimiento de muestras biológicas, (v) los biobancos, (vi) el Comité de Bioética de España y los demás órganos con competencias en materia de investigación biomédica y (vii) los mecanismos de fomento y promoción, la planificación, evaluación y coordinación de la investigación biomédica.

¹²⁴ Legislación vigente en España relacionada con Medicina Regenerativa y Terapia Celular.
Fuente: Instituto de Salud Carlos III.

¹²⁵ Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

Dentro del campo de **políticas** europeas, en julio de 2006 fue aprobado el Séptimo Programa Marco (PM) de Investigación de la Unión Europea. Este Séptimo PM prevé la financiación de proyectos de investigación con células troncales embrionarias en aquellos países donde este tipo de investigaciones sea legal. No serán financiados con fondos europeos aquellos proyectos que supongan la destrucción de embriones humanos, es decir, solamente se otorgarán fondos europeos para la investigación con líneas celulares ya existentes¹²⁶.

En la actualidad dentro del Sexto Programa Marco se están desarrollando más de 100 proyectos relacionados con células troncales, en los que al menos un componente o socio del proyecto utiliza células troncales y poseen una financiación de en torno a 500 millones de euros por parte de la Unión Europea¹²⁷. De estos proyectos, 57 aparecen recogidos en el documento elaborado por la Comisión Europea dedicado a los proyectos de investigación con células troncales financiados dentro del 6 PM¹²⁸. Estos se pueden consultar en el Anexo II del presente Informe.

En cuanto a Estados Unidos, el 9 de agosto de 2001 el presidente George W. Bush anunció que no se destinarían fondos federales para la investigación con células troncales embrionarias humanas.



Figura 32. Posición mundial de países frente a la investigación con células troncales de origen embrionario. En marrón países con legislaciones permisivas, en naranja países con legislaciones flexibles y en amarillo países con legislaciones restrictivas.

Fuente: Escuela de Medicina de la Universidad de Minnesota <http://mbbnet.umn.edu/scmap>

En EE.UU. las restricciones se limitan a la investigación con fondos federales, ya que no existen restricciones para la investigación con células troncales embrionarias humanas siempre y cuando los fondos provengan de iniciativas privadas o de estados concretos. Por otra parte, en países como Australia, China, India, Israel, Japón, Singapur y Korea del Sur está permitida la clonación terapéutica.

¹²⁶ La UE seguirá financiando la investigación con células troncales en los países donde sea legal, Diario EL PAÍS 24 de julio de 2006.

¹²⁷ Registro Europeo de Células Troncales <http://www.hescreg.eu/>

¹²⁸ European research projects involving stem cells in the 6th Framework Programme. European Commission. 2005. http://ec.europa.eu/research/fp6/p1/stemcells/pdf/stemcell_eu_research_2005dec14.pdf

ASPECTOS SOCIALES Y LEGALES DE LA INVESTIGACION CON CÉLULAS EMBRIONARIAS

Dr. Víctor González Rumayor

Subdirección General de Investigación
en Terapia Celular y Medicina Regenerativa
Instituto de Salud Carlos III

Los avances experimentados por la biología celular y molecular durante las últimas décadas del siglo pasado han supuesto no solo un enorme incremento del conocimiento básico de estas disciplinas, sino que han dado como resultado un impulso de las aplicaciones clínicas de esos conocimientos y un trasvase inmediato al ámbito de la investigación biomédica. De este modo, la nueva investigación biomédica ha despegado con fuerza y ha empezado a desarrollar un potencial que se refleja en el crecimiento exponencial de la producción científica de la investigación en Ciencias Biomédicas y Ciencias de la Salud.

Todos estos avances científicos, así como los procedimientos y técnicas utilizados para su consecución, han generado no pocas controversias basadas en no menos incertidumbres éticas y jurídicas. Así, la investigación biomédica se ha encontrado sometida a tensiones provenientes de dos diferentes puntos de tracción. Por un lado, las fundadas esperanzas albergadas por pacientes y profesionales de la salud de que los nuevos avances resulten en el desarrollo de nuevos tratamientos para patologías que hasta la fecha no tienen abordaje posible, abren un nuevo horizonte que se nos aparece como imprescindible de explorar. Por otra parte, son necesarios prudencia y equilibrio por tratarse de investigaciones que afectan a la identidad, integridad y dignidad del ser humano.

Cualquier norma legal que pretenda establecer un marco legislativo equilibrado debe dar respuesta a los nuevos retos científicos, garantizando en todo momento la protección de los derechos de las personas que se puedan ver afectadas por las investigaciones. Este enunciado, que en principio se muestra como sencillo, encuentra distintas dificultades de aplicación, debido a las diferentes sensibilidades contenidas en el seno de una sociedad plural. Por ello durante los últimos años, algunos de los aspectos más controvertidos de la investigación biomédica han sido objeto de debates extensos y abiertos, en ocasiones encendidos, no solo dentro, sino también fuera de nuestra fronteras.

Este largo recorrido de confrontación de ideas y posiciones ha permitido llegar a la deducción de algunos principios generales, de cada vez más amplia aceptación, sobre los que construir unas reglas del juego que contemplen el necesario equilibrio entre las necesidades de los investigadores y la confianza de la sociedad en la investigación biomédica. De este modo, la comunidad internacional cuenta con herramientas jurídicas de libre aceptación como el Convenio de Oviedo relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina; o declaraciones internacionales como las de UNESCO referentes a Genoma Humano y Derechos Humanos de 1997, datos genéticos humanos de 2003 o la más reciente de Bioética y Derechos Humanos de 2005. En el caso particular del entorno europeo, este panorama se ve enriquecido con diversas

Recomendaciones del Consejo de Europa, siendo de especial relevancia la referente a investigación con material biológico de origen humano de 2006.

En este contexto se enmarcan dos leyes aprobadas en la legislatura pasada: la Ley 14/2006 sobre técnicas de reproducción humana asistida, de carácter fundamentalmente asistencial, aunque con claras implicaciones para la investigación biomédica; y la Ley 14/2007 de investigación biomédica que, versando en su práctica totalidad sobre investigación, presenta algunas implicaciones asistenciales.

La ley sobre técnicas de reproducción humana asistida

El 20 de Diciembre de 2006 nació en la localidad inglesa de Bristol el pequeño Cameron John Mullinder. Este niño que pesó 2,7 Kg al nacer es el primogénito de Louise Brown, la primera niña "probeta" que vio la luz un caluroso 25 de julio de 1978 tras un **innovador procedimiento** de fecundación *in vitro* gracias a la exitosa intervención del doctor Robert Edwards y del difunto doctor Patrick Steptoe. La aparición de las técnicas de reproducción asistida supuso la apertura de nuevas posibilidades de solución del problema de la esterilidad para un amplio número de parejas aquejadas por esta patología. La novedad y utilidad de estas técnicas hicieron sentir muy pronto en los países de nuestro entorno la necesidad de abordar su regulación.

España fue uno de los primeros países en abordar la necesidad de legislar esta actividad asistencial aprobando la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida. No obstante, cuando se aprobó esta ley el primer niño nacido en nuestro país mediante reproducción asistida contaba ya con cuatro años de edad, y otra cincuentena de niños había sido alumbrada gracias a estas técnicas. Pruebas irrefutables de que los avances científicos discurren generalmente a una velocidad significativamente superior a la propia capacidad de reacción del legislador. En cualquier caso, la promulgación de esta ley supuso un indudable avance científico y clínico en la medida en que las técnicas de reproducción asistida, además de coadyuvar a paliar los efectos de la esterilidad, se manifiestan como especialmente útiles para otros fines, tales como los diagnósticos o de investigación.

Sin embargo, al cabo de los años surgió la necesidad de reformar esta ley debido a dos nuevas situaciones. Por una parte, el importante avance científico de los últimos años había resultado en el desarrollo de nuevas técnicas de reproducción. En segundo lugar, pero no menos importante, surgió la necesidad de dar respuesta al problema del destino de los preembriones sobrantes del proceso de Fertilización *in Vitro* (FIV), a cuya conservación obligaba la ley, salvo donación a otras parejas con fines reproductivos. La posibilidad de investigar con embriones sobrantes se veía reducida a aquellos no viables, mientras de forma paralela los conocimientos científicos apuntaban a los beneficios esperados de la investigación con embriones supernumerarios que, por exceso de tiempo, ya nunca podrían resultar en un nacimiento.

A principios del año 2003 el Ministerio de Ciencia y Tecnología encargó un informe al Comité Asesor de Ética, dependiente de La Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología en relación a «La investigación sobre células troncales». En el informe se analizaban los aspectos científicos, éticos y jurídicos de la investigación con células troncales y se abordaba la cuestión del posible destino de los preembriones humanos sobrantes de la FIV y su posible utilización con fines de investigación.

En términos generales, y salvo algún voto particular en contra, el Comité se mostró contrario a la creación expresa de preembriones humanos con fines de investigación; pero ante la alternativa de la destrucción, y una vez asegurado que los preembriones sobrantes no pueden ser transferidos, se manifestó favorable a que se permita su utilización con fines de investigación, «siempre bajo unas normas estrictas de control». Entre las medidas de control previstas se incluye la necesidad de contar con el consentimiento informado de los progenitores, la exigencia de que los proyectos acrediten una finalidad terapéutica clara dirigida a disminuir el sufrimiento humano, que no puedan ser desarrollados a través de otras líneas de investigación alternativas y que sean realizados por equipos capacitados dentro de proyectos debidamente autorizados y controlados. Además, el Comité expuso la necesidad de reducir al mínimo el número de preembriones sobrantes de la FIV, contemplando la conveniencia de permitir la donación con fines reproductivos de los preembriones sobrantes cuando las parejas progenitoras hayan dado su consentimiento.

Como resultado de este informe y de los elaborados por la comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida se aprobó la Ley 45/2003 por la que se modificaba la Ley 35/1988. En efecto, dicha ley autorizó la utilización, con fines de investigación, de los preembriones que se encontraban crioconservados con anterioridad a su entrada en vigor -noviembre de 2003-, aunque bajo condiciones muy restrictivas. Pero, a la vez que abría esta posibilidad, establecía la limitación de producir un máximo de tres ovocitos en cada ciclo reproductivo, lo que dificultaba la práctica ordinaria de las técnicas de reproducción asistida, al impedir poner los medios para lograr el mayor éxito con el menor riesgo posible para la salud de la mujer, que era el principal objetivo de la Ley modificada.

Por otra parte, esta última modificación dispensaba distinto tratamiento a los preembriones congelados según cual fuera la fecha de su generación. Los anteriores a noviembre de 2003, fecha de la entrada en vigor, podían ser dedicados, además de a otros fines, a la investigación, posibilidad que estaba vedada a los generados con posterioridad, que podrían destinarse únicamente a fines reproductivos de la pareja generadora o a la donación a otras mujeres.

Para corregir los problemas suscitados con la ley anterior, se aprueba la ley 14/2006 que elimina las diferencias en la consideración de los preembriones que se encontrasen crioconservados con anterioridad a la entrada en vigor de la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, y los que pudieran generarse posteriormente, en cuanto a sus destinos posibles, siempre supeditados a la voluntad de los progenitores y, en el caso de la investigación, a condiciones estrictas de autorización, seguimiento y control por parte de las autoridades sanitarias correspondientes. Por último, y como no podía ser de otra manera, la nueva ley prohíbe la clonación en seres humanos con fines reproductivos.

La Ley de Investigación Biomédica

La ley de investigación biomédica, como se ha indicado en la introducción, nace en un intento de dar respuesta a los nuevos retos de la investigación biomédica, y con una clara vocación de garantizar el respeto a los principios de dignidad, integridad e identidad del ser humano. Hasta la aparición de la ley de investigación biomédica existía un complejo entramado normativo que regulaba tangencialmente algunos aspectos relacionados con la investigación en ciencias biomédicas y de la salud. Así, la Ley de la Ciencia, la Ley

General de Sanidad, la Ley del Medicamento, la Ley de Autonomía del Paciente, la Ley de Protección de Datos, la Ley de Cohesión y Calidad del SNS, el Estatuto Marco o la anteriormente comentada Ley de Reproducción Asistida mencionan de forma fragmentaria aspectos sectoriales relacionados con la investigación, pero al no constituir un cuerpo único, dejan vacíos importantes que es imprescindible rellenar.

Por otra parte, los cambios producidos en los últimos años respecto de cuestiones tales como los análisis genéticos, la investigación con muestras biológicas humanas, especialmente las de naturaleza embrionaria o los bio-bancos, exigen un esfuerzo normativo que, con un criterio doctrinal único, dote de seguridad jurídica tanto a investigadores como a pacientes, y que pretenda ser cubierto por la nueva Ley de Investigación Biomédica.

El carácter de la ley es permisivo y garantista. Se establecen una serie de principios generales que atraviesan todo el texto legal desde el artículo 1 hasta las disposiciones finales y que profundizan en ese doble espíritu. En este sentido, la protección de la dignidad del ser humano, la prevalencia de la salud y el bienestar del ser humano por encima del bienestar de la sociedad, la no discriminación, y el respeto a los derechos y libertades fundamentales y a la autonomía del individuo, son enunciados como ejes centrales. Todos estos principios están ya recogidos en la Constitución Española y encuentran su expresión específica en el texto. La ley aporta como novedad la garantía de la libertad de investigación que, curiosamente, no se encontraba recogida en nuestro texto constitucional más que vagamente a través del reconocimiento al derecho a la producción científica. Dos requisitos más completan el espectro de garantías que debe cumplir cualquier actividad de investigación. El sometimiento de cualquier proyecto de investigación a informe del comité de ética de investigación, introduce la garantía del control a través de un órgano colegiado del cumplimiento de los principios éticos. Por otra parte, el sometimiento de la investigación a evaluación garantiza no sólo la calidad científica de los proyectos de investigación sino que establece principios de igualdad en la concurrencia pública a la financiación de la investigación.

La información al paciente y el consentimiento informado son una constante en todos los procedimientos contemplados en la ley. Por primera vez se reconoce la obligatoriedad de contar con el consentimiento expreso, específico y por escrito del sujeto de investigación, ya sea en procedimientos invasivos, ya sea como donante de muestra o ya sea como sujeto de análisis genéticos. En un pleno reconocimiento de la autonomía del paciente se reconoce la capacidad de este de revocar el consentimiento en cualquier momento, así como su derecho de rectificación, oposición y cancelación de sus datos. El consentimiento, entendido como un acto de expresión de la voluntad libre que conlleva la aceptación de la propuesta, no tendría ninguna validez si no fuera precedido de la información adecuada. La ley contempla que esta información al paciente, o donante, o sujeto de investigación debe ser clara y precisa. Al mismo tiempo debe ser efectuada tantas veces como sea necesario, en aras de proteger los derechos del ciudadano, sobre todo en cuanto a su capacidad de revocación u oposición.

Respecto de la investigación con células embrionarias, el punto de partida lo constituye el régimen legal que dispone la Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida, que ya regula la donación de ovocitos y de preembriones *in vitro* sobrantes, así como los requisitos de la utilización de dichos preembriones o de sus estructuras biológicas con fines de investigación o experimenta-

ción, y que prohíbe expresamente la llamada clonación humana reproductiva. La Ley prohíbe explícitamente la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación, pero permite la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales embrionarias humanas con fines terapéuticos o de investigación que no comporte la creación de un preembrión o de un embrión exclusivamente con este fin.

Se ha optado por una postura abierta a las posibles técnicas que permitan la obtención de células troncales embrionarias frente a la enumeración de una lista cerrada de técnicas disponibles en la actualidad. De hecho, esta previsión del texto, permite que hoy estén contempladas las células IPS (induced pluripotent stem cells) obtenidas mediante reprogramación celular dentro de la regulación contemplada en el título IV, a través de su control por la correspondiente Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

4.3. Entorno empresarial

La investigación con células troncales se encuentra en sus primeras etapas de desarrollo. Por este motivo el mercado asociado a la Terapia Celular y Medicina Regenerativa es un mercado aún inmaduro pero con unas grandes expectativas de crecimiento.

Para realizar un análisis de la situación del mercado en el área es necesario distinguir entre células troncales embrionarias y adultas, ya que el número de empresas dedicado a un campo y otro de investigación difiere notablemente. En el Anexo IV del presente Informe se puede consultar un listado detallado de empresas cuya actividad se encuentra estrechamente relacionada con la Terapia Celular y la Medicina Regenerativa. De las empresas identificadas, 33 se dedican fundamentalmente a células troncales adultas frente a 8 con células troncales embrionarias. A este desequilibrio en el número de empresas contribuyen factores como las cuestiones éticas y legales asociadas a cada tipo de células o la falta de claridad y unanimidad entre países en cuanto a la propiedad industrial de las diferentes tecnologías derivadas de la investigación con células troncales.

NÚMERO POTENCIAL DE PACIENTES QUE SE PODRÍAN BENEFICIAR DE TERAPIA CELULAR EN EE.UU.

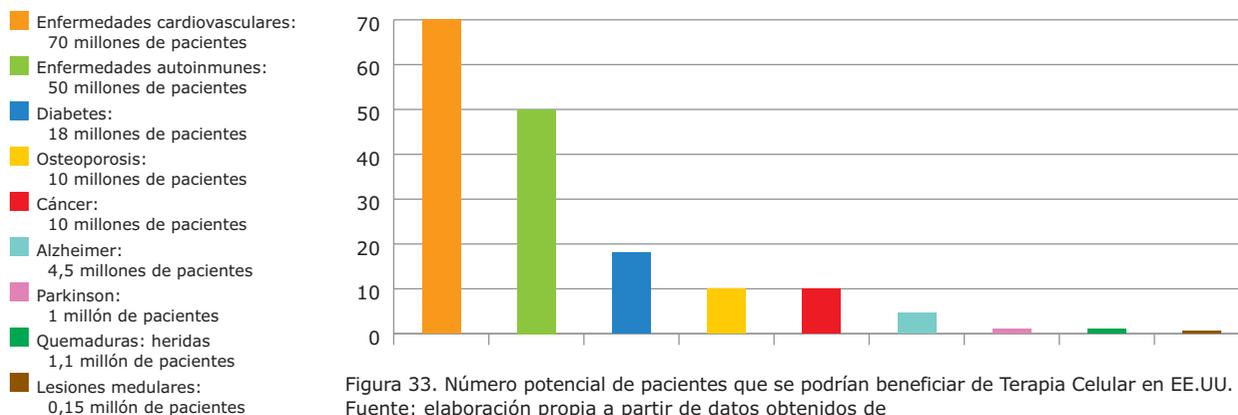


Figura 33. Número potencial de pacientes que se podrían beneficiar de Terapia Celular en EE.UU.
Fuente: elaboración propia a partir de datos obtenidos de <http://www.advancedcell.com/potential-markets/>

Hasta la fecha, las grandes compañías farmacéuticas se han mostrado bastante reticentes a entrar en este mercado, pero este punto empieza a cambiar y farmacéuticas como Merck Sharpe & Dome, Johnson & Johnson o Novartis poseen líneas de investigación propias en Terapia Celular o han firmado importantes acuerdos con pequeñas empresas biotecnológicas cuya actividad se encuentra dedicada al 100% a la Terapia Celular y Medicina Regenerativa.

Un ejemplo de este tipo de colaboración entre empresa farmacéutica y compañía biotecnológica es la relación que se ha establecido entre la empresa Novocell y la farmacéutica Johnson & Johnson. Novocell¹²⁹ es una empresa afincada en San Diego cuya principal línea de investigación se encuentra en el uso de células troncales embrionarias para el tratamiento de la diabetes. Johnson & Johnson Development Corporation¹³⁰, empresa subsidiaria de Johnson & Johnson de capital riesgo, se ha interesado en un proyecto de Novocell para obtener islotes pancreáticos a partir de células troncales embrionarias.

Un segundo ejemplo de colaboración entre empresa farmacéutica y compañía biotecnológica es el reciente acuerdo de colaboración establecido entre la empresa norteamericana AXCAN PHARMA y la compañía española Cellerix. En este caso, la compañía AXCAN se ha interesado por el medicamento Cx401 desarrollado por un grupo de investigación del Hospital La Paz - Universidad Autónoma de Madrid conjuntamente con la empresa Cellerix.

Una estrategia de comercialización más novedosa es la iniciativa que se ha desarrollado en Canadá donde se ha creado la empresa Aggregate Therapeutics¹³¹. Esta empresa posee los derechos para negociar la comercialización de las tecnologías pertenecientes a 37 grupos de investigación canadienses cuya actividad investigadora se sitúa en el área de la Terapia Celular y la Medicina Regenerativa.

En España existen pocas empresas cuya actividad se centre en el área de la Terapia Celular y la Medicina Regenerativa.

Cellerix¹³² es una compañía biotecnológica que desarrolla medicamentos basados en el uso de células troncales de origen adulto. Dentro de su cartera de productos han conseguido la designación de Cx401 y Cx501 como Medicamentos Huérfanos por la EMEA, medicamentos para el tratamiento de fístulas y regeneración de la piel respectivamente.

Por último, un indicador del crecimiento que está experimentando el área, es la evolución que han experimentado las patentes y solicitudes de patentes de tecnologías relacionadas con células troncales en los últimos años. Existe una notable diferencia entre el número de solicitudes europeas y estadounidenses debido, entre otros factores, a las diferentes políticas de protección de los resultados de investigación existentes entre el sistema de patentes europeo y americano.

¹²⁹ Novocell <http://www.novocell.com/>

¹³⁰ Johnson & Johnson Development Corporation <http://www.jjdevcorp.com/>

¹³¹ Aggregate Therapeutics <http://aggregatetx.com/>

¹³² Cellerix <http://www.cellerix.com/index.cfm>

EVOLUCIÓN DE PATENTES Y SOLICITUDES DE PATENTES EN TECNOLOGÍAS RELACIONADAS CON CÉLULAS TRONCALES

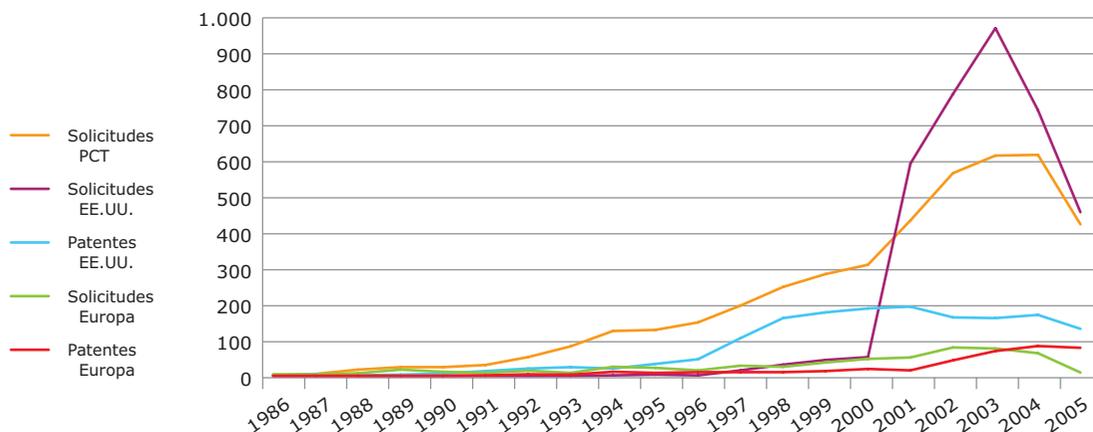


Figura 34. Evolución de patentes y solicitudes de patentes en tecnologías relacionadas con células troncales desde 1986 a 2005.

Fuente: Bergman, K. & Graff, G. D. (2007). The global stem cell patent landscape: implications for efficient technology transfer and commercial development. *Nature Biotechnology*, 25:419-424.

4.4. Situación en España

El Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación tecnológica para el período 2004-2007, considera la Terapia Celular y la Medicina Regenerativa un área temática estratégica con potencial futuro en el Sistema Nacional de Salud. A continuación se detallan las diferentes líneas de investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa señaladas como prioritarias dentro del Plan Nacional 2004-2007.

Líneas prioritarias de Investigación en Medicina Regenerativa y Terapia Celular¹³³:

- Marcadores para la caracterización, el aislamiento y la purificación de células troncales embrionarias y adultas.
- Derivación de líneas celulares a partir de células troncales embrionarias humanas.
- Factores de supervivencia, proliferación y diferenciación de células troncales embrionarias y adultas.
- Análisis comparado del potencial de diferenciación de células troncales humanas embrionarias y adultas.
- Factores implicados en la proliferación y diferenciación *in situ* de progenitores adultos locales en tejidos y órganos alterados.
- Factores que movilizan células troncales adultas a tejidos y órganos alterados.
- Mecanismos implicados en la regeneración de tejidos y órganos. Reparación de heridas.
- Nuevas fuentes de células troncales humanas.
- Utilización terapéutica de células troncales humanas (epitelios, sistema nervioso y derivados, retina, oído, páncreas, hígado, sistema inmune, corazón, aparato locomotor, etc.).
- Tolerización de células troncales embrionarias.
- Técnicas quirúrgicas y de imagen encaminadas a la utilización terapéutica de células troncales.

¹³³ B.O.E. nº 47, viernes 24 de febrero de 2006: 7726-7734

<http://www.boe.es/boe/dias/2006/02/24/pdfs/A07726-07734.pdf>

El 11 de octubre de 2007 fue aprobado por el Consejo de Ministros el **Plan de Terapias Avanzadas en el ámbito de la Medicina Regenerativa**¹³⁴ del Ministerio de Sanidad y Consumo. Este plan forma parte del Plan de Investigación Biomédica que comenzó a desarrollarse en 2008 y cuenta con una dotación económica de 21 millones de euros. Su objetivo es encontrar alternativas terapéuticas para 12 patologías que actualmente no cuentan con tratamientos efectivos e incluirá ensayos clínicos en pacientes. Las patologías objeto del Plan son las siguientes: trasplante de islotes pancreáticos; complicaciones de la diabetes (pie diabético y cardiopatía diabética); cardiopatía; esclerosis lateral amiotrófica; esclerosis múltiple; regeneración de la piel; enfermedad injerto contra huésped; enfermedad de Crohn; regeneración de hueso y cartílago; lesiones medulares; regeneración hepática; y distrofias musculares.

En cuanto a las Comunidades Autónomas existen diferentes acciones encaminadas a la promoción del área de Terapia Celular y Medicina Regenerativa, algunas de las cuales se describen a continuación:

- Andalucía en su **Plan Andaluz de Investigación Desarrollo e Innovación (PAIDI)**¹³⁵ propone, como líneas estratégicas de los programas sectoriales de investigación en la Consejería de Salud, desarrollar líneas marco de investigación en Salud orientadas a la investigación con células madre, investigación sobre la terapia regenerativa en enfermedades neurodegenerativas, investigación sobre la regeneración del tejido óseo en el tratamiento de enfermedades osteoarticulares o proyectos en red sobre trasplante de tejidos regenerados y en particular sobre implante de islotes pancreáticos. Todas estas líneas de actuación quedan también reflejadas en el **Plan Andaluz de Salud 2003-2008**¹³⁶.

Por otra parte, Andalucía posee un **Programa Andaluz de Terapia Celular y Medicina Regenerativa**. Este programa se configura como una red multicéntrica de la que forman parte el **Banco de células madre de Granada** (nodo del Banco Nacional de Líneas Celulares), el **Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa** (CABIMER), el **Instituto de Biomedicina de Sevilla** (IBIS) y la **Fundación para el avance de la Biotecnología y la Investigación Sanitaria** (IMABIS) de Málaga, junto a otras unidades repartidas por la geografía andaluza¹³⁷.

¹³⁴ El Gobierno ha acordado impulsar terapias avanzadas en medicina regenerativa para buscar alternativas al tratamiento de 12 patologías. Nota de prensa Ministerio de Sanidad y Consumo del 11 de octubre de 2007

<http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=996>

¹³⁵ Plan Andaluz de Investigación Desarrollo e Innovación

http://www.juntadeandalucia.es/innovacioncienciayempresa/descarga/contenidos/cice/SSI-3316410/noticia/CICE270307g/Plan_Andaluz_de_Investigacixn_Desarrollo_e_Innovacixn.pdf

¹³⁶ Plan Andaluz de Salud 2003-2008

<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/10/html/inicio.html>

¹³⁷ Programa Andaluz de Terapia Celular y Medicina Regenerativa

<http://www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/prensa3/resumen%20programa%20terapia%20celular%20y%20medicina%20regenerativa-abr%2007.pdf>

- La Generalitat de Catalunya dentro de su Plan de Investigación e Innovación para el período 2005-2008, **Pla de Recerca i Innovació de Catalunya (PRI)**¹³⁸, señala la Medicina Regenerativa como una de las líneas de interés estratégico para los sectores productivos perteneciente al sector de Investigación en Biomedicina y Ciencias de la Salud.

Por otra parte, **el Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona** aloja otro nodo del Banco nacional de líneas celulares, el **Banco de líneas celulares de Barcelona (BLCB)**.

- La Comunidad de Aragón dentro del **II Plan Autonómico de Investigación, Desarrollo y Transferencia de Conocimientos de Aragón**¹³⁹ presenta como una de las acciones a desarrollar por el Departamento de Salud y Consumo a través del **Instituto de Ciencias de la Salud (I+CS)**, el desarrollo de un nodo de la red nacional de células madre. Aragón ha desarrollado un programa de Investigación en Células Madre y Medicina Regenerativa, esta iniciativa está coordinada por el I+CS y cuenta con la colaboración de cerca de 80 investigadores.
- El Gobierno de Cantabria propone, dentro **de su Plan Regional de Investigación, Desarrollo e Innovación (PRIDI)**¹⁴⁰, el desarrollo de nuevos procedimientos de terapia regenerativa basada en la utilización de células troncales como una de las líneas de investigación necesaria para potenciar la I+D+i en el área de la Biomedicina y la Biotecnología.
- En la Comunidad de Madrid el **IV Plan Regional de Investigación Científica e Innovación Tecnológica (IV PRICIT)**¹⁴¹ presenta una línea científico tecnológica estratégica dedicada a las células troncales y células precursoras, dentro del área de Ciencias de la Salud y Biotecnología. Esta línea señala la Caracterización y desarrollo de líneas pluripotenciales de sistemas embrionarios, fetales y de adulto, para usos terapéuticos y el estudio de los factores y entorno necesario para la diferenciación de las células troncales, como las dos áreas de investigación principales dentro de esta línea estratégica.
- La Terapia Celular también aparece como una de las estrategias terapéuticas clave dentro de las líneas de trabajo propuestas en el **Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación del País Vasco (PCTI)**¹⁴² de los años 2001-2004.

¹³⁸ Pla de Recerca i Innovació de Catalunya

<http://www10.gencat.net/pricatalunya/recursos/PRI-llarg-CAT-2005-06-06.pdf>

¹³⁹ II Plan Autonómico de Investigación, Desarrollo y Transferencia de Conocimientos de Aragón

http://portal.aragob.es/pls/portal30/docs/FOLDER/CIENCIA/INVESTIGACION/PLAN_AUTO_INVES/IIPAI/PAID.PDF

¹⁴⁰ Plan Regional de Investigación, Desarrollo e Innovación (PRIDI) Gobierno de Cantabria

<http://www.gobcantabria.es/pdf/pridi/c05.pdf>

¹⁴¹ IV Plan Regional de Investigación Científica e Innovación Tecnológica

<http://www.madrimasd.org/queesmadrimasd/pricit/default.asp>

¹⁴² Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación del País Vasco (PCTI)

http://www.euskadi.net/pcti/areas_c.htm

- La Comunidad Valenciana señala la Terapia Celular como una línea de investigación priorizada en su **Plan Valenciano de Investigación Científica, Desarrollo Tecnológico e Innovación (PVIDI)**¹⁴³ y pretende fomentar la participación de la empresa privada en proyectos de investigación relacionados con el área de Terapia Celular y Medicina Regenerativa.

En la Comunidad Valenciana se encuentra otro nodo del Banco Nacional de Líneas Celulares, concretamente el **Nodo de la Comunidad Valenciana** situado en el **Centro de Investigación Príncipe Felipe**.

Comunidades Autónomas que han establecido convenios de colaboración con el ISCIII en el área de Medicina Regenerativa y Terapia Celular:

- Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León y la Fundación del Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León¹⁴⁴.
- Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud¹⁴⁵.
- Consejería de Sanidad de la Generalidad Valenciana¹⁴⁶.
- Departamento de Salud de la Generalidad de Cataluña¹⁴⁷.
- Consejería de Salud de la Junta de Andalucía¹⁴⁸.

4.5. Retos y perspectivas

La Terapia Celular y la Medicina Regenerativa son disciplinas emergentes de reciente creación que presentan grandes expectativas para el tratamiento de enfermedades que actualmente no disponen de tratamientos que permitan erradicar dichas patologías. Pero para conseguir los objetivos que se plantean es necesario que se superen una serie de barreras de diversa índole.

Para analizar exhaustivamente los **retos** a los que se enfrenta la comunidad investigadora cuya labor científica se enmarca dentro del área de Terapia Celular y Medicina Regenerativa, se realizó un cuestionario que fue enviado a grupos de investigación de este área de conocimiento. Un total de 25 investigadores colaboraron en la realización de dicha encuesta, de la que se obtuvieron una serie de resultados que

¹⁴³ http://www.gva.es/industria/idi/castellano/home_opvi.htm

¹⁴⁴ B.O.E. nº 109, lunes 7 de mayo de 2007: 19701-19703
www.boe.es/boe/dias/2007/05/07/pdfs/A19701-19703.pdf

¹⁴⁵ B.O.E. nº 292, jueves 7 de diciembre de 2006: 43035-43037
www.boe.es/boe/dias/2006/12/07/pdfs/A43035-43037.pdf

¹⁴⁶ B.O.E. nº 93, martes 19 de abril de 2005: 13445-13446
www.boe.es/boe/dias/2005/04/19/pdfs/A13445-13446.pdf

¹⁴⁷ B.O.E. nº 201, viernes 20 de agosto de 2004: 29513-29514
www.boe.es/boe/dias/2004/08/20/pdfs/A29513-29514.pdf

¹⁴⁸ B.O.E. nº 200, jueves 19 de agosto de 2004: 29413-29414
www.boe.es/boe/dias/2004/08/19/pdfs/A29413-29414.pdf

se exponen en la siguiente tabla. En ella se reflejan los valores promedio obtenidos según las puntuaciones enviadas por los expertos, conforme a una escala de 1 a 4, siendo 4 la puntuación máxima.

Retos y limitaciones	Valoración
Conseguir caracterizar fenotípicamente células troncales embrionarias y adultas mediante la identificación de marcadores específicos.	2,8
Conseguir la diferenciación controlada de las células troncales embrionarias a estirpes celulares concretas.	3,4
Obtención de medios de cultivo estándares.	2,4
Mejora de las condiciones de bioseguridad para la implantación de las células en pacientes.	3,1
Superar los problemas de inmunogenicidad asociados a células troncales embrionarias.	2,7
Garantizar la función y la viabilidad de las células troncales o sus derivados.	3,1
Superar los problemas asociados a la difícil manipulación y expansión <i>in vitro</i> de células troncales adultas.	2,9
Dificultades para coordinar la extracción de células troncales (adultas), su transporte y su trasplante a pacientes en un periodo corto de tiempo.	2,6
Coste elevado del escalado de las tecnologías.	2,7
Creación de redes y consorcios de colaboración.	2,9
Programas de especialización en Terapia Celular y Medicina Regenerativa.	2,7
Creación y consolidación de grupos de excelencia.	3
Formación de grupos de investigación multidisciplinares.	3,3
Mayor grado de colaboración entre científicos básicos y clínicos.	3,2
Incremento de la financiación de proyectos en Terapia Celular y Medicina Regenerativa.	3,1
Financiación de proyectos mixtos OPIS-empresa.	2,8

Tabla 13. Valoración del grado de importancia de las diferentes barreras a las que se enfrenta la Comunidad Científica cuya labor se enmarca dentro del área de Terapia Celular y Medicina Regenerativa.

Fuente: elaboración propia en base a cuestionarios elaborados por 25 expertos del área.

a) Retos científicos

El principal reto científico al que se enfrenta la comunidad investigadora es **conseguir diferenciar de manera estrictamente controlada las células troncales**. Es decir, desentrañar los mecanismos biológicos que llevan a la obtención de los diferentes tipos celulares para poder controlarlos. Una vez conseguido este hito será más fácil superar otros retos científicos que han señalado como relevantes los ex-

perptos, tales como **garantizar la función y la viabilidad de las células troncales** o sus derivados y **mejorar las condiciones de bioseguridad**.

También han sido señalados por parte de los investigadores puntos que podrían servir como empuje a la investigación con células troncales tales como investigar las estirpes más adecuadas para cada enfermedad o estudiar la posibilidad del uso alogénico.

b) Retos técnicos

En cuanto a las dificultades técnicas que implica la puesta en marcha de un posible tratamiento con células troncales en pacientes, estas se podrían agrupar en cuatro grandes bloques correspondientes a cada una de las fases en que se puede dividir el proceso:

- En primer lugar, la **obtención de las células troncales** implica una serie de requerimientos como la necesidad de disponer de personal altamente cualificado y entrenado para llevar a cabo el proceso de extracción de las células. A este punto se le unen las dificultades de accesibilidad a determinados tipos celulares, mayores para células de tejidos como el nervioso y menores para otros como el adiposo.
- El **almacenamiento y transporte de las células** también lleva consigo una serie de requerimientos específicos como son la necesidad de mantener la viabilidad de las células, sus características fenotípicas y sus propiedades funcionales durante todo el proceso. Este punto se minimizaría disminuyendo en la medida que sea posible los tiempos de almacenamiento de las células y las distancias que puedan recorrer desde el punto de extracción al punto donde son procesadas.
- El **procesado de las células** es quizás el punto del proceso más complejo ya que es aquí donde convergen retos técnicos y científicos. Es necesario **optimizar y validar los procesos de transformación** y expansión de las células; también supone un punto crítico la obtención de medios de cultivo que reproduzcan las condiciones del cuerpo humano bajo **estándares GMP**.
- Por último, en lo que se refiere a la **administración de las células** al paciente es necesario establecer protocolos quirúrgicos cuidadosamente definidos que establezcan el método de administración más adecuado y la cantidad de células a utilizar. Por otra parte, una vez insertadas las células en el paciente es necesario demostrar la ausencia de formación de tumores y mostrar ausencia de transmisión de agentes infecciosos.

PROCESO A SEGUIR EN UN TRATAMIENTO CON CÉLULAS TRONCALES

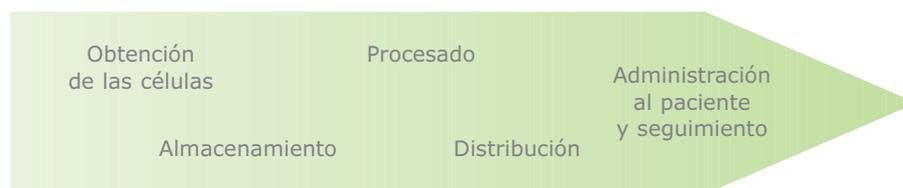


Figura 35. Proceso a seguir en un posible tratamiento con células troncales. Fuente: elaboración propia.

Es importante señalar en este punto los posibles **efectos adversos** que podría plantear un tratamiento con células troncales. Como ya se ha señalado a lo largo del presente Informe, la Terapia Celular junto con la Medicina Regenerativa se basan en el empleo de células troncales como agentes terapéuticos y estas, como cualquier otro medicamento, presentan una serie de reacciones adversas que han de ser minimizadas de cara a su administración a pacientes.

Los principales efectos secundarios que presentan las células de cara a su uso terapéutico son el **desencadenamiento de una respuesta inmune** frente a las células transplantadas, la posibilidad de **formación de tumores** debida a la capacidad de diferenciación de las células y la posible **transmisión de agentes infecciosos**. Los dos primeros efectos secundarios se encuentran más asociados a las células troncales embrionarias, mientras que el tercero está relacionado con el tipo de medio de cultivo en el que se crecen las células, presentando mayores riesgos de infección las células crecidas sobre medios de cultivo de origen animal.

Para superar estos escollos es necesario continuar investigando sobre la biología básica de las células troncales, ya que se trata de un punto de gran importancia para la traslación a la clínica de los resultados de la investigación en el área de Terapia Celular y Medicina Regenerativa. Sin embargo, también debemos señalar el hecho de que este punto está siendo contemplado con intensidad por la comunidad investigadora, de forma que los posibles tratamientos con células troncales que vayan surgiendo lo harán siempre cumpliendo requisitos estrictos de seguridad.

c) Retos estructurales

En cuanto a barreras de tipo estructural, los investigadores han señalado como retos de mayor importancia la **formación de grupos de investigación multidisciplinares** en los que tengan cabida científicos tanto clínicos como de investigación básica y el **incremento de la financiación de proyectos de investigación** en Terapia Celular y Medicina Regenerativa.

En este apartado varios investigadores han señalado la importancia y la necesidad de consolidación tanto del personal científico como de los mismos proyectos de investigación, el hecho de establecer un mayor grado de colaboración a nivel internacional, así como el interés en la creación de plataformas comunes como bancos de células u oficinas de información y fomento de ensayos clínicos.

En relación con las **perspectivas de desarrollo** de las diferentes aplicaciones terapéuticas de las células troncales, las dos aplicaciones terapéuticas que más expertos han coincidido en valorar como aquellas con mayores posibilidades de desarrollo fueron el tratamiento de enfermedades relacionadas con los **sistemas cardiovascular y nervioso**. Concretamente el 45,8% y el 41,7% de los expertos consultados propusieron estas dos aplicaciones respectivamente. Por detrás de ellas un 29.2% de los expertos señalaron la **diabetes**, un 29,7% la **regeneración de hueso** y un 25% la curación de **heridas**. En cualquier caso, es importante señalar que debido al estado inicial en el que se encuentra la investigación con células troncales, todas estas aplicaciones terapéuticas se encuentran en fase de desarrollo. En la Figura 36 se muestran aquellas aplicaciones que han sido valoradas por un mayor número de expertos; la totalidad de aplicaciones propuestas por los investigadores se puede consultar en las fichas correspondientes a cada grupo de investigación mostradas en el Anexo VIII.

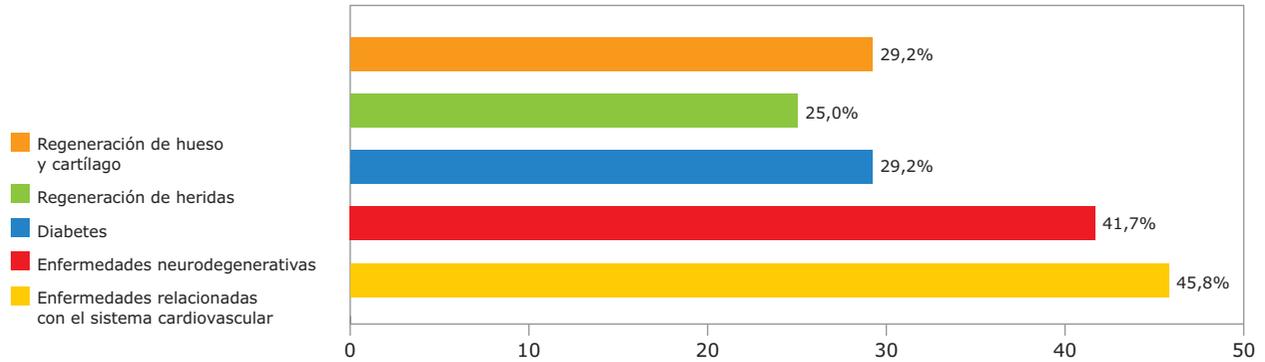
**APLICACIONES DE LA TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA
CON MAYORES POSIBILIDADES DE DESARROLLO**

Figura 36. Aplicaciones de la Terapia Celular y Medicina Regenerativa con mayores posibilidades de desarrollo. Valoraciones realizadas en base a los cuestionarios obtenidos de un total de 25 expertos del área.

Fuente: elaboración propia.

5. Conclusiones

La Terapia Celular y la Medicina Regenerativa son disciplinas emergentes que se presentan ante nosotros como una **alternativa terapéutica** para el tratamiento de enfermedades que, a día de hoy, no disponen de protocolos terapéuticos propios o bien sí los poseen pero no son efectivos o cuentan con recursos muy escasos como ocurre en el caso de los transplantes.

Se trata de un área de investigación que se encuentra en sus primeras etapas de desarrollo, pero que suscita un gran interés en la sociedad debido tanto al volumen de pacientes que podrían verse beneficiados por el desarrollo de tratamientos basados en Medicina Regenerativa, como al tipo de patologías susceptibles de ser tratadas en el futuro mediante estas aproximaciones terapéuticas. Por todo ello, la consecución de los objetivos que se plantea la investigación posee un **interés estratégico**, pero han de superarse una serie de barreras científicas y técnicas que son inherentes al carácter emergente propio del estadio inicial en el que se encuentra la investigación.

Existen dos líneas de investigación claramente diferenciadas en Terapia Celular y Medicina Regenerativa, células troncales embrionarias y células troncales adultas, presentando cada tipo de células ventajas e inconvenientes propios:

- Los problemas de **bioseguridad** se presentan más marcados en células troncales embrionarias. No obstante, poseen *a priori* una mayor ventaja frente a las troncales adultas debido a su mayor capacidad de diferenciación y, por tanto, de obtención de diferentes tipos celulares. Este punto supone un cuello de botella en la investigación con células troncales embrionarias ya que es crítico desentrañar los mecanismos moleculares que subyacen a los procesos de diferenciación para, de esta forma, poderlos controlar y superar los problemas de bioseguridad, evitando la formación de tumores. Las células troncales embrionarias presentan también problemas éticos en cuanto a su origen y forma de obtención.
- Las células troncales adultas soslayan los posibles problemas éticos, pero presentan como limitaciones fundamentales su menor capacidad de diferenciación, dificultades de obtención en cantidades abundantes y la pérdida progresiva en cultivo de su capacidad de multiplicación.
- Uno de los hitos científicos más importantes conseguidos hasta la fecha en el área ha sido **la reprogramación de células adultas** mediante el uso de **factores de transcripción**. Gracias a esta técnica se han podido obtener células con una capacidad de diferenciación similar a las de las células troncales embrionarias, pero con la ventaja de que estas células no producirían en el paciente rechazo inmune, ya que se trataría de las propias células adultas del paciente reprogramadas hacia el tipo embrionario.

En cuanto a la futura aplicación clínica de tratamientos basados en el uso de células troncales como agentes terapéuticos pueden señalarse como campos de investigación más activos la regeneración cardíaca y las enfermedades neurodegenerativas, junto a la regeneración de hueso y cartílago, la regeneración ocular, la regeneración hepática, el tratamiento de la diabetes o de heridas:

- El uso de células vivas como agentes terapéuticos lleva consigo una serie de particularidades que no plantean los medicamentos de base química tradicionales. Es necesario asegurar su **bioseguridad** antes de ser introducidos en el organismo

del paciente. Pero al mismo tiempo, esta necesidad de control sobre la bioseguridad de las células no debe limitar su actividad terapéutica ya que una de las grandes ventajas que presentan las células es su capacidad para actuar de forma activa en los procesos regenerativos.

- Un segundo punto clave en el desarrollo de las tecnologías asociadas a Terapia Celular y Medicina Regenerativa de cara a su uso como agentes terapéuticos es garantizar la función y la **viabilidad** de las células troncales o sus derivados. Es decir, una vez sea comprobada la seguridad de las células como elemento terapéutico habrá que comprobar su verdadera utilidad.
- Hasta la fecha, todos los **tratamientos en desarrollo** se centran en el uso de **células troncales adultas** y se encuentran en **fase de investigación**. Las células troncales embrionarias han sido utilizadas terapéuticamente exclusivamente en modelos animales inmunodeprimidos pero en ningún caso en humanos.
- Actualmente en el mercado existen **productos** basados en Terapia Celular todos ellos constituidos no por células troncales sino por **células adultas diferenciadas**, fundamentalmente para la regeneración del cartílago.

En España existe una **importante actividad investigadora** en este campo dando buena cuenta de ello el elevado número de proyectos y grupos de investigación que desarrollan su actividad científica en el ámbito de la Terapia Celular y Medicina Regenerativa.

En los últimos años se han puesto en marcha a nivel estatal una serie de iniciativas cuyo objeto es fortalecer la investigación en el área. Dentro de estas iniciativas cabe destacar:

- La reciente aprobación de la **Ley de Investigación Biomédica**, ley que proporciona un marco legislativo que da cobertura jurídica a los avances científicos del área, sentando las bases de una investigación de calidad y competitiva.
- La constitución de la **Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa** y el consiguiente establecimiento del **Banco Nacional de Líneas Celulares** como una estructura en red en la que se integran los diferentes nodos que la constituyen.
- La puesta en marcha en el año 2006 de la **Red Española de Terapia Celular**, cuyo fin es promover la investigación trasnacional y la aplicación terapéutica de los resultados de investigación.

Anexo I. Proyectos de investigación españoles relacionados con Terapia Celular y Medicina Regenerativa

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
CSIC-CNB	Uso de progenitores endoteliales humanos genéticamente modificados como vectores celulares para la expresión de genes potencialmente terapéuticos en áreas de angiogénesis tumoral.	2001	MEC
	Gene expression profiling analysis in hematopoietic stem cells. Characterization of genetic programs associable with stemness, selfrenewal and plasticity properties.	2002	MEC
	Desarrollo de procedimientos controlados de diferenciación específica de linaje a partir de células madre mesenquimales humanas. Aplicación a la identificación, aislamiento y caracterización de progenitores.	2005	MEC
	Función del protooncogen c-myc en el mantenimiento y diferenciación de células madre hematopoyéticas (HSC) y linfocitos B en ratón.	2005	—
	Desarrollo de nuevas herramientas de control y bioseguridad para la expansión <i>ex vivo</i> de células madre mesenquimales humanas.	2005	PN
CSIC-CIB	La insulina prepancreática y extrapancreática: regulación del promotor embrionario y funciones en células madre.	2001	FIS
	Caracterización de la muerte celular programada durante el desarrollo del sistema nervioso y en modelos neurodegenerativos de retina (línea de investigación).	—	—
	Modulación de la diferenciación de células madre neurales (línea de investigación).	—	—
	Implicación de la autofagia durante el desarrollo y las enfermedades neurodegenerativas (línea de investigación).	—	—
	Plasticidad neural de células madre hematopoyéticas adultas.	—	—
	Aislamiento y caracterización de células pluripotenciales: crecimiento y diferenciación a linfocitos B humanos.	2001	MEC
	P53 en células madre adultas, embrionarias y células madre de cáncer.	2006	MEC
	p53 en células progenitoras adultas, embrionarias y células madre del cáncer.	2006-2009	PN
	Biología de las células progenitoras neurales detectadas <i>in vivo</i> mediante anticuerpos marcados con nanopartículas.	2007-2008	Proyecto Frontera CSIC

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
CSIC-CIB (continuación)	Proyecto Red TERCEL. Nodo ALMAMUR. Potencialidad neuroprotectora y neuroregeneradora de las células madre embrionarias y adultas.	2007-2010	—
	Proyecto Red de Terapia CAM. Células progenitoras mesenquimales: propiedades biológicas y aplicaciones clínicas.	2007-2010	CM
CSIC. Instituto de Neurociencias	Desarrollo de una terapia celular para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas: enfermedad de Alzheimer.	2001	FIS
	Células madre como estrategia terapéutica para patología degenerativa de motoneuronas.	2002	MEC
CSIC-ICCC	Ayuda complementaria al proyecto europeo "Adult mesenchymal stem cells engineering for connective tissue disorders. From the bench to the bed side".	2004	MEC
CBMSO-CSIC	Estudio de los mecanismos implicados en la diferenciación de células dendríticas linfoides y mieloides a partir de precursores multipotenciales intratímicos.	2001	MEC
	Células tronco hematopoyéticas (HSC) del embrión de ratón post-gastrulación: su plasticidad genética en el establecimiento de linajes celulares maduros y su modulación experimental en comparación con progenitores adultos.	2003	Plan regional de Madrid
	Células tronco linfohematopoyéticas y hepatoepiteliales embrionarias de ratón, su desarrollo, influencias mutuas y potencial de regeneración tisular: morfogénesis hepática.	2003	MEC
CSIC-IBMB	Genetic mechanisms that determine neuronal progenitor identity in the ventral spinal cord.	2002	UE
CSIC-INRC	Mecanismo de generación, diferenciación y migración de neuronas excitatorias e inhibitorias a partir de células madre/precursoras neurales de bulbo olfatorio.	2004	MEC
	Trasplante de células madre y neuronas dopaminérgicas procedentes del bulbo olfatorio en un modelo animal de Parkinson.	2003-2006	Fundación La Caixa
CSIC. Centro Andaluz de Biología del Desarrollo	Mecanismos implicados en la diferenciación de las células madre hematopoyéticas durante el desarrollo.	2003	MEC
CSIC. Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona	Desarrollo de una nueva terapia para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática basada en el trasplante de células alveolares tipo II.	—	—
	Trasplante de células alveolares tipo II en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (ensayo clínico).	—	—

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Clínica Universitaria de Navarra. Hematología y Hemoterapia	Eficacia de la administración repetida mediante inyección percutánea endocavitaria de mioblastos esqueléticos autólogos en un modelo de infarto crónico en cerdo miniatura.	2005	MSC
	Potencial neural <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de las células madre multipotenciales de la médula ósea de rata (rMAPC).	2004	MSC
	Terapia celular mediante células madre adultas en modelos experimentales de enfermedad de Parkinson.	2003-2005	Gobierno de Navarra
	Terapia regenerativa cardíaca mediante la utilización de células madre obtenidas de músculo y médula ósea en un modelo animal de cardiopatía isquémica.	2003-2005	Universidad de Navarra
	Utilización de células madre adultas para el tratamiento de enfermedades cardíacas mediante terapia celular regenerativa.	2002-2006	—
	Estudio fase II randomizado de tratamiento con cirugía de revascularización con o sin cardiomioplastia celular con mioblastos autólogos en pacientes con im antiguo.	2004	Empresa privada
	Estudio fase I/II de tratamiento con cardiomioplastia celular con mioblastos autólogos mediante administración percutánea en un modelo de im antiguo en modelo de cerdo.	2004	Empresa privada
	Utilización de células madre adultas para el tratamiento de enfermedades cardíacas mediante terapia celular regenerativa.	2002-2006	Gobierno de Navarra
	Terapia regenerativa cardíaca mediante la utilización de células madre obtenidas de músculo animal de cardiopatía isquémica.	2002	MEC
	Potencial y especificación arterio-venosa de las células madre adultas multipotenciales humanas derivadas de médula ósea (HMAPC).	2006	MSYC
Clínica Universitaria de Navarra. Anatomía Patológica y Oftalmología	Estudio de seguridad y factibilidad de la utilización de células madre limboconiales autólogas cultivadas <i>in vitro</i> en el tratamiento de la insuficiencia límbica.	2004-2008	Gobierno de Navarra
Clínica Universitaria de Navarra. Cardiología	Terapia Celular en Cardiología (línea de investigación).	—	—
	Terapia regenerativa cardíaca mediante la utilización de células madre obtenidas de músculo y médula ósea en un modelo animal de cardiopatía isquémica.	2002-2005	Universidad de Navarra
Universidad de Navarra	Potencial angiogénico de las células madre adultas en un modelo de isquemia periférica.	2004-2007	MEC
Universidad de Navarra. Facultad de Medicina de Pamplona	Identificación de factores de crecimiento y diferenciación de progenitores hepatocitarios y de estirpes celulares de médula ósea implicados en la regeneración hepática a partir de células multipotenciales.	2001	FIS

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad Santiago de Compostela. Ciencias Morfológicas	Red de terapia celular	2006-2009	FIS
Universidad Santiago de Compostela. Anatomía Patológica y Ciencias Forenses	Desenvolvemento de biotecnoloxía para a produción <i>in vitro</i> de neuronas dopaminérgicas a partir de células multipotenciais, para a súa utilización en terapia celular na enfermidade de Parkinson.	2004-2007	Proxectos Xunta
	Potenciais sistemas de neuroprotección en modelos experimentais de enfermidade de Parkinson e en neuroesferas de células precursoras pluripotenciais.	2004-2007	Proxectos Xunta
	Potenciais sistemas de neuroprotección en modelos experimentais de enfermidade de Parkinson y en neuroesferas de células precursoras pluripotenciais.	2003-2006	MEC
	Desenvolvemento de novas estratexias de neuroprotección en modelos experimentais de enfermidade de Parkinson e neuroesferas de células progenitoras.	2003-2005	Proxectos Xunta
	Desarrollo de nuevas estrategias de neuroprotección en modelos experimentais de enfermidade de Parkinson y en neuroesferas de células progenitoras.	2002-2003	MEC
	Inducción de neuroprotectores endógenos en modelos experimentais de enfermidade de Parkinson.	2001-2004	Proxectos Xunta
Universidad Miguel Hernández. Instituto de Bioingeniería. Unidad de Bioquímica y Terapia Celular	Estudio de la fisiología y farmacología de la diferenciación de células embrionarias de ratón hacia linaje endodérmico.	2006-2007	Generalitat Valenciana
	Control de la proliferación y de la apoptosis en células productoras de insulina obtenidas a partir de células madre embrionarias de ratón.	2004	Generalitat Valenciana
	Diferenciación osteocondral y plasticidad de células mesenquimales humanas aisladas de lipoaspirados en soportes cerámicos con perspectivas de uso clínico.	2006-2007	FMMA
	Diferenciación dirigida de células embrionarias de ratón hacia precursores endodérmicos.	—	—
	Selección por fluorescencia de líneas celulares precursoras de endodermo a partir de células madre.	2004	—
	Construcciones genéticas para diferenciación dirigida de células embrionarias pluripotenciais de ratón.	2002-2003	Generalitat Valenciana
Universidad Miguel Hernández. Instituto de Bioingeniería. Unidad de Ingeniería Celular y Tisular	Obtención de células productoras de insulina a partir de células embrionarias de ratón. Caracterización funcional.	2005	MEC
	Papel de los nutrientes en los procesos de diferenciación de las células pluripotenciais pancreáticas.	2003-2006	MEC
	Bioengineering of human pancreatic beta-cells.	2000	EASD

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad Miguel Hernández. Instituto de Bioingeniería. Unidad de Ingeniería Celular y Tisular (continuación)	Obtención de células pluripotenciales a partir de células ductales pancreáticas adultas: diferenciación hacia islotes de Langerhans.	2002-2003	Generalitat Valenciana
	Red española de trasplante de islotes pancreáticos (RETIP).	2002-2006	ISCIII
	Terapia Celular.	2003-2006	ISCIII
	Obtaining Pancreatic beta-cells from human intestinal epithelial cells.	2001-2005	EFSD
	Bioingeniería del Islote de Langerhans: reconstrucción de la función endocrina pancreática mediante células obtenidas a partir de células pluripotenciales embrionarias.	2000-2003	MEC
	Obtaining pancreatic beta cells from human embryonic stem cells.	2000-2003	JDFI
	Obtención de células beta a partir de células pluripotenciales.	1999	MEC
Universidad Miguel Hernández. Instituto de Bioingeniería. Unidad de Neuroprótesis y Rehabilitación Visual	Obtención de fotorreceptores a partir de células pluripotenciales y su posible papel en la terapia de enfermedades degenerativas de la retina.	2004-2006	Fundació Lucha contra la ceguera (FUNDALUCE)
Universidad Miguel Hernández. Instituto de Neurociencias de Alicante. Neurobiología del desarrollo	From stem cell technology to functional restoration after spinal cord injury.	2005	UE
	Especificación vs. Migración neural: claves para el desarrollo de terapias celulares neurológicas.	—	FMMA
	Eurexpress, a european consortium to generate a Web-Based gene Expression Atlas by RNA <i>in situ</i> Hybridization.	—	Generalitat Valenciana
	Aislamiento de progenitores neuronales de tejido nervioso humano adulto. Una estrategia terapéutica para las patologías medulares.	2006-2007	Fundación La Caixa
Universidad Miguel Hernández. Instituto de Neurociencias de Alicante. Histología y Anatomía	Analyze myelinating or remyelinating potentiality of adult bone marrow and umbilical cord stem cells in different models of leucodystrophy.	2006-2007	ELA Foundation
	Molecular Control of Brain Regionalization and neural cell differentiation by planar inductions (ISOPLANAR).	2006-2007	UE
	Red de Terapia Celular TERCEL.	2007-2009	ISCIII
	Red de Psiquiatría REM-TAP.	2007-2009	ISCIII
	Ciber de Enfermedades Raras CIBERER U-725.	2007-2010	MEC

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad Miguel Hernández. Instituto de Neurociencias de Alicante. Histología y Anatomía (continuación)	Cátedra para el estudio de la esclerosis lateral amiotrófica.	—	Fundación Diógenes y Ayuntamiento de Elche
	Isoplanar: molecular control of the brain regionalization and neural cell differentiation by planar inductions.	2006-2008	UE
	Estudio experimental de la capacidad neuroprotectora y neuroregeneradora de las células madre de la médula ósea adulta.	2006-2007	ISCIII
	Fundación Quorum: parque científico empresarial de la Universidad Miguel Hernández "Banco de células madre humanas para uso terapéutico y experimental".	2006-2010	MEC
	Desarrollo y reparación del sistema inhibitor de las células de Purkinje: uso de transplantes celulares en modelos murinos de ataxia.	2004-2007	MEC
	Estudio Experimental de la Potencialidad Neural de Células Madre Hematopoyéticas.	2003-2005	Neuropharma S.A.
	Morfogénesis cerebral. Estudio experimental de los organizadores secundarios del encéfalo.	2003-2005	MCYT
	Control of specification and migration of oligodendrocytes (COSMO).	2000-2004	UE
	Expresión de los genes LIS y PAF en ovocitos humanos y embriones de ratón preimplantación.	2000-2002	MEC
	Estudio experimental de la capacidad neuroprotectora y neuroregeneradora de las células madre de la médula ósea adulta.	2005	—
	Un estudio experimental de terapia celular en ratón atáxico larcher.	2005	—
Implication of Dyrk1A, a candidate gene for Down syndrome, in Alzheimer's type pathology and characterization of the neurophological and cognitive effects of cytotoxic protofibrils from peptides derived of natural amyloid proteins in Dyrk1A mouse models.	—	La maratón TV3	
Universidad Miguel Hernández. Instituto de Neurociencias de Alicante. Neurobiología Celular	Obtención de neuronas colinérgicas a partir de células embrionarias pluripotenciales para su aplicación en terapia celular.	2001-2004	Fundación La Caixa
Universidad de Valladolid. Anatomía y radiología	Influencia del fluido cerebro-espinal embrionario en el comportamiento de las células madre del sistema nervioso central: implicación en procesos de regeneración neuronal.	2004-2006	Plan regional de Castilla León
	Influencia del fluido cerebroespinal embrionario en el comportamiento de las células madre del sistema nervioso central: implicación en procesos de regeneración neuronal.	2005-2006	MSC

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad de Valladolid. Instituto Universitario de oftalmobiología aplicada	Bioingeniería de tejidos a nivel ocular: desarrollo de complejos células madre-biopolímeros elásticos para la reconstrucción de la superficie ocular.	2004-2007	MEC
	Ingeniería de tejidos para la reconstrucción de la superficie ocular en la ceguera corneal: trasplante de complejos de células madre-matrices bioplíméricas.	2005-2007	Confederación de Cajas de Ahorro de Castilla y León
Universidad de Valladolid. E.T.S.I. Telecomunicación. Laboratorio de Procesado de Imagen	Estudio aleatorizado del efecto de la terapia con células madre hematopoyéticas sobre la neoangiogénesis del infarto agudo de miocardio. Procesado de imágenes asociadas.	2004-2007	FIS
Universidad de Valladolid. Grupo de inmupsicogenutrora	Inmunogenética y trasplante de células madre hematopoyéticas (línea de investigación).	—	—
Universidad de Valladolid. Instituto de Biología y Genética Molecular	Terapia celular y regeneración cardíaca-1.	2005	—
	Terapia celular en la regeneración miocárdica.	—	RECAVA
	Regeneración tisular en el infarto agudo de miocardio.	—	—
Universidad Autónoma de Madrid. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBM)	Generación de neuronas dopaminérgicas humanas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson a partir de células troncales progenitoras.	2001	MEC
	Terapia celular para la enfermedad de Parkinson. Del estudio del desarrollo a la terapia.	2004	PN
	Desarrollo de nuevas estrategias de transferencia génica (línea de investigación).	—	—
	Generación de neuronas funcionales a partir de células madre neurales para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.	2004	CM
	Estudio de las vías de señalización de Hedgehog y TGF-BETA en la regeneración del sistema osteocondral a partir de células pluripotenciales.	2001	CM
	Estudio de la activación por calcio de la lanzadera de NADH aspartato-malato y su papel en la muerte neural por amiloide mediante células troncales neurales deficientes en ARALAR1.	2003	CM
Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina	Análisis del potencial trombopoyético de la sangre de cordón umbilical en comparación con progenitores hematopoyéticos adultos de médula ósea y sangre periférica.	2001	FIS
	Estudio del potencial trombopoyético de la sangre de cordón umbilical (SCU). Influencia de los factores G1/s del ciclo celular sobre la capacidad de formación de plaquetas.	2001	CM
Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Fundación Jiménez Díaz	REMEDIC (Regenerativa Medicina).	2008	ESF

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Puerta de Hierro	Investigación translacional (I+D) para el desarrollo de metodología de ingeniería celular para optimizar el trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical.	2003	MEC
	The development of immunotherapeutic strategies to treat haematological and neoplastic diseases on the basis of optimised allogeneic stem cell transplantation.	2003	UE
	Investigación traslacional de métodos de terapia celular para optimizar los efectos inmunoterápicos del trasplante de progenitores de scu como parte del proyecto integrado europeo allostem.	2004-2007	FIS
	Evaluation of the facilitation of umbilical cord blood transplant engraftmen using <i>ex vivo</i> haematopoietic progenitor/stem cell expansion.	2000-2003	UE
Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Universitario de la Paz	Uso de células troncales derivadas de la grasa como método de terapia celular dirigido a mejorar el proceso de reparación de los esfínteres anales. Estudio experimental como base para futuros ensayos clínicos en Medicina Regenerativa.	2007-2009	FIS
	Uso de células troncales derivadas de la grasa como método de terapia celular dirigido a mejorar el proceso de reparación de las suturas traqueales. Estudio preclínico en modelo murino.	2007-2009	FIS
	Use of Adipose Derived Stem Cells (ADSC) for Anal Incontinent Cell Therapy.	2006-2008	UE
	Células progenitoras mesenquimales: propiedades biológicas y aplicaciones clínicas.	2007-2010	CM
	Análisis cuantitativo y cualitativo de los ácidos nucleicos plasmáticos y su relación con la transformación tumoral de células madre en cultivo. Estudio prospectivo en una cohorte de pacientes con cáncer colorrectal con K-ras mutado.	2006-2008	FMMA
	Estudio de la capacidad transformante y transfectante del plasma de pacientes con cáncer colorrectal como una vía para comprobar la hipótesis de las genometástasis y establecer nuevos factores pronósticos.	2007-2010	FIS
Universidad de Alcalá de Henares. Grupo de investigación traslacional en biomateriales e ingeniería tisular	Identificación de patrones (GOLD STANDARD) de viabilidad y estabilidad de células endoteliales diferenciadas y endoteliales derivadas de células madre mesenquimales para su aplicación en bioterapia e ingeniería tisular.	2007-2009	MSC
	Biomateriales de 3ª generación y biomateriales inteligentes.	2006-2009	—
	Terapia celular para reepitelizar defectos tisulares por isquemia vascular usando células madre musculares.	2003	CM
	Diseño y fabricación mediante ingeniería tisular de constructores encaminados a la reparación de defectos cutáneos vasculares usando células madre musculares.	2003	MEC

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA** (continuación)

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad de Alcalá de Henares. Facultad de Medicina	Implicaciones de la presencia de una nueva población CD34+CD19+CD10-Pax5+ que recombina genes de inmunoglobulina en los inóculos de células madre primitivas CD34+ empleadas en medicina regenerativa.	2004-2007	—
	Single-cell gene and protein expression profiles in human stem cells and their early CD34+ progeny: implications for clinical therapy.	2002	MEC
	Generación <i>in vitro</i> de células T efectoras antileucémicas para la reconstrucción inmune y la terapia celular adoptiva de pacientes con leucemia linfática crónica de células.	2003	MEC
Universidad Complutense de Madrid	La ruta HGF/C-MET como moduladora de la biología de células progenitoras hepáticas. Implicaciones en regeneración.	2006-2008	MEC
	Generación de células hematopoyéticas a partir de células madre embrionarias caninas.	2005	MEC
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III	Defectos metabólicos y moleculares de la diabetes mellitus y sus complicaciones. Terapia génica y celular.	2003-2004	MSC
Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Estudios Biofuncionales	Reparación de lesiones del cartílago articular mediante compuestos Transportador-BMP-células.	2004-2006	MSC
Universidad de Salamanca	Estrategias para la remielinización axonal mediante encapsulación de células madre del adulto en un modelo experimental de encefalomiелitis autoinmune.	2004-2007	MEC
	Encapsulación de células madre hematopoyéticas en un modelo experimental de lesión por hiperoxia.	2004-2007	MEC
Universidad de Salamanca. Instituto de Neurociencias de Castilla y León	Propiedades migratorias de las células madre neurales y su progenie: en busca de nuevas terapias para neurorreparación.	2004-2006	Junta de Castilla y León
	Brain Regeneration and Plasticity.	2005-2007	UE
	Progenitores neurales multipotentes como herramienta terapéutica en procesos desmielinizantes.	2005-2007	FIS
	Papel de la anosmina-1 en el crecimiento y la plasticidad de los axones de las células de Purkinje.	2005-2007	MAE
	Terapias celulares con progenitores de oligodendrocitos para enfermedades desmielinizantes.	2004-2006	FMMA

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad de Salamanca. Instituto de Neurociencias de Castilla y León (continuación)	Generación de líneas colinérgicas derivadas de progenitores neurales como agentes terapéuticos en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer.	2004-2006	Fundación La Caixa
	Regeneración mielínica en modelos de esclerosis múltiple mediante factores quiotrópicos para los progenitores oligodendrogliales.	2003	Plan de Castilla y León
	Expansión <i>in vitro</i> de células progenitoras hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical.	2000	Plan de Castilla y León
	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en Castilla y León. Estudio del quimerismo hematopoyético por técnicas de biología molecular y sus aplicaciones clínico-biológicas.	2001	Plan de Castilla y León
	Calcio y transducción de señales quimiotácticas durante la migración de oligodendrocitos.	2003-2005	FIS
Universidad de León. Instituto de Biomedicina. Grupo de Diferenciación celular en células madre y el cáncer	Investigación sobre los programas genéticos que controlan los mecanismos de replicación continua (stemness), pluripotencialidad (cell renewal), diferenciación y apoptosis, tanto en células madre como en células tumorales (línea de investigación).	—	—
Universidad de León. Instituto de Biomedicina. Grupo de Células troncales de tejido adiposo y su aplicación en ingeniería de tejidos	Cultivo y caracterización de células troncales de tejido adiposo de rata para su aplicación en reparación de defectos articulares.	2007	Federación de Cajas de Ahorro de Castilla y León
	Ingeniería de tejidos: aplicación a la producción de cartílagos implantables.	—	—
Universidad de León. Instituto de Biomedicina. Grupo de efectos moleculares de fármacos, nutricoséuticos y ejercicio físico	Utilidad del trasplante de células madre humanas de cordón umbilical en el tratamiento de las enfermedades hepáticas crónicas.	—	Federación de Cajas de Ahorro de Castilla y León
Universidad de Valencia	Áreas con potencial neurogénico en el cerebro adulto: i) análisis del área subependimaria lateral en humanos, ii) búsqueda de otras áreas con potencial neurogénico.	MEC	2004-2007
Universidad de Valencia. Instituto Cavanilles de biodiversidad y biología evolutiva	Identificación de células madre en vertebrados no mamíferos: factores implicados en su proliferación.	2001-2006	Generalitat Valenciana
	Biología, clínica y terapia de las ataxias cerebelosas. Estudio <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> de las células madre del cerebro humano adulto.	2005	MEC
	Aislamiento y caracterización de células madre de la médula espinal de mamíferos.	2005	MEC

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad de Valencia. Instituto Cavanilles de biodiversidad y biología evolutiva (continuación)	Nuevas estrategias terapéuticas en un modelo de epilepsia farmacorresistente: infusión de GABA y trasplante de células madre gabaérgicas.	2003	Generalitat Valenciana
Universidad de Valencia. Facultad de Ciencias Biológicas	Terapia celular y regeneración nerviosa.	2005	MEC
Universidad de Valencia. Facultad de Farmacia	Células madre y progenitores neurales: mecanismos de regulación de la proliferación y mantenimiento del estado de la autorrenovación.	2002	MEC
	¿Neuropoyesis?: regulación de la autorrenovación en células madre neurales.	2005	MEC
Universidad de Valencia. Facultad de Farmacia. Biología animal, Biología celular y parasitología	Mecanismos intrínsecos de control de la población de células madre y progenitores neurales en el adulto, relación con la formación de tumores en el sistema nervioso central.	2005	—
Universidad de Valencia. Facultad de Medicina y Odontología. Pediatría, Obstetricia y Ginecología	Identificación, caracterización y aislamiento de células madre adultas en el endometrio humano. Implicaciones en endometriosis y cáncer endometrial.	2004	PN
Universidad de Málaga. Facultad de Ciencias. Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología	Células madre mesenquimáticas en el adulto: capacitación osteogénica <i>ex vivo</i> para su uso en medicina regenerativa.	2003-2006	FIS
	Obtención de factores osteoinductores recombinantes humanos con un dominio de unión al colágeno para mejorar la reparación esquelética.	2003-2004	MCYT
	Síntesis y validación <i>in vivo</i> de proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) con afinidad por el colágeno. Estudio biomecánico, histomorfométrico y de modelación computacional.	2004-2005	MCYT
	Generación de células madre mesenquimáticas capacitadas <i>in vitro</i> para promoción de la osteogénesis terapéutica.	2004-2006	Junta de Andalucía
	Selección y capacitación <i>in vitro</i> de células madre mesenquimáticas para inducción de osteogénesis mediante terapia celular autóloga.	2004-2006	Laboratorios INDAS
	Análisis genético molecular comparado de la regeneración y desarrollo de las aletas de los actinopterigios.	2003-2006	MCYT

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad de Málaga. Facultad de Ciencias. Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología (continuación)	Terapia celular aplicada a la regeneración esquelética en modelos animales.	—	FIS
	Desarrollo de las condiciones de cultivo, proliferación y diferenciación de progenitores mesenquimales de médula ósea para terapias regenerativas esqueléticas. Diseño de compuestos osteogénicos.	2006	—
	Desarrollo de estrategias para la regeneración esquelética a partir de células madre mesenquimales.	2006	Junta de Andalucía
	Procesamiento de imágenes para aplicaciones biomédicas sobre arquitecturas gráficas.	—	Junta de Andalucía
	Proyecto INTELIMPLANT.	2007	CDTI
Universidad de Málaga. Facultad de Ciencias. Grupo de Desarrollo cardiovascular y angiogénesis	Hacia una terapia celular de neovascularización coronaria; geles biocompatibles y precursores celulares pluripotentes en un modelo de by-pass coronario inyectable.	—	MCYT
	Pluripotencialidad de las células derivadas del epicardio embrionario. Implicación en vasculogénesis, hematopoyesis y diferenciación embrionaria.	2002	MCYT
	Células derivadas del epitelio celómico embrionario: origen, diferenciación e implicaciones para el desarrollo visceral.	2005	MEC
Universidad de Jaén. Grupo de Biología Molecular y Fisiopatologías Cardíacas	Estudio de la plasticidad de las células madre (embrionarias y médula ósea) en la regeneración cardíaca (línea de investigación).	—	—
Universidad de Jaén. Grupo de Nuevas tecnologías aplicadas a la investigación	Optimización de las condiciones y medios de cultivo de células madre con finalidad biorreparadora de microlesiones osteocondrales en deportistas de alto nivel.	2005-2006	MEC
Universidad de Granada. Facultad de Farmacia. Bioquímica y Biología Molecular II	Tratamiento de la enfermedad hepática crónica mediante el trasplante de células madre.	2005-2008	FIS
	Trasplante de células madre como terapia de la enfermedad hepática crónica.	2007-2010	Junta de Andalucía
	Empleo de células progenitoras de cordón umbilical en modelos experimentales de enfermedad hepática.	2007-2008	S. G. R. ATECO, S. L.
Universidad de Granada. Facultad de Medicina	Estudio de la diferenciación de células madre mesenquimales (MSC) adultas humanas. Obtención de MSC de tejidos periféricos y posible utilización terapéutica.	2006	MEC

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad de Cádiz. Facultad de Medicina. Unidad de Neurobiología	Regulación de la proliferación y diferenciación de células madre neurales en cultivo y transplantadas en cerebro adulto. Papel del óxido nítrico.	2002	MEC
Universidad de Murcia. Facultad de Medicina	Capacidad neuroregeneradora de las células progenitoras hematopoyéticas.	2002	FIS
	Renovación, desarrollo y regeneración de las glándulas gástricas y formación de la barrera mucosa gástrica: papel de los factores de crecimiento y transcripción y de las células madre.	2007	MEC
Universidad Francisco de Vitoria	Utilización de células madre adultas para el transporte de adenovirus replicativos, visualización <i>in vivo</i> y tratamiento de tumores.	2006	ISCIII
	Visualización de células madre adultas <i>in vivo</i> y tratamiento de tumores.	2005	Fundación FIDES
Universidad Pompeu Fabra. Ciencias experimentales y de la salud	Especificación regional y celular en el oído interno de vertebrados: progenitores, genes y señales.	2005	—
	Análisis funcional de HEX, un represor transcripcional que regula la proliferación de los progenitores hepatopancreáticos.	2005	—
Universidad de Barcelona	Mecanismos celulares y moleculares implicados en la reparación de la superficie ocular: potencial terapéutico de las células progenitoras del adulto. Técnicas para obtención de tejidos de donantes humanos.	2005	—
	Influencia del fluido cerebroespinal embrionario en el comportamiento de las células madre del sistema nervioso central: implicación en procesos de regeneración neural.	2002	FIS
	Diferenciación de células madre a neuronas gabaérgicas para terapia celular en enfermedades neurodegenerativas.	2005	—
	Mecanismos celulares y moleculares implicados en la reparación y regeneración de la superficie ocular: potencial terapéutico de las células progenitoras del adulto.	2005	—
	Regeneración de neuronas corticales mediante trasplantes de progenitores neurales "stem cells" y células de glía envolvente.	2001	FIS
	Control posicional corporal en las planarias de agua dulce: interacción con las células madre totipotentes (neoblastos) en crecimiento, regeneración y embiogénesis.	2004	BFU
	Estudio del control de la diferenciación de células troncales embrionarias y adultas para el trasplante en enfermedades neurodegenerativas.	—	MSC

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad de Barcelona (continuación)	Diferenciación de células madre (troncales) hacia neuronas gabaérgicas: utilización en terapia sustitutiva en enfermedades neurodegenerativas de los ganglios basales.	—	MSC
	Generación de líneas celulares colinérgicas derivadas de progenitores neurales como agentes terapéuticos en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer.	2003-2007	Fundación La Caixa
Universidad Autónoma de Barcelona. Ingeniería Química	Estudio de la diferenciación cardiogénica de células madre y desarrollo de matrices biocompatibles colonizadas por precursores cardíacos para la regeneración de miocardio.	2004	MEC
Universidad Autónoma de Barcelona. Escuela Técnica Superior de Ingeniería-TSE	Cultivo <i>in vitro</i> de condrocitos a partir de células madre adultas sobre matrices biocompatibles para su utilización en transplantes autólogos mediante artroscopía.	2005	—
Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Biología Celular y Fisiología	Obtención de células madre embrionarias murinas y humanas manteniendo la viabilidad del embrión originario.	2005	—
	Desarrollo de nuevas estrategias de obtención de células madre embrionarias.	2006	MEC
Universidad Politécnica de Cataluña. Centre de recerca en enginyeria biomèdica	Estudio de la diferenciación cardiogénica de células madre y desarrollo de matrices biocompatibles colonizadas por precursores cardíacos para la regeneración del miocardio.	2004	MEC
Universidad Pablo de Olavide-CABIMER	Regulación de la Pluripotencialidad de las Células Troncales Embrionarias.	—	—
Universidad Pablo de Olavide. Centro andaluz de Biología del desarrollo. Grupo de Desarrollo de Vertebrados	Desarrollo de células madre hematopoyéticas (línea de investigación).	—	—
	Estudio de los efectores de la ruta de señalización JAK/STAT en <i>Drosophila</i> como método para entender el crecimiento e identidad de órganos (línea de investigación).	—	—
	Estudio de la contribución vascular de las células madre hematopoyéticas durante el desarrollo.	2006	MEC
	Estudio de la regulación de genes iroquois en <i>Xenopus</i> para entender especificación de tejido neuronal y diferenciación de células madre neuronales (línea de investigación).	—	—
	Control de la determinación y crecimiento de órganos durante el desarrollo y la evolución (línea de investigación).	—	—
	Desarrollo de retina (línea de investigación).	—	—

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Univerisdad Pablo de Olavide. Centro andaluz de Biología del desarrollo. Grupo de desarrollo de invertebrados	Células inmortales de la línea germinal (línea de investigación).	—	—
	Papel de los nutrientes en la inducción de la expresión de genes tempranos en células beta pancreáticas (línea de investigación).	—	—
	Papel de los nutrientes en la etiopatología de la diabetes (línea de investigación).	—	—
	Bioingeniería de líneas de células beta pancreáticas a partir de células madre embrionarias y adultas (línea de investigación).	—	—
Universidad de Sevilla. Departamento de Fisiología Médica y Biofísica. Grupo de Fisiología Molecular	Trasplantes de células dopaminérgicas en modelos animales de enfermedad de Parkinson.	—	—
	Obtención de células dopaminérgicas mediante el uso de células madre embrionarias y/o adultas.	—	—
	Regulación de la expresión génica por factores neurotróficos e hipoxia.	—	—
	Acuaporinas: función y regulación de su expresión.	—	—
Universidad de Sevilla. Departamento de Fisiología y Zoología. Grupo de Fisiología Molecular	Transplantes intracerebrales de tejido embrionario.	—	—
Universidad de Zaragoza	Mecanobiología de la regeneración tisular. Modelado y validación <i>in-vitro</i> , el proyecto analiza el uso de células madre adultas para la regeneración de tejidos involucrados en patologías de hueso, cartílago o tendón.	—	Ibercaja
Universidad del País Vasco	Papel de las metaloproteasas de la matriz extracelular en los procesos de migración/invasión de las células madre germinales, embrionarias y del teratocarcinoma.	2007	MEC
	Histogénesis de las glándulas gástricas en adultos, en el desarrollo y en la regeneración de úlceras: papel de las células madre y la matriz extracelular, formación de la barrera gástrica y procesos.	2007	MEC
Universidad de Lleida. Institut de Recerca Biomèdica. Ciències Mèdiques Bàsiques. Grup de Senyalització cel·lular i apoptosi	Obtención y caracterización fenotípica y funcional de motoneuronas diferenciadas a partir de células madre embrionarias de ratón y humanas de cordón umbilical.	2005-2007	FIS
Universidad de Lleida. Institut de Recerca Biomèdica. Ciències Mèdiques Bàsiques. Grup de Patologia Respiratoria	Células endoteliales progenitoras circulantes en pacientes con síndrome de apneas del sueño. Implicaciones sobre el riesgo cardiovascular.	2004	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Universidad Rey Juan Carlos	Implicación de los factores de transcripción OCT-4, NANOG, STELLA Y GDF3 en la diferenciación de células madre bi y monoparentales y su relación con tumores ováricos derivados de células germinales.	2004-2007	MEC
Servicio Gallego de Salud	Nidos celulares sólidos de la glándula tiroidea humana. Distribución y caracterización de una célula madre pluripotencial tiroidea.	2004-2007	MEC
Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid	Obtención, expansión y estudio funcional e inmunológico de células madre mesenquimales y células madre mesodérmicas. Desarrollo de procedimientos GMP para uso clínico.	2005	MEC
Serveis sanitaris referència-centre transfusió i banc teixit	Desarrollo bioclínico de un banco de células madre somáticas multipotentes de sangre de cordón para uso universal, como complemento de banco de células madre hemopoyéticas.	2005	MEC
Hospital Universitario Reina Sofía	Diferenciación de hepatocitos a partir de dos tipos de células pluripotentes de médula ósea.	—	Junta de Andalucía
	Identificación y análisis de la expresión de genes involucrados en la osteoporosis mediante la utilización de células madre mesenquimales.	2005	MEC
	Infección y trasplante. Infección fúngica invasora en el trasplante de órgano sólido y progenitores hematopoyéticos. Red de estudio de la infección en el trasplante.	—	—
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	Tratamiento de primera línea con mega-chop y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con linfoma de célula grande de mal pronóstico.	2002	FIS
	Análisis del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con linfoma en España.	—	FIS
Hospital Universitario Virgen del Rocío	Aislamiento y diferenciación de células madre humanas embrionarias y adultas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.	—	—
	Terapia celular y regeneración nerviosa-2.	2005	—
	Derivación de líneas de células madre embrionarias humanas de preembriones afectados de enfermedades genéticas obtenidos tras diagnóstico genético preimplantatorio.	—	—
Hospital Universitario Virgen de las Nieves	Estudio de la expresión génica y de antígenos del CMH de células y líneas embrionarias humanas, células de líneas tumorales (germinales y no germinales) y tejidos normales fetales y adultos.	—	—
	Obtención, caracterización y diferenciación tisular dirigida de la población SP (Side Population), obtenidos a partir de sangre de cordón umbilical y médula ósea.	—	—

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Hospital Universitario la Fe de Valencia	Diferenciación de células embrionales humanas a hepatocitos.	2007	ISCIII
	Trasplante de sangre de cordón umbilical no amparentado (TSCU-DNE) en adultos con unidades de cordón sometidas a expansión <i>ex vivo</i> de progenitores hematopoyéticos.	2001	FIS
	Obtención de células productoras de insulina a partir de células embrionarias humanas.	—	—
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Servicio de Inmunología	Células madre terapéuticas: vehículos y factorías de nuevos agentes antiangiogénicos.	2004-2007	MEC
	Implante intralesional de células madre mesenquimales procedentes de médula ósea en la paraplejía traumática.	2003-2006	FIS
	Terapia celular en un modelo experimental de paraplejía traumática en el cerdo adulto.	2005-2007	FIS
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Servicio de Neurocirugía	Diferenciación neuronal <i>in vitro</i> de células madre mesenquimales obtenidas de médula ósea humana.	2004	Fundación Mapfre-Medicina
	Implante intralesional de células madre adultas en la paraplejía crónica de origen traumático. Estudio experimental en la rata Wistar.	2004	Fundación Mapfre-Medicina
	Efectos del cotrasplante de células de Schwann y células madre mesenquimales en la paraplejía traumática.	2004	Fundación Mapfre-Medicina
	Diferenciación neuronal <i>in vitro</i> de células madre mesenquimales del estroma de médula ósea y su aplicación al tratamiento de la paraplejía traumática.	2004-2006	Fundación Mapfre-Medicina
	Marcaje de células madre adultas mesenquimales: estudio de su distribución y acúmulo en el Sistema Nervioso tras la administración sistémica.	2005	Fundación Mapfre-Medicina
	Efectos terapéuticos de la administración intravenosa de células madre adultas del estroma de médula ósea en la paraplejía traumática.	2005	Fundación Mapfre-Medicina
	Transdiferenciación neuronal de células madre mesenquimales adultas por medio de sustancias biomoduladoras.	2005	Fundación Mapfre-Medicina
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Servicio de Bioquímica Experimental	LGF ("Liver Growth Factor") como factor de proliferación y diferenciación de las células madre neurales y su posible utilidad en enfermedad de Parkinson.	—	—
	Vacunación idiotípica en el mieloma múltiple usando células dendríticas tras realizar trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica.	2001	FIS
Hospital Clínico San Carlos	Modulación de la respuesta inmune mediante la expresión de HLA-G y CD1D en las células madre CD133 positivas de cordón umbilical y su utilidad en terapia celular y medicina regenerativa.	2005	MEC
	Reparación de lesiones del cartílago articular mediante compuestos transportador-BMP-células.	—	—

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Departamento de Neurobiología	Modulación de las células madre neurales por factores diferenciadores del fenotipo neuronal y catecolaminérgico en un modelo experimental de Parkinson.	2003-2005	FIS
	LGF "Liver Growth Factor" como factor de proliferación, migración y diferenciación de las células madre neurales y su posible utilidad en enfermedad de Parkinson.	2004	MAPFRE Medicina
	Implicación del óxido nítrico en la apoptosis y diferenciación de neuronas dopaminérgicas y progenitores neuroepiteliales. Papel de la Glia.	2000-2003	FIS
	Movilización de células madre neurales endógenas en modelo animal de enfermedad de Parkinson.	2002-2004	FIS
	Obtención de células madres adultas para caracterización y transdiferenciación de distintos tejidos en diferentes especies.	—	—
	Estudio del efecto funcional de células madres autólogas adultas procedentes de la médula ósea en la regeneración del Sistema Nervioso Periférico (rata).	—	—
Hospital Universitario 12 de Octubre	Análisis del potencial trombopoyético de la sangre de cordón umbilical en comparación con progenitores hematopoyéticos adultos de médula ósea y sangre periférica.	2002	FIS
	Aislamiento de subpoblaciones CD133+ y SP de células madre pluripotenciales de sangre de cordón umbilical y estudio de su capacidad de generación de oligodendrocitos en estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	2005	—
	Transplante del gen ADNc de la uroporfirinógeno decarboxilasa en células progenitoras hematopoyéticas. Valoración de la eficacia de la terapia génica como tratamiento duradero de la porfiria hepatopoyética.	2000	FIS
	Expresión diferencial de genes en la hemocromatosis. Terapia celular mediante transplante de médula ósea en un modelo murino de hemocromatosis.	2002	FIS
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	Determinación y seguimiento mediante PCR cuantitativa en tiempo real del quimerismo linaje-específico post-transplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en leucemias agudas.	2002	FIS
Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús	Células madre mesenquimales derivadas de sangre periférica: movilización, aislamiento y nuevos marcadores.	2005	—
Complejo Hospitalario de Salamanca	Estudio comparativo de las diferencias en la hematopoyesis y en el sistema inmune entre el donante y el receptor de células progenitoras hematopoyéticas alogénicas cuando el injerto ya es estable (>365 días).	2000	FIS
Hospital Universitario de Salamanca	Análisis de los perfiles de expresión genéticos en sangre de enfermos sometidos a transplante alogénico de progenitores hematopoyéticos: diferencias entre los fenómenos de EICH e ICL.	2002	FIS

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Hospital Clínico Universitario de Santiago	Células progenitoras endotelilales (EPCS) en la recuperación del infarto cerebral: papel de los factores moleculares que promueven su proliferación.	2005	—
Hospital Costa del Sol. Unidad de Traumatología	Capacitación <i>in vitro</i> de células madre osteoprogenitoras de médula ósea y su aplicación en resecciones segmentarias de hueso.	—	—
	Células madre mesenquimáticas en el adulto: capacitación osteogénica <i>ex vivo</i> para uso en medicina regenerativa.	—	—
	Generación de células madre mesenquimáticas capacitadas <i>in vitro</i> para promoción de la osteogénesis terapéutica.	—	—
	Producción y validación <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de proteínas morfogenéticas óseas con afinidad por el colágeno (BMPs-CBD).	—	—
	Estudio de regeneración celular mediante la aplicación de células osteoprogenitoras capacitadas <i>in vitro</i> para artrodesis lumbar.	2000	Junta de Andalucía
Hospital Costa del Sol. Unidad de Pediatría	Hacia una terapia celular de neovascularización coronaria; geles biocompatibles y precursores celulares pluripotentes en un modelo de by-pass coronario inyectable.	—	—
Hospital Regional Universitario Carlos Haya	Regeneración hepática en trasplantes parciales: papel de la Oleiletanolamida y el receptor PPAR-alfa.	2004-2006	Junta de Andalucía
	Papel neuroprotector y neuroregenerador de la oleiletanolamida-PPAR en modelos de enfermedad de Parkinson (línea de investigación).	—	—
	El sistema endocannabinoide como modulador local de la actividad del páncreas endocrino. Implicaciones en la terapia de la diabetes tipo-2 (línea de investigación).	—	—
	Estudio del papel de los heterodímeros permisivos tipo PPARs-RXR y sus ligandos en la interacción con correpresores relacionados en la generación de hepatocitos (línea de investigación).	—	—
	Papel de los RNHs en la proliferación y diferenciación celular: modelos de células madre embrionarias y adultas para analizar su potencial en terapias regenerativas.	—	—
	Estudio del receptor alfa de proliferadores de peroxisomas (PPAR-alfa) y su relación con citoquinas comprometidas en la regeneración hepática. Implicaciones clínicas.	2005-2007	Junta de Andalucía
	Creación de islotes pancreáticos humanos de alta eficacia mediante ingeniería tisular y su utilización como terapia celular de la diabetes mellitus (línea de investigación).	—	—
	Papel de los Ppars en la proliferación y diferenciación celular: modelos de células madre embrionarias y adultas para analizar su potencial en terapias regenerativas.	—	—

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Universidad de Granada. Servicio de Cardiología	Estudio del homing de células progenitoras circulantes hacia tejido isquémico cardíaco.	2005	Consejería Innovación Ciencia y Empresa
	Diferenciación inducida de células madre como terapia regenerativa miocárdica.	2005	Consejería de Salud
	Determinación y seguimiento mediante PCR cuantitativa en tiempo real del quimerismo linaje-específico post-transplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en leucemias agudas.	2002	FIS
	Papel de los Ppars en la proliferación y diferenciación celular: modelos de células madre embrionarias y adultas para analizar su potencial en terapias regenerativas.	—	—
Hospital Regional de Málaga	Papel de los Ppars en la proliferación y diferenciación celular: modelos de células madre embrionarias y adultas para analizar su potencial en terapias regenerativas.		
Hospital Nacional de Paraplégicos - FUHNPAIIN	Desarrollo de una estrategia combinada con fármacos neuroprotectores y trasplantes de células de glía envolvente y células madre neurales para la reparación de lesiones traumáticas de célula espinal.	—	—
	Reparación del trauma medular con trasplantes de células obtenidas por diferenciación y transdiferenciación de células troncales.	—	—
Hospital Nacional de Paraplégicos. Grupo de Neurobiología del Desarrollo-GNDe	Reparación de lesiones desmielinizantes con precursores oligodendrogiales y moduladores de su proliferación, migración y diferenciación.	2007	MEC
	Modulación de la proliferación, migración y diferenciación de precursores neurales para neuro-reparación.	2006-2008	Junta de Comunidades de Castilla y La Mancha
	Combinación de precursores oligodendrogiales y mesenquimales para terapia celular en enfermedades desmielinizantes.	2006-2007	Federación de Cajas de Ahorro de Castilla y León
	Microencapsulación y terapia celular para la reparación neural.	2006-2007	Federación de Cajas de Ahorro de Castilla y León
	Progenitores neurales multipotentes como herramienta terapéutica en procesos desmielinizantes.	2005-2007	MSC
Hospital Clínic y Provincial de Barcelona	Contribución de las células progenitoras vasculares en los mecanismos de reparación y remodelado de la circulación pulmonar obstructiva crónica.	2005	MEC
	Disfunción endotelial en el trasplante de progenitores hematopoyéticos; caracterización biológica y papel en las principales complicaciones precoces post-trasplante.	2005	—

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Hospital Clínic y Provincial de Barcelona (continuación)	Estudio de la función tímica en receptores adultos de trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos mediante la cuantificación de TRECS (T-cell receptor escisión circles).	2002	FIS
	Implicación de células progenitoras en los procesos de remodelación y regeneración del endotelio de las arterias pulmonares de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).	2003	MEC
Institut de Recerca de l' Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Estudio de la diferenciación cardiogénica de desarrollo de matrices biocompatibles colonizadas por precursores cardíacos para la regeneración del miocardio.	2004	MEC
	Eficacia de la fotoaféresis (FA) en el tratamiento de la enfermedad del injerto contra huésped (EICH) refractaria después de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.	2000	FIS
Hospital Universitari de Bellvitge	Estudio de la hitocompatibilidad en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Creación de un banco nacional de ADN de donante/receptor.	2002	FIS
Hospital Valle de Hebrón	Aislamiento de células madre normales y tumorales de la side population (SP). Estudio de los perfiles de expresión génica en relación con la capacidad de autorrenovación, proliferación, diferenciación y quimiorresistencia.	2006	MSYC
	Expansión de progenitores hematopoyéticos humanos mediante manipulación de la vía de NOTCH.	2006	MEC
Hospital Universitari Germans Trias I Pujol	Prevalencia y patogenia de los cambios de masa ósea asociada al trasplante de progenitores hematopoyéticos.	2002	FIS
Complejo Hospitalario Juan Canalejo	Utilización de células madre adultas sinoviales para la reparación de cartílago articular humano.	2005	—
Consortio Inst. Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer	Aislamiento de células madre normales y tumorales de la side population (SP). Estudio de los perfiles de expresión génica en relación con la capacidad de autorrenovación, proliferación, diferenciación y quimiorresistencia.	2005	MEC
Fundación IVI para el estudio de la reproducción humana	Corrección de defectos monogénicos mediante recombinación homóloga en células madre embrionarias humanas.	2005	MEC
Hospital de Cruces	Generación de modelos de enfermedades humanas en células embrionarias humanas mediante recombinación homóloga.	—	—
Hospital San Eloy de Barakaldo	Trasplante de progenitores hematopoyéticos en cáncer y tumores hematológicos.	—	FIS

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA** (continuación)

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona	Derivación de líneas celulares madre embrionarias humanas en condiciones libres de xenobióticos y caracterización <i>in vivo</i> de su pluripotencialidad.	2005	MEC
	Mantenimiento de pluripotencia de células madre embrionarias (ES cells) por Nanog.	—	—
	Diferenciación temprana de células madre embrionarias (ES) humanas en linajes mesodérmicos.	—	—
	Diferenciación de cardiomiocitos a partir de células madre embrionarias (ES) de ratones y humanas.	—	—
	Determinantes moleculares y celulares de la regeneración del corazón del pez cebra.	—	—
	Determinantes moleculares y celulares de la regeneración del miembro de ajolote.	—	—
	Determinantes moleculares y celulares de la regeneración de la cola en <i>Xenopus</i> y larvas de pez cebra.	—	—
	Mecanismos moleculares y celulares que subyacen en la especificación del campo cardíaco, la migración y la fusión del conducto del corazón.	—	—
	Determinantes genéticos y epigenéticos iniciales en la determinación del patrón asimétrico ID.	—	—
	Dinámica diferencial de los tejidos y morfogénesis asimétrica de los órganos.	—	—
	Mecanismos moleculares y celulares que regulan la extensión del miembro, la formación de patrón axial y la diferenciación de músculo y cartílago.	—	—
	Enfermedad de Huntington: dianas moleculares involucradas en el mecanismo patogénico.	—	MEC
	Banc de línies celulares (BLC) del Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB).	—	AGAUR
	Cellular and molecular bases and functional implications of adult hippocampal neurogenesis; implications for the pathogenesis Alzheimer's disease.	—	Marató TV3
	Red de Terapia Celular (TerCel).	—	ISCIII
	Generación de nuevos modelos de ratón transgénicos para el estudio de las cascadas moleculares envueltas en el desarrollo de células Beta y exocrinas pancreáticas y células hepáticas.	—	ISCIII
Bone formation during caudal fin regeneration of adult zebra fish.	2006	MEC	
Mejora en la obtención de cardiomiocitos a partir de células madre embrionarias a través de la regulación de nuevos genes involucrados en la proliferación cardíaca.	—	ISCIII	

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona (continuación)	Bases moleculares y celulares de la regeneración cardíaca en el pez cebra.	2006	MEC
	Molecular and cellular bases of heart regeneration in the zebrafish (RegenZebra).	2007	UE
	European human embryonic stem cell registry.	2007	UE
	Utilización de vectores lentivirales para el marcaje de células madre neurales <i>in vivo</i> . Evaluación de su posible utilidad para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.	—	ISCIII
	Utilidad terapéutica del trasplante de células madre neuronales modificadas genéticamente en un modelo animal de leucodistrofia de células globoides.	—	ISCIII
CABIMER. Departamento de células troncales, reprogramación y diferenciación celular	Papel de los nutrientes en los procesos de diferenciación de las células pluripotenciales pancreáticas.	2003-2006	MCYT
	Biocomunicación celular y redes moleculares en enfermedades metabólicas.	2006	FIS
	Obtención de células productoras de insulina a partir de monocitos humanos.	2007-2009	MEC
	Red Diabetes y Metabolismo (RD06/0015/0013).	2007-2010	ISCIII
	Papel de las células endoteliales y sus factores angiogénicos en la obtención de células productoras de insulina a partir de células troncales pancreáticas adultas.	2007-2008	Fundación Progreso y Salud CABIMER.
CABIMER. Departamento de células troncales, reprogramación y diferenciación celular. Terapia Celular de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones	Red Española de Terapia Celular (CO3/210).	2006	ISCIII
	Diferenciación, selección, caracterización y trasplante de células productoras de insulina a partir de células embrionarias humanas.	2006-2010	Junta de Andalucía
	Derivación de líneas de células madre embrionarias humanas de preembriones afectados de enfermedades genéticas obtenidos tras diagnóstico genético preimplantatorio.	2007-2008	Fundación Progreso y Salud
CABIMER. Departamento de células troncales, reprogramación y diferenciación celular. Mecanismos de Supervivencia del Islote Pancreático	Regulación de la apoptosis en células secretoras de insulina.	2003-2006	MEC
	Regulación de la Supervivencia de la Célula Beta Pancreática (línea de investigación).	—	—
Banco Andaluz de Células Madre	Células madre mesenquimales humanas derivadas de sangre periférica: movilización, aislamiento y nuevos marcadores.	—	—

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Banco Andaluz de Células Madre (continuación)	Desarrollo de un modelo de leucemia linfoblástica infantil PRO-B con translocación MLL-AF4 basado en el uso de células madre embrionarias humanas y de cordón umbilical.	—	Comisión Nacional de Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos
	Optimización de condiciones de cultivo sin 'feeders' para líneas de células madre embrionarias humanas importadas o derivadas a partir de embriones donados en fase de pre-implantación: diferenciación de células madre embrionarias humanas hacia línea hematopoyética.	2007	Comisión Nacional de Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos
	Developmental impact of MLL-AF4 leukaemic fusion gene on human stem cell fate.	—	Fundación Internacional Josep Carreras
	Estudio de la estabilidad genética y molecular mediante tecnología de alta resolución (SKY y SNPs) de células madre embrionarias humanas (CMEH): desarrollo de CMEH con alteraciones moleculares de herramienta sin precedentes en terapia celular y en modelos de enfermedad.	2007	Comisión Nacional de Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos
	Caracterización de miRNAs en líneas embrionarias humanas y líneas de células troncales mesenquimáticas: implicación en diferenciación celular.	—	—
	Aplicación de un modelo de daño muscular al estudio de la movilización de células progenitoras a sangre periférica.	—	—
	Origen pre-hematopoyético de las translocaciones Mllaf4 y Telam1 e hiperdiploidia en leucemias infantiles: desarrollo de un modelo de transformación celular basado en el uso de células madre mesenquimales humanas adultas.	—	—
	Diferenciación específica de hESCs a línea hematopoyética vía mecanismos extrínsecos e intrínsecos.	—	—
	Células madre embrionarias como modelo de enfermedad para cáncer infantil.	—	—
	Desarrollo de un modelo e leucemia linfoblástica pro-B basado en el uso de células madre hematopoyéticas de cordón umbilical.	—	—
	Mieloma múltiple: cáncer stem cell, estabilidad genómica y polimorfismos.	—	—
	Efecto del daño muscular en la movilización a sangre periférica de células madre mesenquimales.	—	—
Etiología y patogénesis de translocaciones cromosómicas encontradas en leucemias infantiles: posible existencia de un precursor pre-hematopoyético diana de la translocación.	—	—	

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge. Programa de Patología infecciosa y trasplante. Grupo de Investigación en trasplante de órganos sólidos	Terapia celular regenerativa tras isquemia-reperfusión renal. Terapia celular con células madre adultas (MSCs y BMDCs) y terapia génica con HGF. Aplicación al trasplante renal.	2006	FIS
	PROLIGEN. Hypoxic Renal Proliferation.	2005	UE
INBIOMED	Estandarización de la generación de neuronas a partir de células madre humanas.	2007	MEC
	Análisis de los programas genéticos implicados en la auto-renovación y diferenciación de las células madre hematopoyéticas procedentes de sangre de cordón umbilical.	2006	MEC
Serveis Sanitaris Referencia-centre transfusió i banc teixit	Desarrollo bioclínico de un banco de células madre somáticas multipotenciales de sangre de cordón para uso universal, como complemento del banco de células madre hemopoyéticas.	—	—
Centro Comunitario de Sangre y Tejidos del Principado de Asturias	Regeneración tisular en lesiones postquirúrgicas del pie diabético.	—	—
	Estrategias para la producción de un lecho idóneo en pacientes grandes quemados.	—	—
	La piel: conocimiento básico y aplicaciones clínico industriales.	—	—
	Uso de equivalentes cutáneos cultivados "HLA idénticos" en el tratamiento de Epidermolisis Bullosa (Ciberer).	—	—
	Desarrollo de un scaffold basado en las proteínas globulares del plasma.	—	—
ISCIH. Centro Nacional de Microbiología	Células troncolinfohematopoyéticas y hepatoepiteliales embrionarias de ratón, su desarrollo, influencias mutuas y potencial de regeneración tisular. Sistema linfhematopoyético.	2003	MEC
	Modulación de la respuesta inmune mediante la expresión de HLA- G y CD1D en células madre CD133 positivas de cordón umbilical y su utilidad en terapia celular y medicina regenerativa.	2006	MSYC
	Análisis del papel de las rutas HEDGEHOG-TBX en la patología tumoral mamaria y en la regulación de las células madre del epitelio mamario.	2006	MSYC
ISCIH. Centro de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III	Señalización por oxígeno y capacidad de desarrollo en células madre embrionarias.	2003	MEC
Fundación para la investigación médica aplicada	Estudio de mecanismos patogénicos de la leucemia mieloide crónica mediante genómica y proteómica.	2003	MEC

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Hospital del Mar. IMIM	Células madre embrionarias de ratón: aplicación de estrategias de genómica funcional de la generación de células pancreáticas diferenciadas.	2002	MEC
CIC BIOGUNE	Regulación de la proliferación y diferenciación de células madre de mama humana.	2005	Programa de Biomedicina
CIEMAT. Investigación Básica. División de Hematopoyesis	Células madre hematopoyéticas humanas como diana de protocolos de terapia génica.	2001	CM
	Terapia Génica de Células Hematopoyéticas.	2001	Fundación Marcelino Botín/CIEMAT.
	Efectos de las radiaciones ionizantes sobre células madre hematopoyéticas.	—	Consejo de Seguridad Nuclear/CIEMAT
	Estudio de los factores implicados en la regulación de la plasticidad de células madre de médula ósea.	—	MCyT
	Células progenitoras mesenquimales: propiedades biológicas y aplicaciones clínicas.	—	CAM
CIEMAT. Investigación Básica. División de Biomedicina Epitelial	Nuevas estrategias de ingeniería tisular y terapia génica para el tratamiento de defectos cutáneos.	2004	—
	Estudio del papel de la familia de retinoblastoma en la proliferación, diferenciación y carcinogénesis epitelial a través de modelos murinos modificados genéticamente.	—	MEC
	Proliferación y Diferenciación Epitelial (línea de investigación).	—	—
	Function of b1 integrin in keratinocytes during skin development and in disease.	2001	UE
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Programa de Medicina Regenerativa	Desarrollo de la investigación en líneas de células madre embrionarias.	2005	Generalitat Valenciana
	Derivación de líneas de células madre embrionarias con grado terapéutico.	2005	Generalitat Valenciana
	Corrección de defectos monogénicos mediante recombinación homóloga en células madre embrionarias humanas.	2007	—
	Derivación de líneas celulares a partir de blastocistos con alteraciones monogénicas específicas (línea de investigación).	—	—
	Diferenciación de miocardiocitos y neuronas dopaminérgicas (línea de investigación).	—	—
	Utilización de sistemas de señalización fluorescentes (línea de investigación).	—	—
	Estudio de soportes para el crecimiento y propagación de hESCs en estado indiferenciado (línea de investigación).	—	—

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Programa de Medicina Regenerativa (continuación)	Análisis de la Función de la señalización de IRS-2 en la Neurogénesis.	2002	MEC
	Las moléculas IRS en el desarrollo de las células beta pancreáticas.	2003	MSC
	Defectos moleculares en la diabetes mellitus: terapia génica y celular.	2005	MSC
	Bases moleculares de la neurodegeneración por fallos en la señalización de insulina y IGF-I: caracterización de nuevos marcadores mediante el modelo IRS-2.	2005-2008	MCYT
	La Red de Señales del Sustrato del Receptor de Insulina (IRS) (línea de investigación).	—	—
	Obtención de células productoras de insulina a partir de hESC.	—	—
	Derivación de líneas nuevas de hESC.	—	—
	Derivación de líneas hESC a partir de embriones no viables.	—	—
	Regeneración del corazón infartado mediante células madre.	—	—
	Generación de neuronas y oligodendrocitos a partir de hESC para la incorporación a trasplantes celulares.	—	—
	Producción de biomateriales para utilizar en el cultivo de hESC y como soporte macroporosos para ingeniería tisular.	—	—
	Regeneración Neuronal Mediante Fusión Celular.	—	—
	Estudio funcional de genes implicados en degeneraciones retinianas.	—	—
	Caracterización de señales derivadas de nicho implicadas en el control del mantenimiento de la multipotencia de células madre neuronales.	—	—
	Integración de las vías de señalización de Shh y BMP durante el desarrollo embrionario del sistema embrionario central.	2005-2008	MEC
	Integración de las vías de señalización de Shh y BMP durante el desarrollo embrionario de la placa neural.	2005	Generalitat Valenciana
Relación entre la desregulación de las vías intrínsecas de control de células madre y progenitores neurales en el adulto y los procesos de formación de tumores del sistema nervioso central.	2005-2006	Generalitat Valenciana	
Células madre y progenitores neurales: mecanismos de regulación de la proliferación y mantenimiento del estado de autorrenovación.	2003-2005	MEC	

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Programa de Medicina Regenerativa (continuación)	Genómica funcional y terapia celular en la enfermedad de Parkinson.	2003-2005	MSC
	Mecanismos moleculares de muerte neuronal en modelos animales y patología humana.	2003-2005	MSC
	Neurobiología Molecular.	2005	Generalitat Valenciana
	Perfiles de expresión en la enfermedad de Parkinson.	2003-2005	MEC
	Integración de las vías de señalización de Shh y BMP durante el desarrollo embrionario de la placa neural.	2005-2006	Generalitat Valenciana
	Aplicación de la citómica a la caracterización funcional y la purificación de células madre (línea de investigación).	—	—
	Desarrollo de ensayos funcionales por citometría de flujo para la caracterización de células humanas, animales y procarióticas (línea de investigación).	—	—
	Desarrollo de ensayos citómicos <i>in vitro</i> para predicción de toxicidad aguda y crónica humana (línea de investigación).	—	—
	Estudio del papel de las células troncales adultas y de los precursores endoteliales en el tratamiento del infarto de miocardio (línea de investigación).	—	—
	Efecto de la hipoxia en la autorrenovación y la diferenciación de las células mesenquimatosas (línea de investigación).	—	—
	Uso de precardiocitos derivados de líneas celulares embrionarias humanas en el tratamiento del infarto de miocardio (línea de investigación).	—	—
	Búsqueda de moléculas que puedan modular los procesos de proliferación de precursores neurales y/o de neurogénesis <i>in vitro</i> . Validación en modelos <i>in vivo</i> mediante trasplante (línea de investigación).	—	—
	Estudio comparado de las células madre del cerebro en vertebrados. Identificación morfológica y molecular de los distintos tipos celulares <i>in vivo</i> (línea de investigación).	—	—
	Células madre de la médula ósea. Trasplante de células madre al cerebro adulto de ratones (línea de investigación).	—	—
	Efectos de algunas drogas como el alcohol o el éxtasis sobre la neurogénesis adulta de mamíferos (línea de investigación).	—	—
Biomateriales y neuroregeneración: aplicación en Enfermedad de Parkinson y en Isquemia (línea de investigación).	—	—	
Epilepsia y neurogénesis (línea de investigación).	—	—	

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA** (continuación)

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Programa de Medicina Regenerativa (continuación)	Fusión celular y recuperación de tejido neural (línea de investigación).	—	—
	Materiales para la regeneración y reparación de estructuras del sistema nervioso central (línea de investigación).	—	—
	Materiales para el encapsulamiento de células productoras de insulina (línea de investigación).	—	—
	Materiales sustrato para la expansión y diferenciación controlada de células troncales embrionarias (línea de investigación).	—	—
	Mecanismos intrínsecos de control de la población de células madre y progenitores neurales en el adulto, relación con la formación de tumores en el sistema nervioso central.	2005-2008	MEC
	Regulación de la multipotencia de células madre neurales por señales propias de los nichos neurogénicos.	2006-2009	Fundación "La Caixa"
	Red de Terapia Celular.	2006-2009	MSYC
	CIBER en "enfermedades neurodegenerativas" (CIBERNED).	2006-2010	MSYC
	Neuropoyesis, regulación de la auto-renovación en células madre neurales.	2007	Generalitat Valenciana
	Identificación de factores que promueven la diferenciación neuronal y dopaminérgica de células madre neurales.	2007-2009	MSYC
	Red de diabetes y enfermedades metabólicas asociadas (REDIMET).	2006-2009	ISCIII
	Estudio de procesos moleculares que intervienen en nichos algénicos de células troncales neurales murinas (mNSCs) adultas.	2006-2008	FIS
	Desarrollo y validación de nuevos sistemas de ensayo para la identificación de candidatos a fármacos en una colección de productos naturales.	2007-2008	ISCIII
	Estudio de los mecanismos de autorrenovación y diferenciación de células troncales mesenquimales como terapia celular contra el infarto de miocardio; regulación por hipoxia.	2006-2008	ISCIII
	Contratos de apoyo en el SNS; creación de un servicio de cribado en el CIPF.	2006-2008	FIS
	Evaluación de las actividades funcionales de dos compuestos naturales.	2007	BIOPOLIS
Desarrollo y validación de nuevos sistemas de ensayo para identificación de candidatos a fármacos en una colección de productos naturales.	2007-2008	MEC	

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Programa de Medicina Regenerativa (continuación)	Células hematopoyéticas como mecanismo regenerativo de ataxias mediante fusión celular.	2005-2007	ISCIII
	Aislamiento y caracterización de células madre de la médula espinal de mamíferos.	2005-2008	MEC
	Multipotent adult progenitor cells to treat stroke.	2006-2009	UE
	Retics-Red de terapia celular.	2007-2010	ISCIII
	Evaluación del uso de biomateriales en terapias regenerativas: valoración del uso en clínica.	2007	Generalitat Valenciana
	Cenit MELIUS: mejora de la predicción traslacional de los ensayos de seguridad no clínica al hombre.	2007-2010	MEC
	Predictomics: short-term <i>in vitro</i> assays for long-term toxicity.	Hasta 2007	UE
	A-Cute-Toox: optimisation and pre-validation of an <i>in vitro</i> test strategy for predicting acute human toxicity.	Hasta 2009	UE
	Estudio del efecto de la neuromodulación sacra sobre marcadores urinarios de actividad de enfermedad y respuesta al tratamiento en enfermos con cistitis intersticial.	Hasta 2007	Fundación para la Investigación en Urología
	Uso de biomateriales en la reconstrucción de la corteza cerebral de roedores. Evaluación funcional y aplicación en modelos animales con isquemia cerebral.	2006-2008	FIS
	Identificación y caracterización de la subpoblación de células troncales tumorales en los gliomas cerebrales humanos. Relación con las células troncales neurales.	2007-2009	FMMA
	Uso de células mesenquimatosas y endoteliales para el tratamiento del infarto de miocardio: una estrategia de cardiomioplastia celular.	2005-2007	FIS
	Red temática de investigación cooperativa en salud, programa RETICS. Red de terapia celular TERCEL.	2007-2010	ISCIII
	Ingeniería de superficies en materiales soporte para terapias regenerativas.	2006-2009	MEC
	Nuevos biomateriales para la regeneración de tejidos dentales.	2007	Generalitat Valenciana
	Diseño de nuevos constructos poliméricos biodegradables para la regeneración osteocondral.	2007-2010	MEC
	Nuevos sustratos poliméricos bioreabsorbibles para la regeneración del cartílago auricular.	2007-2010	MEC
Fusión celular como mecanismo regenerativo de ataxias y enfermedades neurodegenerativas.	2004-2007	FIS	

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ESPAÑOLES RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Centro	Título del proyecto	Duración	Financiación
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Programa de Medicina Regenerativa (continuación)	Neuro-regeneración por fusión celular con células madre adultas hematopoyéticas.	2004-2007	FMMA
	Estudio de la desregulación génica causada por aberraciones cromosómicas en procesos tumorales.	2005-2008	MEC
Fundación IMABIS	Papel de los PPARs en la proliferación y diferenciación celular: modelos de células madre embrionarias y adultas para analizar su potencial en terapias regenerativas.	2006	—
Genetrix SL	Desarrollo de nuevas tecnologías para terapia celular y molecular.	2003	PROFIT
	Desarrollo de procesos de aislamiento, cultivo, diferenciación y modificación genética de células madre mesenquimales para su uso en terapia celular.	2002	PROFIT
	Desarrollo de un equivalente cutáneo quimérico preparado a partir de células madre epidérmicas de un paciente con epidermolisis bullosa distrófica y fibroblastos de un donante sano.	2005	—
Kytos	I+D para un proyecto de terapia celular para la enfermedad de Parkinson.	2003	PROFIT

Tabla 14. Proyectos de investigación españoles relacionados con Terapia Celular y Medicina Regenerativa.
Fuente: elaboración propia.

Acrónimos:

MEC, Ministerio de Educación y Ciencia.
 FIS, Fondo de Investigaciones Sanitarias.
 UE, Unión Europea.
 MSC, Ministerio de Sanidad y Consumo.
 MICYT, Ministerio de Ciencia y Tecnología.
 CM, Comunidad de Madrid.
 ISCIII, Instituto de Salud Carlos III.
 CSIC, Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
 CIEMAT, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas.
 CNIO, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.
 FMMA, Fundación Mutua Madrileña Automovilística.
 EASD, Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes.
 EFSD, Fundación Europea para el Estudio de la Diabetes.
 ESF, European Science Foundation.
 JDFI, Fundación Internacional de Diabetes Juvenil.
 PN, Plan Nacional.
 RECAVA, Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares.
 CABIMER, Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa.
 CNB, Centro Nacional de Biotecnología.
 CIB, Centro de Investigaciones Biológicas.
 CBMSO, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa.
 IBBM, Instituto de Biología Molecular de Barcelona.
 INRC, Instituto de Neurobiología Ramón y Cajal.
 MAE, Ministerio de Asuntos Exteriores.
 IMIM, Instituto Municipal de Investigación Médica.
 ICCV- Centro de Investigación Cardiovascular.

Anexo II. Proyectos de investigación europeos relacionados con Terapia Celular y Medicina Regenerativa

Genome-wide discovery and functional analysis of novel genes in Lymphangiogenesis - LYMPHANGIOGENOMICS	
Coordinación	Universidad de Helsinki.
Participantes	Austria, Bélgica, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Suecia y Suiza.
Descripción y características	Genómica y análisis funcional de nuevos genes en linfangiogénesis. Financiación: 8.500.000 €. http://www.lymphomic.com
Functional Genomics in engineered ES cells - FunGenES	
Coordinación	Universidad de Köln, Alemania.
Participantes	Francia, Alemania, Italia, Grecia, Portugal y Reino Unido.
Descripción y características	Genómica funcional en células troncales embrionarias modificadas mediante ingeniería genética. Financiación: 8.500.000 €. http://www.fungenes.org
Cells into organs: functional genomics for development and disease of mesodermal organ systems - CELLS INTO ORGANS	
Coordinación	Netherlands Institute for Development Biology, Holanda.
Participantes	Austria, Francia, Alemania, Holanda, Suiza y Reino Unido.
Descripción y características	Genómica funcional para el desarrollo y enfermedad de sistemas de órganos mesodérmicos. Financiación: 12.500.000 €. http://www.epigenome-noe.net
Epigenetic plasticity of the genome - THE EPIGENOME	
Coordinación	Research Institute for Molecular Pathology, Austria.
Participantes	Austria, Bélgica, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Suecia y Suiza.
Descripción y características	Plasticidad epigenética del genoma. Financiación: 9.000.000 €. http://www.lymphomic.com
European mantle cell lymphoma network: Translational determination of molecular prognostic factors and pharmacogenomics in a European interdisciplinary collaboration - EUROPEAN MCL NETWORK	
Coordinación	Ludwig-Maximilians-Universität Muenchen & Universität Munich, Alemania.
Participantes	República Checa, Dinamarca, Francia, Alemania, Holanda, Polonia y España (Hospital Clínico de Pamplona y Hospital Clínico Provincial de Barcelona).
Descripción y características	Determinación translacional de factores de pronóstico molecular y farmacogenómica. Financiación: 2.493.900 €. http://www.lymphome.de/en/Projects/MCL
DNA damage response and repair mechanisms - DNA REPAIR	
Coordinación	Erasmus Medical Center Rotterdam, Holanda.
Participantes	Dinamarca, Francia, Alemania, Irlanda, Italia, Holanda, Noruega, Suiza y Reino Unido.
Descripción y características	Respuesta de daño al ADN y mecanismos de reparación. Financiación: 11.500.000 €.

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EUROPEOS RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

European renal genome project - EuReGene	
Coordinación	MAX-Delbruck-Centrum Molekulare Medizin, Alemania.
Participantes	Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Polonia, Suecia y Reino Unido.
Descripción y características	Estudio del desarrollo renal, fisiopatología y genética. Financiación: 10.500.000 €. http://www.euregene.org
Functional Genomics of the retina in the health and disease - EVI-GENORET	
Coordinación	European Vision Institute EEIG, Brussels.
Participantes	Francia, Bélgica, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Holanda, Portugal, Suiza, Suecia, Reino Unido y España (Fundación Jiménez Díaz, Madrid).
Descripción y características	Genómica funcional de la retina en la salud y la enfermedad. Financiación: 10.000.000 €. http://www.evi-genoret.org
Multi-organismic approach to study normal and aberrant muscle development, function and repair - MYORES	
Coordinación	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, France.
Participantes	Francia, República Checa, Alemania, Israel, Italia, Reino Unido y España (Instituto Cajal, CSIC, Madrid).
Descripción y características	Estudio del desarrollo normal y erróneo del músculo. Funcionamiento y reparación. Financiación: 12.000.000 €. http://www.myores.org
Integrated functional genomics in mutant mouse models as tools to investigate the complexity of human immunological disease - MUGEN	
Coordinación	Biomedical Sciences Research Center "Alexander Fleming", Grecia.
Participantes	Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Holanda, Suiza, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos.
Descripción y características	Investigación de enfermedades inmunológicas humanas complejas mediante genómica funcional integrada en modelos de ratón mutantes como herramienta. Financiación: 11.000.000 €. http://www.mugen-noe.org
Novel tool for high-throughput characterization of genomic elements regulating gene expression in chordates - TRANSCODE	
Coordinación	Telethon Inst. Genetics and Medicine (TIGEM), Italia.
Participantes	Francia, Alemania, Italia y Reino Unido.
Descripción y características	Nuevas herramientas para la caracterización de elementos genómicos reguladores de la expresión génica en cordados. Financiación: 2.200.000 €. http://www.transcode.tigem.it

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EUROPEOS RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Advanced genomics instruments, technology and methods for determination of transcription factor binding specificities; applications for identification of genes predisposing to colorectal cancer - REGULATORY GENOMICS

Coordinación	University of Helsinki, Finlandia.
Participantes	Dinamarca, Finlandia, Alemania y Polonia.
Descripción y características	Instrumentos genómicos avanzados, tecnología y métodos para la determinación de especificidades de unión de factores de transcripción; aplicaciones para la identificación de genes de predisposición al cáncer colorrectal.

European Network on functional genomics of type 2 diabetes - EUGENE2

Coordinación	Universidad de Goteborg, Suecia.
Participantes	Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y Reino Unido.
Descripción y características	Genómica, proteómica y bioinformática para el estudio de la diabetes tipo dos. Financiación: 8.000.000 €. http://www.eugene2.com

Gene Network in cortical interneuron development: modeling interneuron function in health and disease - INTERDEVO

Coordinación	Instituto de Neurociencias del CSIC, España.
Participantes	Francia, Grecia, Italia, Reino Unido y España (Oryzon Genomics, Barcelona; Instituto de Neurociencias, Alicante; Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid).
Descripción y características	Estudio celular y mecanismos moleculares de control del desarrollo de las interneuronas corticales. Financiación: 2.000.000 €.

European Consortium for stem cell research - EUROSTEMCELL

Coordinación	Universidad de Edimburgo, Reino Unido.
Participantes	Reino Unido, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Suiza y Suecia.
Descripción y características	Desarrollo de plataforma tecnológica avanzada para nuevas terapias basadas en células. Financiación: 11.906.400 €. http://www.eurostemcell.org

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) patogénesis, animal models and therapy - X-ALD

Coordinación	Universidad de Viena, Austria.
Participantes	Austria, Francia, Alemania y Holanda.
Descripción y características	Patogénesis, modelos animales y terapia para la enfermedad. X-ALD. Financiación: 1.8000.000 €.

European vascular genomics network - EVGN

Coordinación	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Francia.
Participantes	Francia, Austria, Finlandia, Alemania, Israel, Italia, Holanda, Suiza, Suecia y Reino Unido.
Descripción y características	Genómica y proteómica de enfermedades cardiovasculares. Financiación: 9.000.000 €. http://www.evgn.org

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EUROPEOS RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Developing molecular medicines for cancer in the post genome era based on telomerase and related telomere-maintenance mechanisms as targets - MOL CANCER MED	
Coordinación	Brunel Institute of Cancer Genetics and Pharmacogenomics, Reino Unido.
Participantes	Reino Unido, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Suiza, Suecia y España (CNIO, Madrid).
Descripción y características	Desarrollo de fármacos moleculares para el tratamiento del cáncer basados en el mecanismo de mantenimiento de la telomerasa como diana. Financiación: 8.000.000 €. http://www.brunel.ac.uk/about/acad/health/healthres/researchareas/bicgp/molcancermed
Targeting newly discovered oxygen-sensing cascades for novel cancer treatments biology, equipment, drug candidates - EUROXY	
Coordinación	Universidad de Aalborg, Dinamarca.
Participantes	Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Lituania, Holanda, Noruega, Eslovaquia, Suiza, Suecia y Reino Unido.
Descripción y características	Nuevas dianas para nuevos tratamientos y desarrollo de fármacos en cáncer. Financiación: 8.000.000 €. http://www.funding.aau.dk/goingproj.htm
Novel approaches to pathogenesis, diagnosis and treatment of autoimmune diseases based on new insights into thymus-dependent self-tolerance - EURO-THYMAIDE	
Coordinación	Universidad de Liege, Bélgica.
Participantes	Bélgica, Austria, Canadá, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Reino Unido, Suecia y España (UAB, Barcelona).
Descripción y características	Nuevas aproximaciones a la patología, diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinmunes basadas en auto-tolerancia dependiente del timo. Financiación: 12.000.000 €. http://www.eurothymaide.org
Molecular mechanisms of neuronal degeneration: from cell biology to the clinic - NEURONE	
Coordinación	Cambridge University Centre for Brain Repair, Reino Unido.
Participantes	Bélgica, Francia, Alemania, Israel, Italia, Suiza, Suecia, Reino Unido y España (CNB, CSIC, Madrid; Genetrix, Madrid).
Descripción y características	Mecanismos moleculares de la degeneración neuronal. Financiación: 8.300.000 €. http://www.euneurone.net
Gene therapy for epidermolysis bullosa: a model system for treatment of inherited skin diseases - SKINTHERAPY	
Coordinación	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Francia.
Participantes	Francia, Alemania, Italia, Reino Unido y España (CIEMAT, Madrid).
Descripción y características	Desarrollo de modelos de tecnología de terapia génica basados en transplantes autólogos de piel <i>in vitro</i> , de células troncales epidérmicas modificadas genéticamente. Financiación: 2.079.900 €. http://www.debra-interantional.org/researche1.htm

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EUROPEOS RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

European Labcourse: advanced methods for industrial production, purification and characterisation of gene vectors - INDUSTRYVECTORTRAIN	
Coordinación	Genethon, Francia.
Participantes	Francia.
Descripción y características	Curso teórico-práctico para jóvenes investigadores para conocimiento de procesos avanzados de producción de vectores, purificación y control de calidad para terapia génica en la clínica. Financiación: 176.000 €. http://www.vecteurotrain.org
European Labcourse: towards clinical gene therapy: preclinical gene transfer assessment - INVIVOVECTORTRAIN	
Coordinación	Genethon, Francia.
Participantes	Francia y España (UAB, Barcelona).
Descripción y características	Curso teórico-práctico para jóvenes investigadores para conocimiento de procedimientos básicos en la transferencia de genes en animales. Financiación: 161.620 €. http://www.vecteurotrain.org
Concerted safety & efficiency evaluation of retroviral transgenesis in gene therapy of inherited diseases - CONSERT	
Coordinación	Erasmus University Medical Center Rotterdam, Holanda.
Participantes	Francia, Holanda, Alemania, Grecia, Italia, Suiza, Suecia, Reino Unido y España (Centro de transfusión y banco de tejidos, Barcelona; CIEMAT, Madrid).
Descripción y características	Evaluación de seguridad y eficiencia de transgénesis retroviral en terapia génica de enfermedades hereditarias. Financiación: 11.635.000 €. http://www.genetherapy.nl
Episomal vectors as gene delivery systems for therapeutic application EPI-VECTOR	
Coordinación	Universidad de Manchester, Reino Unido.
Participantes	Reino Unido, Alemania, Israel, Holanda y España (IBMB-CSIC, Barcelona).
Descripción y características	Vectores episomales como sistemas de entrega de genes para aplicaciones terapéuticas. Financiación: 2.100.000 €. http://www.ls.manchester.ac.uk/epivector
Gene therapy: an integrates approach for neoplastic tratment - GIANT	
Coordinación	Universidad de York, Reino Unido.
Participantes	Reino Unido, República Checa, Francia, Alemania, Holanda y Suecia.
Descripción y características	Terapia génica como aproximación integrada para el tratamiento neoplásico. Financiación: 9.700.000 €. http://www.york.ac.uk/depts/biol/units/cru/giant
Modulation of the recruitment of vessels and immune cells by malignant tumors: targeting of tumor vessels and triggering of anti-tumor defense mechanisms - Anti-tumor targeting	
Coordinación	Universidad de Viena y Research Center for Biomolecular Medicine and Pharmacology, Austria.
Participantes	Austria, Alemania, Israel, Holanda y Suiza.
Descripción y características	Modulación del reclutamiento de vesículas y células inmunes en tumores malignos. Financiación: 2.420.000 €.

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EUROPEOS RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Application and process optimisation of human stem cells for myocardium repair - SC&CR	
Coordinación	Instituto Dermopatico del'Immacolata, Italia.
Participantes	Italia, Alemania, Holanda y Polonia.
Descripción y características	Proceso de aplicación y optimización de células troncales humanas para la reparación de miocardio. Financiación: 1.954.200 €. http://www.sc-cr.org
Clinical experience with bone marrow cells and myoblasts transplantation for myocardial repair - myocardial repair	
Coordinación	University School of Medical Sciences, Polonia.
Participantes	Polonia, República Checa, Francia, Alemania, Lituania, Holanda y España (ICICOR-Universidad de Valladolid).
Descripción y características	Experimentación clínica con células de médula ósea y trasplante de mioblastos para la reparación de miocardio. Financiación: 400.000 €.
Beta cell programming for treatment of diabetes - BETACELLTHERAPY	
Coordinación	Universidad de Bruselas, Bélgica.
Participantes	Bélgica, Dinamarca, Francia, Israel, Suiza, Suecia, Reino Unido y España (UAB, Barcelona; Hospital Clínico Provincial, Barcelona).
Descripción y características	Programación de células beta para el tratamiento de la diabetes. http://www.betacelltherapy.org Financiación: 11.788.000 €
Gene transfer in skin equivalents and stem cells: novel strategies for chronic ulcer repair and tissue regeneration - Ulcer Therapy	
Coordinación	Universidad de Köln, Alemania.
Participantes	Italia, Alemania, Suiza y España (CIEMAT. Madrid).
Descripción y características	Transferencia génica en equivalentes de piel y células troncales como nueva estrategia para el reparo de úlcera crónica y regeneración de tejido. Financiación: 1.523.000 €
Ex vivo gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: pre-clinical and clinical studies - THERAPEUSKIN	
Coordinación	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Francia.
Participantes	Francia, Alemania, Suiza y Reino Unido.
Descripción y características	Terapia génica ex vivo para la epidermolisis distrófica. Estudios preclínicos y clínicos. http://www.debra-international.org/recherche2.htm
The development of immunotherapeutic strategies to treat haematological and neoplastic diseases on the basis of optimised allogeneic stem cell transplantation - ALLOSTEM	
Coordinación	The Anthony Nolan Trust, Reino Unido.
Participantes	Reino Unido, Argentina, Brasil, República Checa, Francia, Alemania, Israel, Italia, Holanda, Polonia, Rusia, Suecia y España (UAM, Madrid: Centro de Transfusión y Banco de Tejidos, Barcelona).
Descripción y características	Desarrollo de protocolos de tratamiento para enfermedades hematológicas basados en trasplantes de células troncales. http://www.allostem.org

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EUROPEOS RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Strengthen and development scientific and technological excellence in research and therapy of leukemia (CML, AML, MDS, CLL, ADULT ALL) by cooperation and integration of the leading national leukaemia net - EUROPEAN LEUKEMIANET

Coordinación	Universidad de Heidelberg, Alemania.
Participantes	Alemania, Austria, Bélgica, Croacia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Holanda, Polonia, Rumanía, Rusia, Suiza, Suecia, Turquía, Reino Unido y España (UB, Barcelona; Hospital Universitario de la Princesa-UAM, Madrid; Fundación Hospital Universitario "La Fe", Valencia; Hospital de San Pau, Barcelona; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; USAL, Salamanca; Fundación de Investigación del Cáncer de la USAL, Salamanca).
Descripción y características	Investigación en leucemia mediante cooperación e integración de la red nacional de leucemia. Financiación: 6.000.000 €. http://www.leukemia-net.org

Further improvement of radiotherapy of cancer through side effect reduction by application of adult stem cell therapy - FIRST

Coordinación	Universidad de Groningen, Holanda.
Participantes	Holanda, Dinamarca, Francia, Alemania y Reino Unido.
Descripción y características	Mejora de la radioterapia en cáncer a través de la reducción de efectos secundarios mediante la aplicación de terapia con células troncales adultas. Financiación: 1.500.000 €. http://www.euproject-first.org

Three-dimensional reconstruction of human corneas by tissue engineering - CORNEA ENGINEERING

Coordinación	Institut de Biologie et Chimie des Protéines, Francia.
Participantes	Francia, Bélgica, Finlandia, Alemania, Israel, Italia, Suecia, Turquía y Reino Unido.
Descripción y características	Reconstrucción de córnea humana mediante ingeniería de tejidos. Financiación: 2.558.797 €. http://www.cornea-engineering.org

**Adult mesenchymal stem cells engineering for connective tissue disorders.
From the bench to the bed side - GENOSTEM**

Coordinación	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Francia.
Participantes	Francia, Alemania, Grecia, Israel, Italia, Portugal, Rumanía, Suiza, Reino Unido y España (Instituto de Ciencias Cardiovasculares, Barcelona).
Descripción y características	Empleo de ingeniería de células troncales mesenquimales adultas para desórdenes de tejido conectivo. Financiación: 8.752.000 €. http://www.genostem.org

Novel therapeutic strategies for tissues engineering of bone and cartilage using second generation biomimetic scaffolds - EXPERTISSUES

Coordinación	Universidad de Minho, Portugal.
Participantes	Portugal, Austria, Bélgica, República Checa, Finlandia, Alemania, Israel, Italia, Suiza, Suecia, Turquía, Reino Unido y España (CSIC, Madrid).
Descripción y características	Nuevas estrategias terapéuticas para ingeniería de tejido óseo y cartilaginoso. Financiación: 7.300.000 €. http://www.expertissues.org

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EUROPEOS RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

A system approach to tissue engineering process and products. Biomaterial engineering biomedical engineering nanotechnology - STEPS	
Coordinación	Fidia Advanced Biopolymers S.r.l., Italia.
Participantes	Italia, Austria, Bélgica, Francia, Finlandia, Alemania, Irlanda, Italia, Holanda, Polonia, Latvia, Suiza, Suecia, Reino Unido y España (UPC, Barcelona).
Descripción y características	Sistema de aproximación al proceso de ingeniería de tejidos. Ingeniería de biomateriales y nanotecnología. Financiación: 13.063.154 €
Development of a bioartificial pancreas for type I diabetes therapy. Nanotechnology biomaterial engineering transplantation - BARP+	
Coordinación	Centre Européen d'études du Diabète, Francia.
Participantes	Francia, Bélgica, Alemania, Italia y Portugal.
Descripción y características	Desarrollo de páncreas bioartificial para terapia de diabetes tipo I. Transplante de ingeniería de biomateriales de nanotecnología. Financiación: 2.495.600 €.
A hybrid approach for bone and cartilage tissue engineering using natural origin scaffolds, progenitor cell and growth factors - HIPPOCRATES	
Coordinación	Universidade de Minho, Portugal.
Participantes	Portugal, Austria, Bélgica, Alemania y Reino Unido.
Descripción y características	Una aproximación híbrida para la ingeniería de tejido óseo y cartilaginoso empleando esqueletos originales, células progenitoras y factores de crecimiento. Financiación: 2.896.000 €. http://www.hippocratesproject.org
Production unit for the decentralised engineering of autologous cell-based osteoinductive bone substitutes - AUTOBONE	
Coordinación	Inst. Science & Technology for Ceramics, Italia.
Participantes	Italia, Dinamarca, Francia, Alemania, Suiza y España (Fundación Tekniker, Eibar).
Descripción y características	Unidad de producción para la ingeniería descentralizada de sustitutos de hueso basados en células autólogas. Financiación: 2.296.892 €. http://istec.cnr.it/autobone
Cell programming by nanoscaled devices - CellPROM	
Coordinación	Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT), Alemania.
Participantes	Alemania, Austria, Bélgica, Francia, Israel, Italia, Lituania, Portugal, Eslovenia, Suiza, Suecia y España (CBEN-UB, Barcelona).
Descripción y características	Programación de células mediante dispositivos nanoescalados. Financiación: 17.599.928 €. http://www.cellprom.net
Third generation scaffolds for tissue engineering & regenerative medicine - 3G-SCAFF	
Coordinación	Universidad de Uppsala, Suecia.
Participantes	Suecia, Alemania, Suiza y Reino Unido.
Descripción y características	Tercera generación de esqueletos para ingeniería de tejidos y medicina regenerativa. Financiación: 11.699.998 €. http://www.3gscaff.uu.se

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EUROPEOS RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Intelligent biomaterial systems for cardiovascular tissue repair - BIOSYS	
Coordinación	3T TextilTechnologie-Transfer GmbH, Alemania.
Participantes	Alemania, Finlandia, Irlanda y Suiza.
Descripción y características	Sistemas de biomateriales inteligentes para reparación de tejido cardiovascular. Financiación: 1.999.700 €. http://www.biosys-project.com
Injectable macroporous biomaterial based on calcium phosphate cement for bone regeneration - SmartCaP	
Coordinación	Universidad Técnica de Cataluña, España.
Participantes	España, Bélgica, Alemania, Irlanda, Italia y Reino Unido.
Descripción y características	Material macroporoso inyectable basado en cemento de fosfato de calcio para regeneración de hueso. Financiación: 1.796.814 €.
Bioreactive composite scaffold design for improves vascular conexión of tissue-engineered products - VASCUPLUG	
Coordinación	Institut für CEIME, Alemania.
Participantes	Alemania, Grecia, Hungría, Suecia, Reino Unido y España (Universidad de Santiago de Compostela).
Descripción y características	Esqueleto de compuestos biorreactivos para la mejora de la conexión vascular de ingeniería de tejidos. Financiación: 2.300.000 €. http://www.gkss.de/euprojekte/PSP6_FP67VASCUPLUG.html
Development of new polymeric biomaterials for <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> liver reconstruction - LIVEBIOMAT	
Coordinación	Universidad de Leipzig, Alemania.
Participantes	Alemania, Italia y España (Universidad Ramón Lull, Barcelona).
Descripción y características	Desarrollo de nuevos biomateriales poliméricos para reconstrucción <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> de hígado. Financiación: 2.299.906 €. http://www.uni-leipzig.de/livebiomat
Intelligent nanocomposite for bone tissue repair and regeneration - NANOBIOCOM	
Coordinación	Fundación Inasmet, España.
Participantes	España, Italia, Holanda, Suiza, Reino Unido y España (Progenika Biopharma S.A., Vizcaya; Instituto de Biomecánica, Valencia).
Descripción y características	Nanocompuestos inteligentes para regeneración y reparación de hueso. Financiación: 2.017.616 €.
Short-term <i>in vitro</i> assays for long-term toxicity - PREDICTOMICS	
Coordinación	Fundación Hospital "La Fe". España.
Participantes	Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Irlanda, Italia, Holanda, Suiza y España (Medplant Genetics, S.L., Baracaldo; Pharmamar, S.A., Madrid).
Descripción y características	Ensayos <i>in vitro</i> a corto plazo para toxicidad a largo plazo. Financiación: 2.259.754 €. http://www.predictomics.com

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EUROPEOS RELACIONADOS
CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Development of a novel approach in hazard and risk assessment or reproductive toxicity by a combination and application of <i>in vitro</i>, tissue and sensor technologies - ReProTect	
Coordinación	Instituto de farmacología y toxicología, Alemania.
Participantes	Alemania, Bélgica, Bulgaria, Dinamarca, Francia, Italia, Holanda, Suecia y Reino Unido.
Descripción y características	Desarrollo de una nueva aproximación en riesgo de toxicidad reproductiva mediante combinación y aplicación de tejidos y tecnologías sensoras. Financiación: 9.100.000 €. http://ecvam.jrc.it
A European multimedia repository of science - EMRS	
Coordinación	Universidad Ludwig Maximilians, Alemania.
Participantes	Alemania, Austria, Irlanda y Holanda.
Descripción y características	Reposición de ciencia europea multimedia. Financiación: 675.000 €. http://www.eusem.com
Reprogenetics: the ethics of men making men - REPROGENETICS	
Coordinación	International Forum of Biophilosophy, Bélgica.
Participantes	Bélgica, Francia, Italia, Noruega, Reino Unido y España (UPV, Bilbao).
Descripción y características	Aspectos éticos de la terapia génica y clonación. Financiación: 980.000 €.
A worldwide study of umbilical cord cell banking	
Participantes	Reino Unido
Descripción y características	Impacto económico y organización de los bancos de células de cordón umbilical. Financiación: 13.000 €.
Stem cell patents: european patent law and ethics - StemCellPatents	
Coordinación	Universidad de Nottingham, Reino Unido.
Participantes	Reino Unido, Bélgica, Canadá y Suecia.
Descripción y características	Análisis del sistema de patentabilidad europeo teniendo en cuenta una visión ética y legal en el conocimiento de las células troncales. Financiación: 249.257 €.
Europe, its citizens and stem cell research: a one-day conference - EUROCITS	
Coordinación	European Federation of Neurological Associations (EFNA), Bélgica.
Participantes	Bélgica.
Descripción y características	Conferencia sobre la investigación en el campo de las células troncales y su aplicación en diversas patologías. Financiación: 500.000 €. http://www.erastepps2005.eu.com

Tabla 15. Proyectos de investigación europeos relacionados con Terapia Celular y Medicina Regenerativa financiados dentro del sexto Programa Marco - European research projects involving stem cells in the 6th Framework Programme.

Fuente: Comisión Europea.

Anexo III. Ejemplos de Ensayos clínicos con células troncales que se desarrollan en España

Tratamiento de la patología fistular compleja con CMDLs				
Indicación	Células utilizadas	Duración	Fase clínica	Nº de participantes
Fístula anal	Células troncales autólogas de tejido adiposo (Cx 401)	2007-2008	III	207
Objetivo	Uso de células troncales procedentes de la grasa para el tratamiento de fístulas complejas			
Entidades participantes españolas	Universidad Autónoma de Madrid Hospital Universitario La Paz Hospital Gregorio Marañón Hospital 12 de Octubre Cellerix			
Piel Quimérica para Epidermolisis bullosa				
Indicación	Células utilizadas	Duración	Fase clínica	Nº de participantes
Epidermolisis Bullosa Distrófica Recesiva	Queratinocitos y fibroblastos	—	II	12
Objetivo	Incrementar el bienestar social y mejorar la calidad y expectativa de vida de los afectados por esta enfermedad			
Entidades participantes españolas	Hospital Universitario La Paz Cellerix			
Multi-center, Multi-national Clinical Trial of the Application of Tissue Repair Cell (TRC) Therapy of Osteonecrosis in the Femur Head				
Indicación	Células utilizadas	Duración	Fase clínica	Nº de participantes
Osteonecrosis de la cabeza del fémur	Células troncales de médula ósea	2007-2009	—	10
Objetivo	Evaluar la seguridad y eficacia de células reparadoras de tejido de la empresa Aastrom como injerto de células tras cirugía principal de descompresión, y determinar si las células reparadoras de tejido eliminan con seguridad o retrasan la progresión de osteonecrosis en la cabeza del fémur			
Entidades participantes españolas	Centro Médico Teknon, Barcelona Aastrom Biosciences, Inc.			

EJEMPLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CON CÉLULAS TRONCALES QUE SE DESARROLLAN EN ESPAÑA (continuación)

Surgical Treatment of Pseudoarthrosis Hypotrophic-Diaphyseal and Diaphyseal Fractures C23 and C33 using Autologous TRC Bone Marrow Cells and Tricalcium Phosphate				
Indicación	Células utilizadas	Duración	Fase clínica	Nº de participantes
Fracturas de hueso largo que no responden a tratamiento convencional	Células troncales de médula ósea	2004-2006	I/II	5
Objetivo	Evaluar seguridad en el empleo de células reparadoras de tejido de la empresa Aastrom con matriz de fosfato tricálcico y plasma autólogo como terapia celular para la cura de fracturas de hueso largo			
Entidades participantes españolas	Centro Médico Teknon, Barcelona Hospital General de l'Hospitalet Hospital de Barcelona Aastrom Biosciences, Inc.			
Application of TRC in the Surgical Treatment of Non-Hypertrophic Pseudoarthrosis of Long Bones				
Indicación	Células utilizadas	Duración	Fase clínica	Nº de participantes
Fracturas de hueso largo que no responden a tratamiento convencional	Células troncales de médula ósea	2005-2007	I/II	10
Objetivo	Evaluar el uso de células reparadoras de tejido de la empresa Aastrom con matriz de fosfato tricálcico y plasma autólogo como terapia celular para la cura de fracturas de hueso largo			
Entidades participantes españolas	Centro Médico Teknon, Barcelona Hospital General de l'Hospitalet Hospital de Barcelona Aastrom Biosciences, Inc.			
Células madre adultas (mesenquimales y nucleadas). Aplicación al campo de la regeneración ósea maxilar en Implantología				
Indicación	Células utilizadas	Duración	Fase clínica	Nº de participantes
Insuficiencia ósea máxilo-mandibular	Mesenquimales de tejido adiposo y de médula ósea	—	—	—
Objetivo	Valorar la eficacia del implante de células troncales pluripotenciales adultas en la rehabilitación funcional y estética del aparato estomatognático			
Entidades participantes españolas	Clínica Dexeus, Barcelona Universidad de Barcelona Banco de Sangre y Tejidos de Barcelona			

**EJEMPLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CON CÉLULAS TRONCALES
QUE SE DESARROLLAN EN ESPAÑA (continuación)**

Aplicación cardíaca de células madre mediante láser				
Indicación	Células utilizadas	Duración	Fase clínica	Nº de participantes
Cardiopatía isquémica severa	Células troncales de médula ósea	—	—	—
Descripción	Implante de células troncales procedentes de médula ósea para la regeneración cardíaca mediante tecnología láser			
Entidades participantes	Hospital de La Princesa			
A Phase I/II Trial in Treating Patients With Graft-Versus-Host Disease by the Infusion of Expanded in-Vitro Allogenic Mesenchymal Stem Cell				
Indicación	Células utilizadas	Duración	Fase clínica	Nº de participantes
Enfermedad de rechazo de injerto frente a huésped	Mesenquimales alógenas	2007-2009	I, II	—
Objetivo	Análisis de la utilidad del uso de células troncales mesenquimales en el tratamiento de la enfermedad de rechazo de injerto frente a huesped			
Entidades participantes	Clínica Universitaria de Navarra Hospital Universitario de Salamanca Hospital Clínico de Barcelona Hospital de Santa Creu i Sant Pau de Barcelona			
Autologous Stem Cell Transplantation for Crohn's Disease: ASTIC				
Indicación	Células utilizadas	Duración	Fase clínica	Nº de participantes
Enfermedad de Crohn	Células troncales hematopoyéticas autólogas	2006-2013	—	—
Objetivo	Determinar si existe un beneficio clínico potencial en la movilización de células troncales hematopoyéticas seguido de una alta dosis de inmunosupresión y trasplante de células troncales autólogas hematopoyéticas versus movilización de células troncales hematopoyéticas únicamente			
Entidades participantes españolas	Hospital Universitari Germans Trias I Pujol, Barcelona			

**EJEMPLOS DE ENSAYOS CLÍNICOS CON CÉLULAS TRONCALES
QUE SE DESARROLLAN EN ESPAÑA (continuación)**

A Randomized Clinical Trial of Adipose-derived Stem & Regenerative Cells In the Treatment of Patients with non revascularizable ischemic Myocardium - The PRECISE Trial				
Indicación	Células utilizadas	Duración	Fase clínica	Nº de participantes
Isquemia Cardíaca Arterioesclerosis	Células troncales de tejido adiposo	2007-2011	—	—
Objetivo	Establecimiento de seguridad y viabilidad en el uso de células regenerativas troncales derivadas de tejido adiposo en pacientes que tienen áreas de miocardio que no son revascularizables y han demostrado isquemia reversible			
Entidades participantes	Hospital General Universitario Gregorio Marañón			
Autotransplante de células troncales de la médula ósea en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica				
Indicación	Células utilizadas	Duración	Fase clínica	Nº de participantes
E.L.A.	Células troncales médula ósea	2007-2010	—	10
Objetivo	Desarrollo de ensayo clínico con células troncales de medula ósea con fines neuroprotectores en ELA			
Entidades participantes españolas	Hospital Virgen de la Arrixaca Hospital Morales Meseguer Instituto de Neurociencias de la Universidad Miguel Hernández Fundación Diógenes			

Tabla 16. Ensayos clínicos con células troncales que se desarrollan en España
Fuente: www.clinicaltrials.gov y prensa

Anexo IV. Empresas relacionadas con Terapia Celular y Medicina Regenerativa

Geron Corporation	
Dirección	Geron Corporation 230 Constitution Drive Menlo Park, CA 94025, Estados Unidos http://www.geron.com
Descripción	Desarrollo de productos terapéuticos basados en células troncales embrionarias humanas (hESCs). Métodos propios de crecimiento, mantenimiento y escalado de células hESCs indiferenciadas y su diferenciación hacia células terapéuticamente relevantes entre las que se encuentran células neurales, cardiomiocitos, células pancreáticas de islotes beta, osteoblastos, condrocitos y HSCs. La meta clínica es la obtención de oligodendrocitos para el daño espinal agudo. También en desarrollo hepatocitos para screening de fármacos y toxicología. En desarrollo: productos terapéuticos y de diagnóstico para el tratamiento del cáncer basados en la tecnología telomerasa.
Tipo de células	Células troncales humanas de origen embrionario.
Ensayos clínicos	"A Phase I/II, Sequential Cohort, Dose Escalation Trial to Determine the Safety, Tolerability, and Maximum Tolerated Dose of Weekly Administration of GRN163L in Patients With Refractory or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia". "A Phase I, Sequential Cohort, Dose Escalation Trial to Determine the Safety, Tolerability, Maximum Tolerated Dose, and Optimal Infusion Duration of Weekly Administration of GRN163L in Patients With Refractory or Relapsed Solid Tumor Malignancies".
Advanced Cell Technology (ACT)	
Dirección	Advanced Cell Technology, Inc. 1201 Harbor Bay Parkway Suite 120 Alameda, CA 94502. Estados Unidos http://www.advancedcell.com/
Descripción	Focalizada únicamente en células troncales humanas de origen embrionario. Actualmente en fase preclínica productos para desórdenes neurodegenerativos, enfermedades de retina y desórdenes vasculares.
Tipo de células	Células troncales humanas de origen embrionario. Células troncales de origen animal.
Tecnología	ACT Cellerate Technology Platform
Ensayos clínicos	"Identification of Clinically Occult Glioma Cells and Characterization of Glioma Behavior Through Machine Learning Analysis of Advanced Imaging Technology".
CyThera Inc	
Dirección	http://www.cytheraco.com/
Descripción	Desarrollo de elementos terapéuticos celulares para el tratamiento de la diabetes y otras enfermedades degenerativas humanas. Poseen nueve líneas celulares en el registro NIH.
Tipo de células	Células troncales humanas de origen embrionario.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

NovoCell	
Dirección	Novocell, Inc. 3550 General Atomics Court, Building 2-503, San Diego, CA 92121. Estados Unidos http://www.novocell.com/
Descripción	Desarrollo inicial de productos terapéuticos basados en terapia celular, inicialmente para el trasplante de islotes pancreáticos para el tratamiento de diabetes. Investigación en nuevos métodos de encapsulación de células.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Tecnología	Encapsulamiento de células (islotes pancreáticos) con polietilenglicol.
Ensayos clínicos	"A Single-Center Phase I/II Study Of Peg-Encapsulated Islet Allografts Implanted In Patients With Type I Diabetes".
VistaGen	
Dirección	VistaGen Therapeutics, Inc. 1450 Rollins Road Burlingame, CA 94010, Estados Unidos http://www.vistagen-inc.com
Descripción	Screening con células troncales humanas de origen embrionario para el descubrimiento de fármacos para desórdenes del sistema nervioso central y diabetes.
Tipo de células	Células troncales humanas de origen embrionario. Células troncales humanas adultas.
Aastrom Biosciences	
Dirección	Aastrom Biosciences, Inc. Domino's Farms, Lobby L 24 Frank Lloyd Wright Drive Ann Arbor, MI 48105. Estados Unidos http://www.aastrom.com
Descripción	Desarrollo de productos para reparar o regenerar tejidos humanos empleando tecnología de células madre adultas. Desarrollo de productos para la reparación de fracturas empleando células reparadoras de tejidos de las que son propietarios (TRCs), las cuales son un híbrido de células troncales adultas derivadas de la médula y células progenitoras, en fase I.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Tecnología	Tissue Repair Cell (TRC) Technology – obtención y expansión de células troncales. Replicell System - plataforma automatizada de producción de células empleada en cultivos celulares.
Ensayos clínicos	Osteonecrosis – EE.UU., España Posteriolateral Lumbar Spine Fusion Fracturas – EE.UU., España Bloqueo del seno Isquemia – EE.UU., Alemania

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Amgen	
Dirección	Amgen Inc. One Amgen Center Drive Thousand Oaks, CA. Estados Unidos http://www.amgen.com/
Descripción	Trabajo con células troncales animales y también con troncales humanas adultas. Investigación en factores de crecimiento de células troncales, licencia y colaboración con la compañía ViaCell.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas. Células troncales de origen animal.
Cellerant	
Dirección	Cellerant Therapeutics, Inc. 1531 Industrial Road San Carlos, CA 94070. Estados Unidos http://www.cellerant.com/
Descripción	Desarrollo y comercialización del uso de terapia basada en células troncales hematopoyéticas para el tratamiento de algunos tumores, desórdenes genéticos sanguíneos y enfermedades autoinmunes. Dos productos en fase de desarrollo clínico. Tecnología de purificación y aislamiento de células troncales licenciada de Novartis y descubrimientos relacionados con células progenitoras y expansión de células troncales de la Universidad de Stanford.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Productos	CLT-001 – células troncales hematopoyéticas para el tratamiento de cáncer y de anemia de células falciformes. CLT-008 – células troncales para el tratamiento de neutropenia debida a quimioterapia o exposición a radioactividad.
Athersys	
Dirección	3201 Carnegie Avenue Cleveland, OH 44115-2634. Estados Unidos http://www.athersys.com/
Descripción	Trabajo con células troncales adultas para medicina regenerativa. Desarrollo de tecnología basada en células progenitoras adultas multipotenciales.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Tecnología	MultiStem® - Plataforma tecnológica basada en células troncales adultas multipotenciales. La investigación se encuentra inicialmente enfocada a enfermedades cardiovasculares.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Genzyme	
Dirección	Genzyme Corporate 500 Kendall Street Cambridge, MA 02142. Estados Unidos http://www.genzyme.com
Descripción	Colaboración con ViaCell para el desarrollo y mejora en la producción y caracterización de células.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Productos	Carticel® - cultivos de condrocitos autólogos. Mozobil® - movilización de células troncales de la médula ósea. Epicel® - Células epidérmicas autólogas.
Ensayos clínicos	Uso de AMD3100 para incrementar el número de células troncales en sangre periféricas liobilización de células troncales con AMD3100 en pacientes con Linfoma No Hodgkin. Estudio de seguridad y eficacia del trasplante de células troncales autólogas en diabetes mellitus tipo I.
Osiris Therapeutics	
Dirección	Osiris Therapeutics, Inc. 2001 Aliceanna Street Baltimore, Maryland. Estados Unidos http://www.osiristx.com/
Descripción	Desarrollo de tratamientos basados en ASCs para desórdenes autoinmunes, ataques al corazón y artritis.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Productos	Prochymal™ - células mesenquimales para el tratamiento de la enfermedad de rechazo de injerto frente a huésped y de la enfermedad de Crohn. Provacel™ - células mesenquimales para el tratamiento de infarto agudo de miocardio. Chondrogen™ - células mesenquimales para el tratamiento de traumatismos de rodilla. Osteocel®, Osteocel®-XO - células troncales para reparación de hueso.
Ensayos clínicos	Ensayo clínico con Chondrogen™ para evaluar la seguridad y eficacia del medicamento en la regeneración del menisco tras menisectomía. Ensayo clínico con Prochymal™ para el tratamiento de la enfermedad de rechazo agudo de injerto frente a huésped. Ensayo clínico con Prochymal™ para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Estudio de seguridad de células troncales mesenquimales para el tratamiento de infarto de miocardio.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Opexa Therapeutics	
Dirección	Opexa Therapeutics 2635 N. Crescent Ridge Drive, Estados Unidos http://www.opexatherapeutics.com/
Descripción	Células troncales adultas para terapia celular autóloga para el tratamiento de esclerosis múltiple, fallo cardíaco y diabetes.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Tecnología	Tecnología para conseguir la desdiferenciación de monocitos hacia células troncales multipotentes. Tecnología encaminada a conseguir la diferenciación de células troncales adultas hacia islotes pancreáticos.
Revivacor	
Dirección	Revivacor, Inc. 1700 Kraft Drive Suite 2400; Blacksburg, VA 24060 http://www.revivacor.com/
Descripción	Tratamientos para la diabetes, desarrollados a partir de avances hechos en los campos de xenotrasplantes. Formada como una spin out de PPL Therapeutics plc. También tiene un programa de investigación para la producción de anticuerpos policlonales.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas. Células troncales de origen animal.
Stem Cells Inc	
Dirección	StemCells Inc. 3155 Porter Drive Palo Alto, CA 94304-1213. Estados Unidos http://www.stemcellsinc.com/
Descripción	Descubrimiento y desarrollo de células troncales terapéuticas para el tratamiento de daños sobre el sistema nervioso central, hígado y páncreas.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Tecnología	Tecnología para aislamiento, purificación y expansión de células troncales adultas.
Productos	Células troncales adultas para el tratamiento de la Lipofuscinosis neuronal ceroida.
Ensayos clínicos	Ensayo de seguridad y efectividad de células troncales humanas en pacientes con Lipofuscinosis neuronal ceroida causada por deficiencia en enzimas.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

TEI Biosciences Inc	
Dirección	TEI Biosciences Inc. 7 Elkins Street Boston, MA 02127. Estados Unidos http://www.teibio.com
Descripción	Ingeniería de tejidos. Programa de células troncales y transdiferenciación. Áreas generales de trabajo: ortopedia, urología, piel y prótesis espinales y vasculares.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Tecnología	Signal-plexes™ - Tecnología para la producción de moléculas de señalización capaces de inducir la diferenciación de células troncales.
ViaCell Inc	
Dirección	ViaCell, Inc. 245 First Street Fifteenth Floor Cambridge, Massachussets. Estados Unidos http://www.viacellinc.com/
Descripción	La compañía está desarrollando una cartera de productos propios candidatos para el tratamiento del cáncer, infertilidad y daño cardíaco. Poseen una tecnología propia de amplificación selectiva para el aislamiento y expansión de poblaciones de células troncales.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas. Células troncales humanas procedentes de cordón umbilical.
Tecnología	ViaCord® - tecnología para la recolección, análisis y procesado de células troncales de cordón umbilical.
Productos	CB001 producto derivado de células troncales de cordón umbilical para trasplantes de médula ósea.
Ensayos clínicos	Estudio de seguridad del tratamiento con células troncales de cordón umbilical selectivamente amplificadas en sujetos con enfermedades de la sangre.
StemCyte	
Dirección	400 Rolyne Place Arcadia, CA 91007. Estados Unidos http://www.stemcyte.com
Descripción	Área principal de trabajo: trasplante de células troncales de cordón umbilical.
Tipo de células	Células troncales humanas procedentes de cordón umbilical.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Kardia	
Dirección	http://www.bcmtechnologies.com/p_kardia.cfm
Descripción	Desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento del fallo cardíaco. Líneas de investigación principales: células troncales cardíacas; tecnologías para la optimización de células troncales; factores de crecimiento.
Tipo de células	Células troncales adultas.
FivePrime Therapeutics	
Dirección	1650 Owens Street Suite 200 San Francisco, CA. Estados Unidos http://www.fiveprime.com/
Productos	FPT033 y FPT057: infarto agudo de miocardio. FPT042 y FPT046: enfermedades inflamatorias intestinales.
Stem Cell Therapeutics Corp	
Dirección	Stem Cell Therapeutics Corp Suite 1000, 1520 4th St SW Calgary. Canadá http://www.stemcellthera.com/
Objetivo	Desarrollo de fármacos para la estimulación del crecimiento de células troncales neurales propias de cada paciente para la regeneración de tejido cerebral dañado.
StemCell Technologies	
Dirección	Vancouver, Canadá http://www.stemcell.com
Descripción	Desarrollo y venta de medios de cultivo celulares y productos de investigación de separación de células para la investigación con células troncales .
Productos	Separación de células: EasySep® ; RoboSep®; StemSep®. Productos para investigación con células troncales adultas: ALDEFLUOR®; L-Calc™. Productos para investigación con células troncales embrionarias humanas y de ratón. Citoquinas y productos relacionados. Medios de cultivo para células troncales. Generación de hibridomas. Anticuerpos, ELISA.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

StemSoft Software Inc.	
Dirección	StemSoft Software Inc. Suite 401 - 570 West Seventh Avenue Vancouver BC Canada
Descripción	Desarrollo de software específico para terapia celular.
Productos	StemLab™ software para la gestión de datos específicos para terapia celular. StemSoft ReportManager™. BMTbase®. BMTserve™. TissueTracker™.
Cellerix	
Dirección	Cellerix SL Calle Marconi, 1 Parque Tecnológico de Madrid Tres Cantos 28760 Madrid, España http://www.cellerix.com/
Descripción	Desarrollo y producción de medicamentos innovadores basados en el uso de células troncales de origen adulto. La compañía está realizando ensayos clínicos tanto para el tratamiento de fístulas como para la regeneración de piel.
Tipo de células	Células troncales adultas.
Productos	Cx-401 Tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes de Crohn y no-Crohn (Medicamento Huérfano, concedido por la EMEA en julio de 2005). Cx-501 tratamiento de la Epidermolisis Bullosa (Medicamento Huérfano por la EMEA en mayo de 2006). Cx-601 Alteraciones del Sistema Inmune.
Ensayos clínicos	Ensayo clínico para evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia con células troncales de tejido adiposo autólogas para el tratamiento de Fístulas Perianales complejas.
Vivalis	
Dirección	Vivalis 6 Rue Alain-Bombard 44800 Saint Herblain. Francia http://www.vivalis.com/
Descripción	Compañía farmacéutica de tamaño medio con considerable experiencia en células troncales embrionarias de aves para uso en producción de vacunas. Poseen acuerdo con Sanofi-Avenis para investigación en el área. Desarrollo de experiencia en producción de GMP
Tipo de células	Células troncales de origen animal.
Tecnología	Plataforma Ebx™, plataforma 3D-Screen™.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Myosix	
Dirección	33-35 Boulevard de la Paix Parc d'activités du Bel-Air 78105 Saint Germain en Laye. Francia http://www.myosix.com/
Descripción	Compañía especializada en obtención, purificación y expansión de células troncales adultas de músculo para terapia celular. Desarrollo de tratamientos basados en células para enfermedades cardíacas. Colaboración con Genzyme.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Tecnología	Tecnología para la obtención y cultivo de células troncales de muestras de biopsias musculares.
Urodelia	
Dirección	URODELIA SA Le Gaillard Route de Saint Thomas 31470 Saint Lys. Francia http://www.urodelia.com/
Descripción	Especialidad en reconstrucción de hueso. Recientemente han comenzado con investigación en células troncales adultas.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
TiGenix	
Dirección	TiGenix Bélgica http://www.tigenix.com/
Descripción	Trabajo con condrocitos y células mesenquimales troncales para regeneración de osteoartritis, cartílago y músculo cardíaco.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Productos	ChondroCelect – regeneración de cartílago hialino.
Ensayos clínicos	Uso de ChondroCelect® frente a microfactura en la reparación de defectos del cartílago en rodilla.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Cellartis	
Dirección	Cellartis Biotech Centre, Göteborg. Suecia http://www.cellartis.com/
Descripción	Spin-out de la Universidad de Gothenburg enfocada a células troncales humanas de origen embrionario para medicina regenerativa, análisis de toxicidad y búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. El principal objetivo terapéutico es el desarrollo de cardiocitos y hepatocitos a partir de células troncales humanas de origen embrionario. La compañía posee en su pipeline un total de 30 líneas celulares. Plataforma tecnológica de células hES.
Tipo de células	Células troncales humanas de origen embrionario.
Productos	Líneas celulares. Herramientas de investigación complementarias: medios de cultivo, hardware, células de soporte procedentes de células embrionarias de ratón.
Neuronova	
Dirección	NeuroNova AB Fiskartorpsvägen 15 A-D S-114 33 Stockholm. Suecia http://www.neuronova.com
Descripción	Spin-out del Instituto Karolinska. Pioneros en el descubrimiento y desarrollo de fármacos que promueven neurogénesis para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central que incluyen enfermedades neurodegenerativas y depresión. También desarrollan tecnologías para la proliferación de células troncales neuronales adultas en cultivos, y su diferenciación a neuronas dopaminérgicas con el fin de transplantarlas directamente en el cerebro de pacientes con Parkinson.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Tecnología	Neurogénesis Qualifier – plataforma tecnológica para la identificación de dianas terapéuticas y desarrollo de nuevos fármacos.
Vitrolife	
Dirección	Vitrolife AB (publ) Vitrolife Sweden AB Faktorvägen 13 SE-434 37 Kungsbacka. Suecia http://www.vitrolife.com/index.cfm
Descripción	Productos, medios y sistemas para preparación, cultivo y mantenimiento de células humanas, tejidos y órganos. Ofrece productos relacionados con reproducción asistida y trasplantes, así como medios para terapia celular y de tejidos. Su trabajo se desarrolla en cuatro áreas de negocio: sistemas de fertilidad, ingeniería de terapia celular y tejidos, trasplantes y sistemas bio-supportive. Colaboración estratégica con Cellartis para el desarrollo de medios para terapia celular y biotecnología basada en células troncales.
Productos	VitroHES™ - medio de cultivo para células troncales humanas de origen embrionario. VitroPBS™ - medio para la vitrificación de células troncales humanas de origen embrionario. Stem Cell Cutting Tool™.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

NsGene	
Dirección	NsGene A/S Baltorpvej 154 2750 Ballerup. Dinamarca http://www.nsgene.com
Descripción	Compañía biotecnológica privada danesa fundada en Diciembre de 1999 como spin-out de NeuroSearch A/S. Desarrolla nuevos productos basados en células y genes para el tratamiento de enfermedades neurológicas. Desarrollo focalizado en productos tecnológicos de liberación de células encapsuladas para el tratamiento de Alzheimer y Parkinson. Investigación con nuevos genes relevantes para el tratamiento de desórdenes neurológicos. La compañía está también desarrollando un factor de crecimiento propio, Neublastin, en colaboración con Biogen Idec, para el tratamiento del dolor neuropático.
Productos	Productos basados en células y genes para el tratamiento de enfermedades neurológicas.
Genon Bioengineering Co Ltd	
Dirección	No. 88 Cailun Rd., Zhangjiang Hi-Tech Park, Shanghai, China
Descripción	Principal eje de acción en la investigación y comercialización de tecnologías de animales transgénicos. Pretenden ser un líder mundial en SCNT para el clonaje de animales.
Tipo de células	Células troncales procedentes de cordón umbilical.
SinoCells Biotechnologies Co Ltd	
Dirección	SinoCells Biotechnologies Co Ltd 116 Zhongguaneun North Street Haidian District Pekín 100871, China http://www.stemcell.com.cn/english/technical.htm
Descripción	Screening de fármacos, genotipado, criopreservación de células troncales humanas embrionarias y uso de células mesenquimales para el tratamiento de enfermedades de la córnea. Objetivos a largo plazo: uso de células troncales humanas embrionarias para aplicaciones clínicas y contacto con el "Stem Cell Research Centre" en la universidad de Pekín.
Tipo de células	Células troncales humanas embrionarias. Células troncales humanas adultas.
StemGene(Union Stem Cell & Gene Engineering Co Ltd)	
Dirección	Union Stem Cell & Gene Engineering Co Ltd 11 Hongkan Road Tianjin 300073, China
Descripción	Investigación y comercialización de tecnologías de células troncales, terapia génica y generación de chips de genes y anticuerpos. Focalizados en expansión de células de cordón umbilical para terapia.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas. Células troncales animales.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

ES Cell International (ESI)	
Dirección	ES Cell International Pte Ltd 11 Biopolis Way # 05-06 Helios Singapore 138667 http://www.escellinternational.com
Descripción	Desarrollo de células derivadas de hES para diabetes y cardiomiocitos para fallo crónico cardíaco. También trabajan en la identificación de genes y factores de crecimiento para el crecimiento de poblaciones de células.
Tipo de células	Células troncales humanas embrionarias.
Tecnología	Plataforma para el escalado y expansión de células troncales.
Productos	Líneas celulares. Productos para la caracterización de células troncales humanas embrionarias.
Promatrix	
Dirección	Promatrix Biosciences and BioVenture Centre 11 Biopolis Way, #04-08 Helios Singapore 138667
Descripción	Expansión de células y tecnologías de ingeniería de tejidos.
CHA Biotech Co Ltd	
Dirección	CHA Biotech Co Ltd Vision Building 1st Floor, Yeoksamdong 606-16, Kangnamgu, Seoul Corea del Sur http://eng.chabio.com/stemcell/ourpeople.asp
Descripción	Diferenciación de células troncales, identificación de factores, elaboración de órganos artificiales usando ingeniería de tejidos y terapia de reemplazamiento de células. Investigación sobre mecanismos de liberación empleando microesferas inyectables. Posee 9 líneas hES establecidas, dos aprobadas por el Registro del NIH. Banco de cordón umbilical establecido en 2003.
Tipo de células	Células troncales humanas embrionarias. Células troncales humanas adultas. Células troncales animales.
Tecnología	Producción de líneas celulares.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Cellontech	
Dirección	Cellontech, Inc 10,11th Fl, Goodmorning-shinhan Tower 23-2 Yoido-Dong, Youngdeungpo-gu, Seoul, 150-712, Korea
Descripción	Comercialización de productos de terapia celular autóloga.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas. Células troncales procedentes de cordón umbilical.
Productos	Chondron™ - condrocitos autólogos para implantación en cartílago. Ostem™ - osteoblastos autólogos. Derman™ - células epiteliales autólogas. Adiform™ - células de tejido adiposo y Bio-gel. BabyCell™ - Banco de cordón umbilical. Stem Cell Kit™ - kit para cultivo de células de hueso. Dendron™ - células dendríticas junto a proteínas. NK-Snipon™ - células natural killer.
FCB-Pharmicell	
Dirección	FCB-Pharmicell 9th Hyunmin Tower, Daechi-dong 890-32 Gangnam-gu, Seúl, Corea del Sur http://www.fcbpharmicell.com/english/index.php
Descripción	Comercializan agentes terapéuticos celulares usando células dendríticas humanas y células troncales mesenquimales.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Cygenics - Cordlife	
Dirección	CyGenics Ltd Level 2 405 Little Bourke St Melbourne 3000 Victoria Australia http://www.cygenics.com/
Descripción	Proveedores de bancos de tejidos, investigación y productos terapéuticos. Focalizada en dos áreas: expansión de células troncales para trasplantes clínicos, y producción de células T para restauración del sistema inmune.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Tecnología	Plataforma para la expansión <i>ex vivo</i> de células troncales. Plataforma para la producción de linfocitos T.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Mesoblast Ltd	
Dirección	Mesoblast Limited Level 39 55 Collins Street Melbourne 3000 Australia http://www.mesoblast.com/
Descripción	Desarrollo de tecnologías basadas en células troncales para el tratamiento de la fracturas de hueso y daño o degeneración de cartílago de rodilla y discos vertebrales. Tiene como socio a Angioblast Systems, Inc., para el desarrollo de tratamientos empleando células troncales adultas para enfermedades cardíacas y vasculares así como para otras enfermedades degenerativas.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
BrainStorm Cell Therapeutics	
Dirección	BrainStorm Cell Therapeutics Ltd. 12 Bazel St., POB 10019 Kiryat Aryeh, Petach Tikva, Israel http://www.brainstorm-cell.com/
Descripción	Desarrollo de productos de terapia celular neural derivados de células troncales adultas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. La compañía está inicialmente focalizada en el desarrollo de células neurales derivadas de médula ósea para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Tecnología	NurOwn™ - tecnología para la diferenciación de células troncales de médula ósea en células similares a neuronas productoras de dopamina y GDNF.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Gamida Cell	
Dirección	Gamida Cell Ltd. Cell Therapy Technologies PO Box 34670 Jerusalem 91340 Israel http://www.gamida-cell.com
Descripción	Desarrollo de células troncales hematopoyéticas terapéuticas aplicables en cáncer y enfermedades autoinmunes con planes futuros de desarrollo de medicina regenerativa incluyendo reparación de corazón y tejido pancreático. En marzo de 2005: concesión de la designación de fármacos huérfanos por la FDA para StemEx® para uso como soporte hematopoyético en pacientes con cáncer hematopoyético.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Tecnología	Tecnología propia para la expansión de células troncales hematopoyéticas.
Productos	StemEx® - células progenitoras procedentes de cordón umbilical expandidas <i>ex vivo</i> junto con células no expandidas para pacientes con enfermedades hematológicas. CardioCure™ - células troncales de médula ósea expandidas <i>ex vivo</i> para trasplante autólogo a pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio.
Ensayos clínicos	Estudio de seguridad y eficacia de StemEx® para el tratamiento de sujetos con enfermedades hematológicas de alto riesgo, tras terapia mieloablativa.
Pluristem Life Systems, Inc.	
Dirección	Pluristem Life Systems, Inc. MATAM Advanced Technology Park # 20 Haifa 31905, Israel http://www.pluristem.com
Descripción	Dedicada al desarrollo de tecnologías de expansión de células troncales adultas. Focalizada en la expansión de células troncales hematopoyéticas de cordón umbilical para proporcionar servicios de expansión de células troncales a los bancos de sangre y centros de trasplante. Células troncales procedentes de cordón umbilical.
Tecnología	Expansión de células troncales hematopoyéticas: Pluristem's PluriX™ 3D Bioreactor.
Productos	PLX I - células mesenquimales de placenta para trasplantes alogénicos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares autoinmunes y hematológicas. PLX II - producto basado en el co-cultivo de células troncales hematopoyéticas de cordón umbilical y tejido de soporte.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Prochon	
Dirección	ProChon Biotech Ltd. Kiryat Weizmann, Science Park P.O Box 1482 Rehovot, Israel http://www.prochon.co.il
Descripción	Descubrimiento y desarrollo de terapias basadas en nuevos factores de crecimiento para reparación de cartílago y hueso. Es una spin out del Instituto Weizmann.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Productos	BioCart™-II – implante para la regeneración de tejido para el tratamiento de defectos del cartílago, constituido por condrocitos autólogos del paciente crecidos <i>ex vivo</i> e implantados sobre un andamiaje CartiMate™. Factores de crecimiento para reparación de cartílago y hueso.
Proneuron	
Dirección	Proneuron Biotechnologies Weizmann Science Park, Building 14, P.O.B. 277 Ness-Ziona, 74101 Israel http://www.proneuron.com
Descripción	Desarrollo de terapias para desórdenes neurológicos incluyendo daño en médula espinal. Estrategias terapéuticas proneuronales basadas en investigaciones del Instituto Weizmann.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.
Productos	Procord - terapia celular experimental en desarrollo para el tratamiento de pacientes con lesión reciente de la médula espinal.
Tissera	
Dirección	Tissera Ltd. 8 Maskit St. P.O.Box 12599 Herzliya 46733 Israel http://www.tissera.com
Descripción	Desarrollo de tecnologías de regeneración de precursores de tejidos para el tratamiento de deficiencias genéticas y enfermedades en las que el transplante de órganos es necesario.
Tipo de células	Células troncales humanas adultas.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

ReNeuron	
Dirección	ReNeuron Group plc Head Office and Laboratories 10 Nugent Rd Surrey Research Park Guildford, Surrey GU2 7AF, UK Tel.: +44 (0)1483 302560 Fax: +44 (0)1483 534864 http://www.reneuron.com/
Descripción	Desarrollo de productos terapéuticos basados en células para tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso y diabetes entre otras.
Tecnología	c-mycER ^{TAM} para la generación de diferentes líneas celulares troncales.
Productos	ReN001 – Células diferenciadas heterólogas con aplicación en el sistema nervioso. ReN002 – Células troncales pancreáticas alogénicas para tratamiento de diabetes. ReN003 – Líneas celulares troncales retinianas. ReN004 – Células diferenciadas productoras de dopamina. ReN005 – Células diferenciadas para tratamiento de enfermedad de Huntington.
Titan Pharmaceuticals Inc.	
Dirección	Titan Pharmaceuticals, Inc. 400 Oyster Point Blvd., Suite 505 South San Francisco, CA 94080-1921 Tel.: 650 244 4990 Fax: 650 244 0715 http://www.titanpharm.com/
Descripción	Desarrollo y comercialización de tratamientos novedosos para patologías asociadas al sistema nervioso.
Tecnología	Tecnología CCM TM de implante, mínimamente invasiva, que evita la necesidad de inmunosupresión en el paciente.
Productos	Spheramine [®] - Células diferenciadas productoras de dopamina heterólogas. Desarrollo junto con la compañía Bayer Schering Pharma AG.
Living Cell Technologies	
Dirección	Living Cell Technologies Address: PO Box 3014 Auburn VIC 3123 Australia Tel.: +61 3 9886 0247 Fax: +61 3 9886 0517 E-mail: lct@lctglobal.com http://www.lctglobal.com/
Descripción	Implante de células para el reemplazo o reparación de órganos dañados.
Productos	DiabeCell [®] - Islotes pancreáticos porcinos para tratamiento de diabetes I. NeurotrophinCell – Células de plexo coroideo para tratamiento de patologías asociadas al sistema nervioso, entre ellas, la enfermedad de Huntington.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Arteriocyte	
Dirección	Arteriocyte, Inc. 11000 Cedar Avenue, Suite 270 Cleveland, Ohio 44106, USA http://www.arteriocyte.com/
Descripción	Desarrollo de terapia basada en células troncales adultas para tratamiento de enfermedades isquémicas.
Productos	ACY001 – Células diferenciadas heterólogas adultas.
Bioheart	
Dirección	Bioheart Inc. 13794 NW 4th Street, Suite 212 Sunrise, Florida 33325 Tel.: 954-835-1500 Fax: 954-845-9976 E-mail: bioheart@bioheartinc.com http://www.bioheartinc.com/
Descripción	Desarrollo y comercialización de terapia celular autóloga para el tratamiento de patologías del corazón.
Tecnología	Bioheart Acute Cell Therapy - Mioblastos autólogos para el tratamiento de infarto de miocardio.
Productos	MyoCell – Mioblastos autólogos para el tratamiento de infarto de miocardio.
Smith and Nephew	
Dirección	Smith & Nephew S.A. Fructuós Gelabert, 2 y 4 08970 Sant Joan Despí Barcelona, España Tel.: +34 93 373 7301 Fax: +34 93 373 7453 E-mail: monica.camanforte@smith-nephew.com http://www.smith-nephew.com
Descripción	Desarrollo y comercialización de terapéuticos dentro de diferentes áreas, entre ellas la ingeniería de tejidos.
Productos	TransCyte – Sustituto de piel temporal de fibroblastos derivados humanos.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Intercytex	
Dirección	St John's Innovation Centre Cowley Road Cambridge CB4 0WS United Kingdom Tel.: +44 (0)161 904 4500 Fax: +44 (0)1223 421961 E-mail: mail@intercytix.com http://www.intercytix.com/
Descripción	Desarrollo de productos de medicina regenerativa en el ámbito de la piel y el cabello.
Tecnología	Plataforma tecnológica celular.
Productos	ICX-SKN - Fibroblastos alogénicos humanos para tratamiento de quemaduras. ICX-PRO - Fibroblastos alogénicos humanos para tratamiento de heridas. VAVELTA® - Fibroblastos alogénicos humanos para cosmética dermatológica. ICX-TRC - Células humanas alogénicas de la dermis para regeneración del cabello.
Microislet	
Dirección	MicroIslet, Inc. 6370 Nancy Ridge Drive, Suite 112 San Diego, CA 92121 Tel.: 858-657-0287 Fax: 858-657-0288 E-mail: info@microislet.com http://www.microislet.com/
Descripción	Investigación, desarrollo y comercialización de tecnologías patentadas en el campo de la terapia de trasplante para diabetes.
Productos	MicroIslet-P™ - Islotes pancreáticos porcinos encapsulados.
Ixion Biotechnology	
Dirección	Ixion Biotechnology, Inc. 13709 Progress Blvd, Box 13, Alachua, Florida 32615 E-mail: info@ixion-biotech.com http://www.ixion-biotech.com/
Descripción	Desarrollo de productos terapéuticos basados en células para el tratamiento de la diabetes.
Tipo de células	Células troncales pancreáticas adultas.
Productos	IxSC-1 - Células de islotes pancreáticos alogénicos.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Ormed	
Dirección	ORMED GmbH & Co. KG International Sales Tel.: 0049-761-4566-280 Fax: 0049-761-4566-55280 E-mail: t.blachut@ormed.de http://www.ormed.de/
Descripción	Desarrollo de productos innovadores para la ortopedia y traumatología.
Productos	ARTROcell® - condrocitos autólogos para trasplante en cartílago.
Orthogen	
Dirección	Orthogen AG Graf Adolf Strasse 43 D-40210 Düsseldorf Tel.: +49 700 ORTHOGEN (12ct/Min) +49 700 6784 6436 Fax: +49 800 ORTHOGEN (freecall) +49 800 6784 6436 www.orthogen.com E-mail: info@orthogen.com
Descripción	Desarrollo de productos terapéuticos de origen biológico entre los que figura el desarrollo de condrocitos autólogos para el tratamiento de regeneración de cartílago.
Productos	Chondrokin® - Condrocitos autólogos para regeneración de cartílago.
Co.don	
Dirección	co.don AG Warthestraße 21 D-14513 Teltow. Germany Tel.: +49 (0)3328 43 46 0 Fax: +49 (0)3328 43 46 49 http://www.codon.de
Descripción	Investigación de nuevos tratamientos mediante la ingeniería de tejidos.
Productos	Chondrotransplant® - Condrocitos autólogos.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

BioTissue Technologies	
Dirección	BioTissue Technologies GmbH Engesserstraße 4b D-79108 Freiburg Tel.: +49 (0)761 76 76-100 Fax: +49 (0)761 76 76-150 E-mail: info@biotissue-tec.com http://www.biotissue-tec.com
Descripción	Manufactura y distribución de productos para la reparación de tejidos autólogos.
Productos	BioSeed®-C – Condrocitos autólogos diferenciados para tratamiento de defectos en cartílago.
Arthro Kinetics	
Dirección	Arthro Kinetics Life Science Center Esslingen, Schelztorstraße 54-56, 73728 Esslingen Tel.: +49 (0)711 – 305 110 70 Fax: +49 (0)711 – 305 110 80 E-mail: info@arthro-kinetics.com http://www.arthro-kinetics.com/
Descripción	Desarrollo de productos en el área de la regeneración biológica de cartílago.
Productos	CaReS® - Condrocitos diferenciados autólogos.
Educell	
Dirección	Educell, d.o.o. Letališka cesta 33 SI-1000 Ljubljana Slovenia Tel.: +386 (0)1 547 18 42 E-mail: educell@educell.si http://www.educell.si/en/index.html
Descripción	Terapia celular e ingeniería de tejidos.
Productos	ChondroArt – Condrocitos autólogos para regeneración de cartílago.

EMPRESAS RELACIONADAS CON TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)

Isto Technologies Inc.	
Dirección	ISTO Technologies, Inc. 1155 Olivette Executive Parkway Suite 200 St. Louis, Missouri 63132 314-995-6049 http://www.istotech.com/index.html
Descripción	Desarrollo de diferentes productos para terapia medular, medicina deportiva y traumatología.
Tecnología	Plataforma tecnológica celular.
Productos	NuQu™ - Células heterólogas de cartílago articular para tratamiento de la degeneración de lesiones medulares.

Tabla 17. Empresas relacionadas con Terapia Celular y Medicina Regenerativa.

Fuentes: Perrin, N. (2005). The Global Commercialisation of UK Stem Cell Research. UK Trade&Investment; www.clinicaltrials.gov y elaboración propia.

Anexo V. Principales patentes y solicitudes de patente¹⁴⁹ en Terapia Celular y Medicina Regenerativa

Nº Patente	Título	Solicitante	Fecha de publicación
US5405772	Medium for long-term proliferation and development of cells.	Amgen	11-04-1995
US5166065	<i>In vitro</i> propagation of embryonic stem cells.	Amrad (Zenyth Corporation)	24-11-1992
US5192553	Isolation and preservation of fetal and neonatal hematopoietic stem and progenitor cells of the blood and methods of therapeutic use.	Biocyte Corporation	09-03-1993
US5523226	Transgenic swine compositions and methods.	Biotechnology R&D Corp. and University of Illinois	04-06-1996
US5589376	Mammalian neural crest stem cells.	California Institute of Technology	31-12-1996
US5672499	Immortalized neural crest stem cells and methods of making.	California Institute of Technology	30-09-1997
US5226914	Method for treating connective tissue disorders.	Arnold Caplan y otros (Osiris Therapeutics)	13-07-1993
US5197985	Method for enhancing the implantation and differentiation of marrow-derived mesenchymal cells.	Arnold Caplan y otros (Osiris Therapeutics)	30-03-1993
US5591625	Transduced mesenchymal stem cells Case.	Western Reserve University	07-01-1997
WO9308268	Methods for selectively expanding stem cells.	Cellpro (Baxter)	29-04-1993
US5635387	Methods and device for culturing human hematopoietic cells and their precursors.	Cellpro (Baxter)	03-06-1997
US5753506	Isolation, propagation and directed differentiation of stem cells from embryonic and adult central nervous system of mammals.	CNS Stem Cell Technology	19-05-1998
US5108753	Osteogenic devices.	Creative BioMolecules (Curis)	28-04-1992
US5968829	Human CNS neural stem cells Cytotherapeutics (StemCell).	Creative BioMolecules (Curis)	19-10-1999
US6458589	Hepatocyte lineage cells derived from pluripotent stem cells.	Geron Corporation	01-10-2002
US6576464	Methods for providing differentiated stem cells Geron Corporation.	Geron Corporation	10-06-2003
US6642048	Conditioned media for propagating human pluripotent stem cells.	Geron Corporation	04-11-2003

¹⁴⁹ Las entradas de la forma WO9308268 corresponden al número de publicación de solicitudes de patente presentadas en las diferentes oficinas de patentes a nivel mundial.

**PRINCIPALES PATENTES Y SOLICITUDES DE PATENTE
EN TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Nº Patente	Título	Solicitante	Fecha de publicación
US6800480	Methods and materials for the growth of primate-derived primordial stem cells in feeder-free culture.	Geron Corporation	05-10-2004
US5199942	Method for improving autologous transplantation.	Immunex (Amgen)	06-04-1993
US6090622	Human embryonic pluripotent germ cells.	Johns Hopkins University	18-07-2000
US6245566	Human embryonic germ cell line and methods of use.	Johns Hopkins University	12-06-2001
US6562619	Differentiation of human embryonic germ cells.	Johns Hopkins University	13-05-2006
US5914268	Embryonic cell populations and methods to isolate such populations.	National Jewish Center for Immunology & Respiratory Medicine	22-06-1999
WO9409119	Remyelination using neural stem cells.	Neurospheres (Novartis)	28-04-1994
WO9410292	Biological factors and neural stem cells.	Neurospheres (Novartis)	11-05-1994
US5750376	<i>In vitro</i> growth and proliferation of genetically modified multipotent neural stem cells and their progeny.	Neurospheres (Novartis)	12-05-1998
US5851832	<i>In vitro</i> growth and proliferation of multipotent neural stem cells and their progeny.	Neurospheres (Novartis)	12-12-1998
US5612211	Stimulation, production and culturing of hematopoietic progenitor cells by fibroblast growth factors.	New York University and Sloan-Kettering Institute	18-03-1997
US5486359	Human mesenchymal stem cells.	Osiris Therapeutics	23-01-1996
US5639618	Method of isolating a lineage-specific stem cell <i>in vitro</i> .	Plurion	17-06-1997
WO9707668	Unactivated oocytes as cytoplasm recipients for nuclear transfer.	Roslin Institute	06-03-1997
US6147276	Quiescent cell populations for nuclear transfer in the production of non-human mammals and non-human mammalian embryos.	Roslin Institute (Geron Corporation)	1411-2000
US5411883	Proliferated neuron progenitor cell product and process.	Somatix Therapy Corporation	02-05-1995
US6680198	Engraftable human neural stem cells.	The Children's Medical Center Corporation	20-01-2004

**PRINCIPALES PATENTES Y SOLICITUDES DE PATENTE
EN TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA (continuación)**

Nº Patente	Título	Solicitante	Fecha de publicación
WO9510599	Embryonic stem cell-like cells.	University of Melbourne	20-04-1995
WO9211355	Method for culturing and transforming human stem cell-containing compositions.	University of Michigan	09-07-1992
US5399493	Methods and compositions for the optimization of human hematopoietic progenitor cell cultures.	University of Michigan	21-03-1995
US5437994	Method for the <i>ex vivo</i> replication of stem cells, for the optimization of hematopoietic progenitor cell cultures, and for increasing the metabolism, GM-CSF secretion and/or IL-6 secretion of human stromal cells.	University of Michigan	01-08-1995
US5646043	Methods for the <i>ex vivo</i> replication of human stem cells and/or expansion of human progenitor cells.	University of Michigan	08-07-1997
US5670351	Methods and compositions for the <i>ex vivo</i> replication of human hematopoietic stem cells.	University of Michigan	23-09-1997
US6638763	Isolated mammalian neural stem cells.	University of Tennessee Research Foundation	28-10-2003
US5464764	Positive-negative selection methods and vectors.	University of Utah Research Foundation	07-11-1995
US7037720	Neuroepithelial stem cells and glial-restricted intermediate precursors.	University of Utah Research Foundation	02-05-2006
US5453357	Pluripotential embryonic stem cells and methods of making same.	Vanderbilt University	26-09-1995
US5670372	Pluripotential embryonic stem cells and methods of making same.	Vanderbilt University	23-09-1997
US5690926	Pluripotential embryonic cells and methods of making same.	Vanderbilt University	25-11-1197
WO9301275	Novel growth factor responsive progenitor cells which can be proliferated <i>in vitro</i> .	Samuel Weiss and Brent Reynolds (Novartis or Stem Cell Therapeutics)	21-06-1993
US5087570	Homogeneous mammalian hematopoietic stem cell composition.	Irving Weissman and others (Novartis or StemCells)	11-02-1193
US5843780	Primate embryonic stem cells.	Wisconsin Alumni Research Foundation	01-12-1998
US6200806	Primate embryonic stem cells.	Wisconsin Alumni Research Foundation	13-03-2001

Tabla 18. Principales patentes y solicitudes de patente en Terapia Celular y Medicina Regenerativa.

Fuente: Bergman, K. & Graff, G.D. (2007). The global stem cell patent landscape: implications for efficient technology transfer and commercial development. *Nature*, 25:419-424.

Anexo VI. Legislaciones de países europeos sobre investigación con células troncales embrionarias

Países con modelos restrictivos	
Islandia	<ul style="list-style-type: none"> Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly": Decreto sobre Fertilización artificial No. 55/1996 (29 de mayo de 1996).
Eslovenia	<ul style="list-style-type: none"> Legislación posterior a 1998 "post-Dolly": Ley sobre Reproducción Asistida (2001).
Alemania	<ul style="list-style-type: none"> Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly": Ley de Protección a embriones (1990). Enmiendas a la legislación: Decreto para asegurar la protección de embriones en relación con la importación y uso de células troncales embrionarias humanas (Decreto sobre Células Troncales) (28 de junio de 2002).
Irlanda	<ul style="list-style-type: none"> Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly": Constitución Irlandesa (1937, enmendada en 1983).
Austria	<ul style="list-style-type: none"> Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly": Ley Federal de 1992 (No. 275) que regula la procreación humana asistida médicamente y que enmienda el Código Civil General, la Ley sobre Matrimonios y las Reglas sobre Jurisdicción (4 de junio de 1992).
Italia	<ul style="list-style-type: none"> Legislación posterior a 1998 "post-Dolly": Ley No. 40 sobre Procreación asistida médicamente (19 de febrero de 2004).
Noruega	<ul style="list-style-type: none"> Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly": Ley No. 79 que enmienda a la Ley No. 56 del 5 de agosto de 1994 sobre el Uso Médico de la Biotecnología (13 de diciembre de 2002). Legislación posterior a 1998 "post-Dolly": Ley No. 100 sobre el uso de la Biotecnología aplicada a la Medicina (la Ley de Biotecnología) (5 de diciembre de 2003).
Polonia	<ul style="list-style-type: none"> Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly": Ley sobre Planificación Familiar, Protección de los Fetus humanos y de las Condiciones bajo las que el término del embarazo es posible (enero de 1993).
Lituania	<ul style="list-style-type: none"> Legislación posterior a 1998 "post-Dolly": Ley sobre Ética de las Investigaciones Biomédicas No. VIII-1679 (11 de mayo de 2000).
Dinamarca	<ul style="list-style-type: none"> Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly": Decreto No. 460 En Procreación Asistida Médicamente junto con Tratamiento, Diagnóstico e Investigación (10 de junio de 1997). Enmiendas a la legislación: Enmienda par. 25 Decreto No. 460 en Procreación Médica Asistida (mayo de 2003, en pie a partir del 1 de septiembre de 2003).
Países con modelos intermedios	
Letonia	<ul style="list-style-type: none"> Legislación posterior a 1998 "post-Dolly": Ley sobre Salud Reproductiva y Sexual (julio de 2002).
Estonia	<ul style="list-style-type: none"> Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly": Decreto sobre Protección de Embriones y Fertilización Asistida (1997). Enmiendas a la legislación: Código Penal, dictado el 6 de junio de 2001 (texto consolidado en enero de 2004).

**LEGISLACIONES DE PAÍSES EUROPEOS SOBRE INVESTIGACIÓN
CON CÉLULAS TRONCALES EMBRIONARIAS** (continuación)

Países con modelos intermedios	
Finlandia	<ul style="list-style-type: none"> • Legislación posterior a 1998 "post-Dolly": Decreto sobre Investigación Médica No. 488/1999 (1999).
Francia	<ul style="list-style-type: none"> • Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly": Ley de Bioética (1996). • Enmiendas a la legislación: Ley de Bioética No. 2004-2008.
Grecia	<ul style="list-style-type: none"> • Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly": Decreto No. 1998:711 sobre Fertilización <i>in vitro</i>. • Legislación posterior a 1998 "post-Dolly": Ley 3089/2002 sobre Reproducción Humana Asistida Médicamente.
Hungría	<ul style="list-style-type: none"> • Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly": Ley No. 154 del 15 de diciembre de 1997 sobre Salud Pública (23 de diciembre de 1997). • Enmiendas a la legislación: Decreto sobre fertilización <i>in vitro</i>, 1988: 711, 2 de mayo de 2002 (en vigencia a partir del 1 de enero de 2003).
Suiza	<ul style="list-style-type: none"> • Legislación posterior a 1998 "post-Dolly": Orden Federal de 1998 revisada por la Constitución Federal (1998). • Enmiendas a la legislación: Decreto Federal sobre Investigación con embriones sobrantes y células Troncales Embrionarias (aprobada por referéndum en noviembre de 2004).
Países Bajos	<ul style="list-style-type: none"> • Enmiendas a la legislación: Decreto sobre Embriones (1 de septiembre de 2002).
Bulgaria Chipre Portugal Turquia Ucrania Georgia Moldova Rumania Eslovaquia	<ul style="list-style-type: none"> • Legislación posterior a 1998 "post-Dolly": Protocolo adicional a la "Convención de Biomedicina" sobre la Prohibición de clonar seres humanos (1998)
Países con modelos liberales	
Bélgica	<ul style="list-style-type: none"> • Enmiendas a la legislación: Ley sobre Investigación con embriones humanos <i>in vitro</i> (abril de 2003).
Reino Unido	<ul style="list-style-type: none"> • Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly": Decreto sobre Fertilización Humana y Embriones (1990). • Enmiendas a la legislación: Decreto sobre Clonación reproductiva (4 de diciembre de 2001).
Suecia	<ul style="list-style-type: none"> • Legislación anterior a 1997 "pre-Dolly": Decreto 1991: 115 sobre Medidas para Propuestas de Investigación y Tratamientos que conlleven la Fertilización de óvulos humanos (1991). • Enmiendas a la legislación: Decreto 1191: 115 sobre Medidas para Propuestas de Investigación y Tratamientos que conlleven la Fertilización de óvulos humanos (2004).
España	<p>Ley 14/2007, de 3 de julio, Ley de Investigación Biomédica. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida.</p>

Tabla 19. Legislaciones nacionales de países europeos relacionadas con la investigación con células troncales embrionarias.
Fuente: adaptado de Stem Cell Patents: European patent law and ethics report. 2006.

Anexo VII. Políticas Nacionales de Estados Europeos sobre investigación con Células Troncales

	Países que permiten por ley la investigación con embriones	Países que permiten por directrices la investigación con embriones
Países que no poseen una legislación específica sobre investigación con células troncales embrionarias humanas	Islandia Letonia Lituania	Ninguno
Permitida la obtención de células troncales embrionarias procedentes de embriones sobrantes de tratamientos de fecundación <i>in vitro</i>	Dinamarca Estonia Finlandia Francia Grecia Hungría España Eslovenia Suiza Países Bajos	Portugal
Permitida la creación de embriones humanos para su uso en investigación	Bélgica Suecia Reino Unido	
Prohibida la obtención de células troncales embrionarias humanas de embriones sobrantes pero permitida la importación y uso de líneas celulares de células troncales embrionarias humanas	Alemania	Italia
Prohibida por ley o por la Ratificación de la Convención de 1997 del Consejo de Europa sobre Derechos Humanos y Biomedicina en cuanto a la creación de embriones humanos para su uso en investigación y para la obtención de células troncales	Chipre Irlanda Georgia Eslovaquia	

Tabla 20. Políticas Nacionales de Estados Europeos sobre investigación con Células Troncales.
Fuente: Stem Cell Patents: European patent law and ethics report. 2006

Anexo VIII. Fichas técnicas correspondientes a grupos de investigación del área de Terapia Celular y Medicina Regenerativa

A continuación se muestran una serie de fichas técnicas cuya labor investigadora se centra en Terapia Celular y Medicina Regenerativa.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 1		GRUPO DE INVESTIGACIÓN 2	
Nombre de la Institución: Universidad de Valladolid Investigador: Dr. Angel Gato Casado		Nombre de la Institución: IOBA, Universidad de Valladolid Investigador: Dra. Margarita Calonge	
Perfil del grupo de investigación			
Personal: <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 1 Becario. • 3 Técnicos. • 1 Juan de la Cierva. • 5 Profesores de Universidad. 	Áreas de experiencia: <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales de origen embrionario. • Células troncales adultas. 	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • 6 Doctores. • 8 Becarios. • 3 Técnicos. • 1 FP II. 	Formación: <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Medicina. • Bioquímica.
Proyectos en Terapia Celular y Medicina Regenerativa			
<ul style="list-style-type: none"> • Influencia del fluido cerebroespinal (CSF) embrionario sobre el comportamiento de los precursores neuroepiteliales en el desarrollo temprano del cerebro. • Activación de la neurogénesis en cerebro adulto por el CSF embrionario. 	<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de limbo (nicho de células madre epiteliales de la córnea) expandido <i>in vitro</i>. • Trasplante de células madre retinianas. 		
Técnicas disponibles por el grupo de investigación		Técnicas disponibles por el grupo de investigación	
<ul style="list-style-type: none"> • Obtención de células troncales de origen embrionario: cultivos organotípicos de neuroepitelio. • Aislamiento de células troncales adultas: cultivo de secciones de cerebro adulto. • Identificación de factores activadores de neurogénesis en CSF embrionario. 	<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales embrionarias. • Células troncales adultas: sistema nervioso central. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: sistema nervioso. • Diferenciación controlada de células troncales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células troncales adultas: marcadores; anticuerpos unidos a esferas magnéticas; FACS. • Técnicas de Biología Molecular. 	<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: células mesenquimales, piel, ojo. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: ojo. • Obtención de medios de cultivo estándares. • Diferenciación controlada de células troncales. • Creación de nichos de células madre similares a los naturales a nivel ocular.
Áreas de interés		Áreas de interés	
<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales embrionarias. • Células troncales adultas: sistema nervioso central. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: sistema nervioso. • Diferenciación controlada de células troncales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: células mesenquimales, piel, ojo. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: ojo. • Obtención de medios de cultivo estándares. • Diferenciación controlada de células troncales. • Creación de nichos de células madre similares a los naturales a nivel ocular. 		
Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de Terapia Celular y Medicina Regenerativa			
<p><i>Aplicaciones de la investigación del grupo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • La aplicabilidad de nuestros estudios está relacionada con la potenciación de la capacidad autorregenerativa neuronal en el cerebro de mamíferos adultos. 	<p><i>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la diabetes. • Tratamiento de la isquemia cardíaca. • Tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. 	<p><i>Aplicaciones de la investigación del grupo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Restauración de la visión perdida por causa corneal sin rechazos inmunes, pues todo el trasplante y medios serán autólogos. Se evitarán los fracasos de los trasplantes. 	

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 3 Nombre de la Institución: Universidad de León Investigador: Dra. María del Carmen Marín Vieira</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 4 Nombre de la Institución: Instituto de Biomedicina, Universidad de León Investigador: Dr. Javier González Gallego</p>		
<p>Perfil del grupo de investigación</p>			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Doctor. • 1 Becario. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Química. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales de origen embrionario. • Células troncales adultas • mESC en cultivo y neuroesferas de embrión y ratón adulto. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 6 Becarios. • 1 Técnico.
<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología. • Veterinaria. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas. 		
<p>Proyectos en Terapia Celular y Medicina Regenerativa</p>			
<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de la función de los miembros de la familia de p53 en el mantenimiento de la estabilidad genómica y el proceso de diferenciación de las células madre embrionarias murina. • Desarrollo y validación de nuevos sistemas de ensayo para la identificación de candidatos a fármacos en una colección de productos naturales. Subproyecto: desarrollo de sistema de cribado de reguladores de Oct-4. 	<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de células madre humanas de cordón umbilical en el tratamiento de las enfermedades hepáticas crónicas. Efectos sobre la funcionalidad hepática y su repercusión en mecanismos patogénicos tales como el estrés oxidativo y nitrosativo, la capacidad antioxidante celular y la evolución de los procesos apoptóticos. Federación de Cajas de Ahorro de Castilla y León. 2006-2008. • Trasplante de células madre como terapia de la enfermedad hepática crónica. Proyecto de Excelencia de la Junta de Andalucía. 2006-2009. 		
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>	<p>Áreas de interés</p>	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>	<p>Áreas de interés</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células troncales adultas: neuroesferas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales embrionarias murinas. • Células troncales adultas: hematopoyéticas, neuronales. • Aplicaciones terapéuticas sistema nervioso. • Diferenciación controlada de células troncales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células troncales adultas: Gradiente Ficolll en sangre de cordón umbilical. 	<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: hematopoyéticas, hepatocitos, células estrelladas hepáticas. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: hígado. • Diferenciación controlada de células troncales.
<p>Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de Terapia Celular y Medicina Regenerativa</p>			
<p><i>Aplicaciones de la investigación del grupo:</i></p> <p>Desarrollo y estudio de modelos de diferenciación celular <i>in vitro</i>. Nuestro trabajo afronta de lleno la regulación de los mecanismos de diferenciación neuronal, el problema de los cambios en la estabilidad genética de las células ES como responsables de la generación de un tumor y estudio, en este contexto, la función que desempeñan los miembros de la familia de p53. Nuestras investigaciones nos permitirían identificar posibles dianas de modificación <i>in vitro</i> de las células ES, previa a su aplicación en trasplantes en la clínica, para evitar la formación de tumores en el paciente. Además, las líneas celulares generadas podrían ser una herramienta muy útil para la búsqueda de nuevos fármacos.</p>	<p><i>Aplicaciones de la investigación del grupo:</i></p> <p>La finalidad última de nuestro trabajo investigador en el campo de la Terapia Celular y la Medicina Regenerativa es desarrollar una utilidad terapéutica del uso de células madre adultas procedentes de cordón umbilical humano, diferenciándolas tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> en hepatocitos, en enfermedades que cursen fundamentalmente con una alteración crónica de la función hepática.</p> <p><i>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regeneración nerviosa. • Regeneración cardiovascular. • Terapia en enfermedades con base endocrina. 		

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 5</p> <p>Nombre de la Institución: Hospital Universitario Reina Sofía Investigador: Dr. Juan Rafael Muñoz Castañeda</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 6</p> <p>Nombre de la Institución: Universidad de Málaga. Dpto. de Biología Celular, Genética y Fisiología, Laboratorio de Fisiología Investigador: Dr. Pedro Fernández-Llebrez del Rey</p>		
<p>Perfil del grupo de investigación</p>			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Doctor. • 3 Becarios. • 1 Técnico. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología. • Bioquímica. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 Doctores.
<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Medicina. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas. 		
<p>Proyectos en Terapia Celular y Medicina Regenerativa</p>			
<ul style="list-style-type: none"> • Diferenciación de hepatocitos a partir de dos tipos de células pluripotentes de médula ósea. Aplicación para la regeneración celular en dos modelos experimentales de lesión hepática. • Efectos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> de cardiotrofina-1 sobre el daño hepático inducido por d-galactosamina en cerdos esteatóticos. • Células madre hematopoyéticas en un estudio clínico de pacientes sometidos a resección hepática. Investigador principal: Jordi Muntané Relat. • Estudio de la viabilidad de las células hematopoyéticas humanas para la regeneración hepática en el fallo hepático fulminante. Investigador/a principal: Manuel de la Mata García. • Diferenciación a hepatocitos a partir de células madre embrionarias humanas útiles para el trasplante hepático en una lesión hepatocelular aguda experimental. Investigador/a principal: Manuel de la Mata García. 	<ul style="list-style-type: none"> • Control de la neurogénesis en ventrículo lateral y tercer ventrículo de roedores adultos BFU 2006 11754. 		
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>	<p>Áreas de interés</p>	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>	<p>Áreas de interés</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células troncales adultas: neuroesferas; anticuerpos unidos a esferas magnéticas; FACS; Adherencia a sustratos específicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: hematopoyéticas, mesenquimales, hepatocitos. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: regeneración hepática. • Diferenciación controlada de células troncales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Técnicas orientadas a identificación de células tronco de adultos y de los factores que controlan su actividad en el SNC. 	<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: sistema nervioso.
<p>Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de Terapia Celular y Medicina Regenerativa</p>			
<p>Aplicaciones de la investigación del grupo: Obtención de nuevas dianas para el aislamiento de distintos tipos de células madre así como definir el proteoma característico de cada tipo de célula madre adulta de médula ósea humana; crear una fuente de hepatocitos funcionales útiles en el mantenimiento del paciente en espera de trasplante hepático o con un elevado porcentaje de resección hepática. De los estudios derivados con moléculas hepatoprotectoras con alta capacidad de regeneración hepática (Cardiotrofina-1, oleiletanolamina) se pretende observar si el tratamiento de hígados subóptimos por esteatosis con estas moléculas puede mejorar las condiciones del hígado y hacerlo viable para trasplante.</p>	<p>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regeneración cardíaca tras infarto. • Células productoras de dopamina. • Regeneración hepática. 	<p>Aplicaciones de la investigación del grupo: Control de la actividad proliferativa de células tronco del SNC de adultos.</p>	<p>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células tronco adultas, expansión y trasplante. • Desdiferenciación o transdiferenciación de células troncales en tejidos relacionados. • Estimulación <i>in situ</i> de células tronco adultas mediante factores de crecimiento.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 7		GRUPO DE INVESTIGACIÓN 8	
Nombre de la Institución: Universidad de Granada. Dpto. de Histología Investigador: Dr. Antonio Campos Muñoz		Nombre de la Institución: Universidad de Jaén Investigador: Dra. Amelia Aránega Jiménez	
Perfil del grupo de investigación			
Personal: <ul style="list-style-type: none"> • 10 Doctores. • 2 Becarios. • 1 Técnico. • 1 MIR. 	Áreas de experiencia: <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas. 	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 3 Becarios. 	Áreas de experiencia: <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales de origen embrionario. • Células troncales adultas.
Formación: <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología. • Odontología. 		Formación: <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Medicina. • Bioquímica. 	
Proyectos en Terapia celular y Medicina Regenerativa			
<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de constructos corneales organotípicos mediante ingeniería tisular. Estudio de viabilidad. FIS PI041983. • Fabricación de sustitutos de mucosa oral humana por ingeniería tisular. Evaluación de la viabilidad celular y tisular. FIS PI041306. • Aislamiento y cultivo de células madre humanas para la generación de sustitutos tisulares mediante ingeniería tisular. Evaluación de la viabilidad y criopreservación en bancos de tejidos. CM0011/2005 Junta de Andalucía. • Identificaciones de patrones (gold standard) de viabilidad y estabilidad de células endoteliales diferenciadas y endoteliales derivadas de células madre mesenquimales para su aplicación en bioterapia e ingeniería tisular. FIS PI0619035. • Elaboración de órganos y tejidos artificiales para su aplicación terapéutica. P06-CTS-02191 Proyecto de Excelencia de la Junta de Andalucía. 		<ul style="list-style-type: none"> • Contribución del factor de transcripción Ptx2 en procesos moleculares de diferenciación tejido-específica durante la cardiogénesis. BFU2005-07727/BFI. • Heart Repair. VI Programa Marco de la Unión Europea. • Ptx2c in skeletal myogenic differentiation. 	
Técnicas disponibles por el grupo de investigación		Áreas de interés	
<ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células troncales adultas: cultivo en medios selectivos. • Control de calidad de los tejidos generados: microanálisis por energía dispersiva de rayos X, microscopía electrónica, microarray, inmunohistoquímica, estudios histológicos. 		<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: células hematopoyéticas, células satélite del músculo esquelético. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: regeneración muscular; sistema cardíaco. • Obtención de medios de cultivo estándares. • Diferenciación controlada de células troncales. 	
Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de Terapia Celular y Medicina Regenerativa			
Aplicaciones de la investigación del grupo: Los resultados obtenidos hasta la fecha en nuestro laboratorio nos han permitido obtener modelos útiles de córnea y de mucosa oral artificiales mediante ingeniería tisular. Hasta el momento, los análisis llevados a cabo sobre los tejidos contruidos en laboratorio sugieren que estos presentan una estructura microscópica similar a los tejidos originales. Los análisis genéticos y epigenéticos, además, revelan una adecuada funcionalidad de los mismos a nivel molecular. Todo ello sugiere que los tejidos generados en laboratorio podrían ser útiles como sustitutos de la córnea y de la mucosa oral en pacientes necesitados de estos.		Aplicaciones de la investigación del grupo: Nuestro grupo de investigación está interesado en el análisis del papel que juegan algunos factores de transcripción en los procesos de diferenciación (<i>in vitro</i>) de células madre embrionarias hacia células cardíacas. El análisis en profundidad de los procesos de diferenciación de células madre embrionarias es necesario para conocer con exactitud qué tipo celular y/o tipos celulares son los de interés en medicina regenerativa. Así mismo, en nuestro laboratorio se llevan a cabo líneas de investigación encaminadas a incrementar el potencial regenerativo de las células satélite de músculo esquelético.	
Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo: <ul style="list-style-type: none"> • Generación de tejidos artificiales mediante ingeniería tisular: córnea, piel, mucosa oral, uretra. • Terapia celular: regeneración cardíaca, neuronal, pancreática. • Generación de sistemas biológicos para ensayo de nuevos fármacos sin necesidad de utilizar animales de laboratorio. 		Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo: <ul style="list-style-type: none"> • Regeneración cardíaca. • Regeneración músculo esquelético. • Posible papel en la generación de diversos tumores. 	

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 9		GRUPO DE INVESTIGACIÓN 10	
Nombre de la Institución: Universidad de Málaga Investigador: Dr. José Becerra Ratia		Nombre de la Institución: Fundación IMABIS Investigador: Dr. Manuel Macías González	
Perfil del grupo de investigación			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 Becarios. • 9 Doctores. • 1 Técnico. • FEA. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas. • Proteínas recombinantes. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Becarios. • 1 Doctor. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas.
<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología. • Veterinaria. 		<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Química. 	
Proyectos		Proyectos	
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia celular aplicada a la regeneración esquelética en modelos animales (FIS P1061855). • Desarrollo de las condiciones de cultivo, proliferación y diferenciación de progenitores mesenquimales de médula ósea para terapias regenerativas esqueléticas. • Diseño de compuestos osteogénicos. (BIO2006-03599) • Desarrollo de estrategias para la regeneración esquelética a partir de células madre mesenquimales. Consejería de Salud (Junta de Andalucía). TCRM 0012/2006. • Procesamiento de imágenes para aplicaciones biomédicas sobre arquitecturas gráficas. Junta de Andalucía (Proyectos de Excelencia de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa. TIC-02109) • Proyecto INTELIMPLANT: Programa Cedit (CDTI). 2007. 	<p>Patentes 2000-2007</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factor de crecimiento fibroblástico básico con un dominio de unión específico al colágeno. N. de solicitud: P200002811. PCT ESO1/00449 • Composición para la reparación ósea y cartilaginosa de solicitud: P200401227 (BOPT. 16.12.2006) PCT/ES2005/000287. 	<ul style="list-style-type: none"> • Papel de los PPARs en la proliferación y diferenciación celular: modelos de células madre embrionarias y adultas para analizar su potencial en terapias regenerativas. Ref. TCMR 0020/2006. 	
Técnicas disponibles por el grupo de investigación		Técnicas disponibles por el grupo de investigación	
<ul style="list-style-type: none"> • Obtención de células troncales de origen embrionario. • Aislamiento de células troncales adultas: marcadores, FACS, implantes <i>in vivo</i>. • Producción y purificación de proteínas recombinantes en procariotas y eucariotas. 	<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: células mesenquimales, aplicaciones terapéuticas de células troncales traumáticos. • Obtención de medios de cultivo estándares. • Diferenciación controlada de células troncales específicos. • Biomateriales para ingeniería tisular de tejidos esqueléticos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células troncales adultas: marcadores y FACS. 	<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: tejido adiposo. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: obesidad. • Obtención de medios de cultivo estándares. • Diferenciación controlada de células troncales.
Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de Terapia Celular y Medicina Regenerativa			
<p>Aplicaciones de la investigación del grupo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia celular e ingeniería tisular para regeneración esquelética (hueso y cartilago). • Reparación de fracturas que no unen. Fijación biológica de prótesis articulares. Artrodesis (fusiones) espinales. • Reposición masiva de hueso. • Reparación de cartilagos articulares. • Regeneración de tendones y ligamentos. • Osteoporosis. • Patologías esqueléticas congénitas (osteogénesis imperfecta). 	<p>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regeneración cutánea. • Regeneración ósea. • Regeneración de miocardio. 	<p>Aplicaciones de la investigación del grupo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caracterización celular de las células madre de adipocitos en dos fenotipos diferentes tal como delgado versus obeso. 	<p>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caracterizar fenotipos de diferentes patologías. • Estudio de los mecanismos moleculares en terapia celular. • Regeneración de tejidos.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 11 Nombre de la Institución: Universidad Miguel Hernández Investigador: Dr. Juan Antonio Reig Maciá	GRUPO DE INVESTIGACIÓN 12 Nombre de la Institución: Universidad de Valladolid Investigador: Dra. Ana Sánchez
Perfil del grupo de investigación	
Personal: <ul style="list-style-type: none"> • 4 Becarios. • 2 Doctores. • 1 Técnico. 	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • 2 Becarios. • 2 Doctores. • 3 Técnicos . • 1 FP II.
Formación: <ul style="list-style-type: none"> • Bioquímica. 	Formación: <ul style="list-style-type: none"> • Medicina.
Áreas de experiencia: <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales de origen embrionario. • Células troncales adultas. 	Áreas de experiencia: <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales de origen embrionario. • Células troncales adultas.
Proyectos	
<ul style="list-style-type: none"> • Diferenciación osteocondral y plasticidad de células mesenquimales humanas aisladas de lipoaspirados. • Diferenciación dirigida de células embrionarias de ratón hacia precursores endodérmicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Regeneración cardíaca. • Cicatrización úlceras venosas. • Reparación corneal.
Técnicas disponibles por el grupo de investigación	
<ul style="list-style-type: none"> • Obtención de células troncales de origen embrionario: líneas de ratón. • Aislamiento de células troncales adultas: marcadores y centrifugación. • Citometría de flujo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células troncales adultas: anticuerpos unidos a esferas magnéticas.
Áreas de interés	
<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales embrionarias de ratón. • Células troncales adultas: mesenquimales. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: traumatismos, diabetes y degeneración articular. • Diferenciación controlada de células troncales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: células hematopoyéticas, mesenquimales, piel. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: sistema cardíaco, heridas. • Obtención de medios de cultivo estándares. • Diferenciación controlada de células troncales.
Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de Terapia Celular y Medicina Regenerativa	
Aplicaciones de la investigación del grupo: <ul style="list-style-type: none"> • Extracción y purificación de células precursoras mesenquimales procedentes de lipoaspirados • Diferenciación de células mesenquimales hacia tejidos conectivos : hueso y cartilago • Diferenciación de células mesenquimales hacia precursores hepáticos. 	Aplicaciones de la investigación del grupo: <ul style="list-style-type: none"> • Cardiorreparación. • Lesiones corneales. • Úlceras venosas.
Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo: <ul style="list-style-type: none"> • Utilización de células mesenquimales en la generación de hueso y cartilago • Utilización de células madre como modelo experimental de patologías. 	Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo: <ul style="list-style-type: none"> • Cardíaca. • Cutánea. • Ósea.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 13		GRUPO DE INVESTIGACIÓN 14	
Nombre de la Institución: Instituto de Neurociencias CSIC-UMH Investigador: Dr. Salvador Martínez		Nombre de la Institución: Grupo de Neurobiología del Desarrollo-GNDe (Hospital Nacional de Parapléjicos) Investigador: Dr. Fernando de Castro Soubriet	
Perfil del grupo de investigación			
Personal: <ul style="list-style-type: none"> • 10 Becarios. • 10 Doctores. • 4 Técnicos. • 1 Otros. 		Personal: <ul style="list-style-type: none"> • 3 Becarios. • 4 Doctores. • 1 Técnico. • 1 FP II. 	
Áreas de experiencia: <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales de origen embrionario. • Células troncales adultas. 		Áreas de experiencia: <ul style="list-style-type: none"> • Precursores de oligodendrocitos (embrionarios y adultos). 	
Formación: <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología. • Veterinaria. • Bioquímica. 		Formación: <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología. • Bioquímica. 	
Proyectos			
<ul style="list-style-type: none"> • Grant of Ela Fondation de Recherche: Analyze myelinating or remyelinating potentiality of adult bone marrow and umbilical cord stem cells in different models of leucodystrophy • Red de Terapia Celular. Instituto de Salud Carlos III. • Cátedra para el estudio de la esclerosis lateral amiotrófica. Fundación Diógenes y Ayuntamiento de Elx. • La Marato TV3: "Implication of Dyrk1A, a candidate gene for Down syndrome, in Alzheimer's type pathology and characterization of the neurophological and cognitive effects of cytotoxic protofibrils from peptides derived of natural amyloid proteins in Dyrk1A mouse models". 		<ul style="list-style-type: none"> • Reparación de lesiones desmielinizantes con precursores oligodendrogiales y moduladores de su proliferación, migración y diferenciación. SAF 2007-65845. • Reparación de lesiones desmielinizantes con precursores oligodendrogiales y moduladores de su proliferación, migración y diferenciación. SAF2006-28387-E. • Modulación de la proliferación, migración y diferenciación de precursores neurales para neuro-reparación. • Combinación de precursores oligodendrogiales y mesenquimales para terapia celular en enfermedades desmielinizantes. • Microencapsulación y terapia celular para la reparación neural. • Progenitores neurales multipotentes como herramienta terapéutica en procesos desmielinizantes. 	
Áreas de interés <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales embrionarias de ratón. • Células troncales adultas: células hematopoyéticas, mesenquimales y ligamento peridontal. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: sistema nervioso. • Obtención de medios de cultivo estándares. • Diferenciación controlada de células troncales. 		Áreas de interés <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: células mesenquimales. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: sistema nervioso. • Precursores de oligodendrocitos (embrionarios y adultos). 	
Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de Terapia Celular y Medicina Regenerativa			
Aplicaciones de la investigación del grupo: <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de ensayo clínico con células troncales de medula ósea con fines neuroprotectores en ELA. • Desarrollo de experimentos para regenerar motoneuronas desde células embrionarias dirigidas a diferenciarse en motoneuronas. • Estudios de potencialidad neural (oligodendrogial) de células troncales adultas de cordón umbilical. 		Aplicaciones de la investigación del grupo: <ol style="list-style-type: none"> 1. Identificación de nuevos factores involucrados en la biología de los precursores de oligodendrocitos. 2. Estudio de las variaciones de factores conocidos y a estudiar en modelos de lesión desmielinizante y en muestras de pacientes con esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes (tejido <i>postmortem</i>, suero, líquido cefalorraquídeo...). 3. Modificación genética de precursores oligodendrogiales para obtener respuestas frente a los factores estudiados en 1. 4. Estudio de terapias celulares combinadas (precursores de oligodendrocitos + células mesenquimales) en modelos animales de lesión desmielinizante. 	
Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo: <ul style="list-style-type: none"> • Neuroprotección y neurotrofismo. • Neuroregeneración para enfermedades desmielinizantes. 		Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo: <ul style="list-style-type: none"> • Patologías de la sangre. • Lesiones desmielinizantes (basadas, principalmente en los precursores de oligodendrocitos). 	

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 15</p> <p>Nombre de la Institución: Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona</p> <p>Investigador: Dr. Juan Carlos Izpisua Belmonte</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 16</p> <p>Nombre de la Institución: Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona-CSIC</p> <p>Investigador: Dra. Anna Serrano-Mollar</p>		
<p>Perfil del grupo de investigación</p>			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 7 Becarios. • 17 Doctores. • 13 Técnicos. • 6 FP II. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Ingeniería química. • Veterinaria. • Biotecnología. <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Bioquímica. • Farmacia. • Química. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales de origen embrionario. • Células troncales germinales. • Células troncales adultas. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Becarios. • 3 Doctores. • 2 Técnicos.
<p>Proyectos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Huntington: dianas moleculares involucradas en el mecanismo patogénico. IP: Dr. Gustavo Tiscornia. • Banc de líneas celulares (BLC) del Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB). IP:Dr. Izpisua. • Cellular and molecular bases and functional implications of adult hippocampal neurogenesis; implications for the pathogenesis Alzheimer's disease. IP:Dr. Izpisua. • Red de Terapia Celular (TerCel). IP: Dr. Izpisua. • Generación de nuevos modelos de ratón transgénicos para el estudio de las cascadas moleculares envueltas en el desarrollo de células Beta y exocrinas pancreáticas y células hepáticas. IP: Dr. Joaquín Rodríguez. • Bone formation during caudal fin regeneration of adult zebrafish. IP: Dr. Joaquín Rodríguez. • Mejora en la obtención de cardiomiocitos a partir de células madre embrionarias a través de la regulación de nuevos genes involucrados en la proliferación cardiaca. IP: Dr. Joaquín Rodríguez. • Bases moleculares y celulares de la regeneración cardiaca en el pez cebra. IP:Dr. Ángel Raya. • Molecular and cellular bases of heart regeneration in the zebrafish (RegenZebra). IP:Dr. Ángel Raya. • Derivación de líneas celulares madre embrionarias humanas en condiciones libres de xenobióticos y caracterización <i>in vivo</i> de su pluripotencialidad. IP: Dra. Anna Ma Veiga. • European human embryonic stem cell registry. IP: Dra. Anna Ma Veiga. • Utilización de vectores lentivirales para el marcaje de células madre neurales <i>in vivo</i>. Evaluación de su posible utilidad para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. IP: Dra. Antonella Consiglio. • Utilidad terapéutica del trasplante de células madre neuronales modificadas genéticamente en un modelo animal de leucodistrofia de células globoides. IP: Dra. Antonella Consiglio. 	<p>Proyectos</p>	<p>Proyectos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de una nueva terapia para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática basada en el trasplante de células alveolares tipo II. • Trasplante de células alveolares tipo II en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, ensayo clínico. 	<p>Proyectos</p>
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obtención de células troncales de origen embrionario: utilización de embriones crioconservados como fuente de células troncales, activación de ovocitos por transferencia nuclear somática, partenogénesis, fusión celular, reprogramación por factores definidos y reprogramación de células germinales. • Aislamiento de células troncales adultas: marcadores, anticuerpos unidos a esferas magnéticas y FACS. • Regeneración de órganos/tejidos en modelos animales. 	<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales embrionarias: derivación, pluripotencia y diferenciación. • Células troncales adultas neurales. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: sistema nervioso, cartilago, traumatismos y degeneración de cartilago. • Obtención de medios de cultivo estándares. • Diferenciación controlada de células troncales. • Reprogramación nuclear. 	<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células troncales adultas: gestión, filtrado, centrifugación y tinción específica. 	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células troncales adultas: digestión, filtrado, centrifugación y tinción específica.
<p>Aplicaciones de la investigación del grupo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En células madre embrionarias humanas: desarrollo de medios de cultivo definidos químicamente, de vectores mejorados para modificaciones genéticas, de métodos mejorados para la visualización <i>in vivo</i>, de protocolos de diferenciación dirigida, optimización de técnicas de transferencia nuclear de células somáticas y reprogramación dirigida de células somáticas. 	<p>Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de Terapia Celular y Medicina Regenerativa</p> <p><i>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia celular de la insuficiencia cardiaca. • Terapia celular de enfermedades neurodegenerativas. • Terapia coadyuvante de heridas/traumas. 	<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: células pulmonares epiteliales neumocitos Tipo II. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: en fibrosis pulmonar idiopática. 	<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: células pulmonares epiteliales neumocitos Tipo II. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: en fibrosis pulmonar idiopática.
<p>Aplicaciones de la investigación del grupo:</p> <p><i>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilización de células madre regenerativas para terapias lesionadas. • Enfermedades pulmonares. • Enfermedades neurológicas. 	<p>Aplicaciones de la investigación del grupo:</p> <p><i>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilización de células madre regenerativas para terapias lesionadas. • Enfermedades pulmonares. • Enfermedades neurológicas. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN 17		GRUPO DE INVESTIGACIÓN 18	
Nombre de la Institución: Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid Investigador: Dr. Damián García Olmo		Nombre de la Institución: Banco Andaluz de Células Madre Investigador: Dres. Pablo Menéndez Bujan / Javier García Castro	
Perfil del grupo de investigación			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Becarios. • 2 Técnicos. • 5 Doctores. • 1 FP II. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales de origen embrionario. • Células troncales adultas.
<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bioquímica. • Farmacia. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología. • Química. 	<p>Patentes 2000-2007</p> <ul style="list-style-type: none"> • García Olmo D., Fernández Miguel MG., González de la Peña MA. "Biomaterial para sutura", Nº: P200402083. España. Titulares: UAM y Cellerix SL. Extensión en USA, Europa y solicitud PCT. • Bernad Miana A., García Castro R., González de la Peña MA., Fernández Miguel MG., García Arranz M., García Olmo D. "Identificación y aislamiento de células multipotentes de tejido mesenquimal no osteocondral". Nº: P200402355. España. Titulares: UAM y Cellerix SL. Extensión en USA y solicitud PCT. • García Castro R., Fernández Miguel MG., González de la Peña MA., García Aarranz M., García Olmo D. "Use of adipose tissue-derived stromal stem cells in treating fistula". Nº: US 11/167.061. USA. Extensión: solicitud PCT. 	<p>Patentes 2000-2007</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inventores: Dr. Pablo Menéndez y J. L. Cortés. "A newly developed method combining whole-blastocyst culture and laser drilling technology for enhanced efficiency of ICM isolation and ESC establishment: new insights for derivation of hESC lines from human blastocysts". Nº: P200701625. España. Titular: Fundación Progreso y Salud • Inventores: Dr. Javier García Castro, Dr. Rene Rodriguez, Dr. Manuel Masip, Ruth Rubio. "Procedimiento de obtención de Células madre mesenquimales con capacidad pluripotente". Nº: P200702640. España. Titular: Fundación Progreso y Salud.
<p>Proyectos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uso de células troncales derivadas de la grasa como método de terapia celular dirigido a mejorar el proceso de reparación de los esfincteres anales. Estudio experimental como base para futuros ensayos clínicos en Medicina Regenerativa. • Uso de células troncales derivadas de la grasa como método de terapia celular dirigido a mejorar el proceso de reparación de las suturas traqueales. Estudio preclínico en modelo murino. • Use of Adipose Derived Stem Cells (ADSC) for Anal Incontinent Cell Therapy. • Células progenitoras mesenquimales: propiedades biológicas y aplicaciones clínicas. • Análisis cuantitativo y cualitativo de los ácidos nucleicos plasmáticos y su relación con la transformación tumoral de células madre en cultivo. Estudio prospectivo en una cohorte de pacientes con cáncer colorrectal con K-ras mutado. • Estudio de la capacidad transformante y transfectante del plasma de pacientes con cáncer colorrectal como una vía para comprobar la hipótesis de las genoméstatas y establecer nuevos factores pronósticos. 	<p>Proyectos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diferenciación específica de hESCs a línea hematopoyética via mecanismos extrínsecos e intrínsecos. • Células Madre embrionarias como modelo de enfermedad para cáncer infantil. • Desarrollo de un modelo e leucemia linfoblástica pro-B basado en el uso de células madre hematopoyéticas de cordón umbilical. • Mieloma múltiple: cáncer stem cell, estabilidad genómica y polimorfismos. • Efecto del daño muscular en la movilización a sangre periférica de células madre mesenquimales. • Etiología y patogénesis de translocaciones cromosómicas encontradas en leucemias infantiles: posible existencia de un precursor pre-hematopoyético diana de la translocación. 	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obtención de células troncales de origen embrionario: utilización de embriones crioconservados como fuente de células troncales. • Aislamiento de células troncales adultas: marcadores, anticuerpos unidos a esferas magnéticas, FACS. 	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obtención de células troncales de origen embrionario: utilización de embriones crioconservados como fuente de células troncales. • Aislamiento de células troncales adultas: marcadores, anticuerpos unidos a esferas magnéticas, FACS.
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células troncales adultas: marcadores, anticuerpos unidos a esferas magnéticas y FACS. 	<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: derivadas de la grasa. • Obtención de medios de cultivo estándares. • Diferenciación controlada de células troncales: heridas y cicatrización. 	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obtención de células troncales de origen embrionario: utilización de embriones crioconservados como fuente de células troncales. • Aislamiento de células troncales adultas: marcadores, anticuerpos unidos a esferas magnéticas, FACS. 	<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales embrionarias. • Células troncales adultas: hematopoyéticas y mesenquimales. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: EICH. • Obtención de medios de cultivo estándares. • Diferenciación controlada de células troncales. • Nuevos métodos de derivación y de optimización e hESCs.
<p>Aplicaciones de la investigación del grupo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejorar la incontinencia fecal y urinaria. • Aplicaciones de las suturas recubiertas de células madre en distintas especialidades quirúrgicas. • Tratamiento de las fistulas anales complejas. 	<p>Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de la grasa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cicatrización. • Regeneración ósea. • Regeneración corneal. 	<p>Aplicaciones de la investigación del grupo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desarrollos de modelos de enfermedad para cáncer infantil, ampliar el conocimiento sobre los factores extrínsecos y factores de transcripción que regulan el desarrollo hematopoyético embrionario humano, <i>screening</i> de nuevos fármacos en poblaciones diana (toxicidad predictiva), modelos para el tratamiento de la EICH, papel de las interacciones del estroma celular con las células madre hematopoyéticas y su implicación en la progresión del cáncer. 	<p>Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expansión <i>in vitro</i> para trasplante de células madre hematopoyéticas. • Células madre mesenquimales para el tto. de la EICH. • Optimizar el cotransplante de células madre hematopoyéticas y mesenquimales.
Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de Terapia Celular y Medicina Regenerativa			

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 19</p> <p>Nombre de la Institución: Universidad Pablo de Olavide - CABIMER</p> <p>Investigador: Dr. Francisco Bedoya Bergua</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 20</p> <p>Nombre de la Institución: Centro Andaluz de Biología Molecular Y Medicina Regenerativa (CABIMER)</p> <p>Investigador: Dr. Karim Hmadcha</p>		
<p>Perfil del grupo de investigación</p>			
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Becario. • 3 Doctores. • 2 Técnicos. • 2 Otros. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología. • Bioquímica. • Farmacia. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales de origen embrionario 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología. • Bioquímica. • Farmacia. <p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales de origen embrionario. • Células troncales adultas.
<p>Proyectos</p>	<p>Patentes 2000-2007</p>	<p>Proyectos</p>	<p>Patentes 2000-2007</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Regulación de la Pluripotencialidad de las Células Troncales Embrionarias. 	<p>Inventores: Soria Escoms, Bernat; Tejedro Huamán, Juan R.; Bedoya Bergua, Francisco Javier; Hmadcha, Abdelkrim; Mora Castilla, Sergio. "Un nuevo método para la obtención, mantenimiento y cultivo de células troncales pluripotenciales y de células progenitoras de mamífero en estado no diferenciado". No: P200602411. País de Prioridad: España. Fecha de prioridad: 19 de septiembre 2006. Titulares: Fundación Progreso y Salud, Universidad Pablo de Olavide.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Red de Terapia Celular (CO3/210) Instituto Carlos III. • Red Española de Terapia Celular (RD06/0015/0025) Instituto Carlos III. • Derivación de líneas de células madre embrionarias, FPS-Consejería de Salud. • Obtención de células productoras de insulina a partir de ESC. Junta de Andalucía-Consejería de Salud. • FIS (PI052106) Instituto Carlos III. 	<ul style="list-style-type: none"> • Método para la obtención, mantenimiento y cultivo de células troncales pluripotenciales. Número de Registro: P200602411 19 de septiembre de 2006.
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>	<p>Áreas de interés</p>	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>	<p>Áreas de interés</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Caracterización molecular de la pluripotencialidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales embrionarias: autorrenovación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Obtención de células troncales de origen embrionario: utilización de embriones crioconservados como fuente de células troncales. • Aislamiento de células troncales adultas: marcadores, anticuerpos unidos a esferas magnéticas, FACS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Células troncales embrionarias • Mantenimiento, diferenciación y Terapia. • Células troncales adultas: hematopoyéticas, mesenquimales, hepatocitos e islotes pancreáticos. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: sistema cardíaco, vasos sanguíneos y diabetes. • Diferenciación controlada de células troncales. • <i>Gene trapping</i>.
<p>Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de Terapia Celular y Medicina Regenerativa</p>			
<p><i>Aplicaciones de la investigación del grupo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia celular a partir de células troncales embrionarias humanas. 	<p><i>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regeneración cardíaca. • Terapia celular de las diabetes y sus complicaciones. • Terapia celular de la piel. 	<p><i>Aplicaciones de la investigación del grupo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obtención de nuevas líneas de células troncales embrionarias humanas con enfermedades monogénicas. • Nuevas estrategias de diferenciación celular para aplicaciones terapéuticas en diabetes, sistema cardíaco y vascularización. • Uso de células mononucleadas en protocolos clínicos. • Obtención y diferenciación de células troncales adultas a partir de tejido gistro. 	<p><i>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regeneración piel. • Regeneración hueso/cartilago. • Diabetes.

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 21 Nombre de la Institución: Instituto de Bioingeniería Investigador: Dr. Enrique Roche Collado</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 22 Nombre de la Institución: Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Dpto. Bioquímica y Biología Molecular II Investigador: Dr. Luis Fontana Gallego</p>				
<p>Perfil del grupo de investigación</p>					
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Doctor; • 2 Becarios. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales de origen embrionario. • Células troncales adultas. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 Doctores. • 2 Becarios. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biología. • Farmacia. • Química. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas.
<p>Proyectos en Terapia celular y Medicina Regenerativa</p>					
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la enfermedad hepática crónica mediante el trasplante de células madre FIS (PI 050520). • Trasplante de células madre como terapia de la enfermedad hepática crónica Junta de Andalucía (P06-CTS-01365) 2007-2010. • Empleo de células progenitoras de cordón umbilical en modelos experimentales de enfermedad hepática. S.G.R. ATECO, S-L. Contrato 2851-00 suscrito con la Fundación Empresa Universidad de Granada. 2007-2008. 					
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células troncales adultas: marcadores. 		<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales embrionarias: células productoras de insulina. • Células troncales adultas: células mesenquimales. • Aplicaciones terapéuticas: diabetes. 		<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células troncales adultas: anticuerpos unidos a esferas magnéticas. 	
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: células hematopoyéticas, hepatocitos, células estelares hepáticas. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: fibrosis y cirrosis hepática. • Diferenciación controlada de células troncales. 		<p>Áreas de interés</p>			
<p>Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de Terapia Celular y Medicina Regenerativa</p>					
<p>Aplicaciones de la investigación del grupo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes 		<p><i>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades en las que falla un tipo celular concreto. • Ensayos de embriotoxicidad. • Cáncer. 		<p><i>Aplicaciones de la investigación del grupo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora de la funcionalidad del hígado de ratas con hepatitis o cirrosis hepática mediante el trasplante de células madre hematopoyéticas adultas. La confirmación de la hipótesis con modelos animales podría plantear aproximaciones futuras para estudios en humanos. 	
<p><i>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades cardíacas. • Sistema nervioso. • Diabetes. 					

<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 23</p> <p>Nombre de la Institución: Centro de Investigaciones Príncipe Felipe - Programa de Medicina Regenerativa</p> <p>Investigador: Dr. Miodrag Stojkovic</p>	<p>GRUPO DE INVESTIGACIÓN 24</p> <p>Nombre de la Institución: Centro de Investigaciones Biológicas CIB-CSIC</p> <p>Investigador: Dr. Augusto Silva González</p>			
<p>Perfil del grupo de investigación</p>				
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 21 Becarios. • 92 Doctores. • 36 Técnicos. • 10 FP II. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología. • Bioquímica. <ul style="list-style-type: none"> • Veterinaria. • Farmacia. • Química. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales de origen embrionario. • Células troncales adultas. 	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Becarios. • 2 Doctores. <p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología. • Farmacia. <ul style="list-style-type: none"> • Bioquímica. • Química. 	<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales de origen embrionario. • Células troncales germinales. • Células troncales adultas.
<p>Proyectos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transferencia nuclear de células somáticas. • Obtención de células productoras de insulina a partir de hESC. • Derivación de líneas nuevas de hESC. • Derivación de líneas hESC a partir de embriones no viables. • Regeneración del corazón infartado mediante células madre. • Generación de neuronas y oligodendrocitos a partir de hESC para la incorporación a trasplantes celulares. • Producción de biomateriales para utilizar en el cultivo de hESC y como soportes macroporosos para ingeniería tisular. • Regeneración Neuronal mediante Fusión Celular. • Estudio funcional de genes implicados en degeneraciones de retinas. • Caracterización de señales derivadas de nicho implicadas en el control del mantenimiento de la multipotencia de células madre neuronales. 	<p>Proyectos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencialidad neuroprotectora y neuroregeneradora de las células madre embrionarias y adultas. Proyecto Red TERCEL. • Células progenitoras mesenquimales: propiedades biológicas y aplicaciones clínicas Proyecto Red de Terapia CAM. • Biología de las células progenitoras neurales detectadas <i>in vivo</i> mediante anticuerpos marcados con nanopartículas. Proyecto Frontera CSIC. • p53 en células progenitoras adultas, embrionarias y células madre del cáncer. 	<p>Proyectos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alarcon Martinez, Pedro; Bonilla Jimenez, Sonia; Silva Gonzalez; Martinez, Pérez, Salvador. "Empleo de Células madre hematopoyéticas en la generación de células madre neurales" PCT/ES02/00253. Titular: Universidad Miguel Hernandez, Centro de Neurociencias CSIC. 	<p>Patentes 2000-2007</p>	
<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obtención de células troncales de origen embrionario: utilización de embriones criopreservados como fuente de células troncales, activación de ovocitos por transferencia nuclear somática, partenogénesis y fusión celular • Aislamiento de células troncales adultas: FACS y marcadores. 	<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales embrionarias. • Células troncales adultas: hematopoyéticas y mesenquimales. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: sistema nervioso, cardíaco, vasos sanguíneos y diabetes. • Obtención de medios de cultivo estándares. • Diferenciación controlada de células troncales. • Transferencia nuclear de células somáticas. 	<p>Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obtención de células troncales de origen embrionario: obtención de líneas ES murinas en líneas transgénicas. • Aislamiento de células troncales adultas: marcadores, anticuerpos unidos a esferas magnéticas, FACS y uso de nanotecnología para su selección y enriquecimiento. • Generación de anticuerpos específicos para su purificación. 	<p>Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales embrionarias modelo de ratón. • Células troncales adultas: neurales, tejido mamario, tejido intestinal y mesenquimales. • Aplicaciones terapéuticas: cáncer, regeneración tisular mamario y Sistema Nervioso. • Obtención de Medios de cultivo estándares. • Diferenciación controlada de células troncales. 	
<p>Aplicaciones de la investigación del grupo y perspectivas de las aplicaciones de Terapia Celular y Medicina Regenerativa</p>				
<p><i>Aplicaciones de la investigación del grupo:</i></p> <p>La información se puede encontrar en la pagina www.cibpfe.es.</p>	<p><i>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Generación de células productoras de insulina para tratar diabetes mediante líneas paciente-específicas de hES generadas por SCNT. • Regeneración del corazón infartado mediante células progenitoras. • Regeneración del hueso mediante células progenitoras. 	<p><i>Aplicaciones de la investigación del grupo:</i></p> <p>Selección de líneas ES de ratones transgénicos de p38MAPK y p53ko. Identificación selección y purificación de células madre adultas específicas de los tejidos neural, mamario, intestino y mesenquimales.</p> <p>Seguimiento de las células madre neurales adultas mediante nanopartículas paramagnéticas y su seguimiento mediante MRI. Eliminación específica de las células madre adultas mediante el uso de anticuerpos marcados con nanopartículas de dióxido de titanio. Posible identificación selección y eliminación de células madre del cáncer con marcadores de células madre adultas.</p> <p>Uso de las células madre adultas de tejido neural en estudio de modelos de patología degenerativa neural.</p> <p>Estudio del desarrollo neural con anticuerpos que identifican células precursoras neuronales embrionarias.</p>	<p><i>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regeneración tisular (caso de patologías neural o mamaria). • Identificación de células precursoras del cáncer. • Su uso combinado con nanotecnologías para el seguimiento de las células en los tejidos mediante MRI. 	

<p align="center">GRUPO DE INVESTIGACIÓN 25 Centro Comunitario de Sangre y Tejidos del Principado de Asturias Investigador: Dr. Alvaro Meana</p>	
<p align="center">Perfil del grupo de investigación</p>	
<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 Becario. • 2 Doctores. • 2 Técnicos. • 1 Predoctoral. 	<p>Formación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicina. • Biología.
<p>Áreas de experiencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas. 	
<p align="center">Proyectos</p>	
<p align="center">Patentes 2000-2007</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Regeneración tisular en lesiones postquirúrgicas del pie diabético. • Estrategias para la producción de un lecho idóneo en pacientes grandes quemados. • La piel: conocimiento básico y aplicaciones clínico industriales (proyecto singular). • Uso de equivalentes cutáneos cultivados "HLA idénticos" en el tratamiento de Epidermolisis Bullosa (Ciberer). • Desarrollo de un scaffold basado en las proteínas globulares del plasma. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dermis artificial y método de obtención, PCT/ES 2002/000087. • Desarrollo de un soporte tridimensional para empleo en Ingeniería Tisular, basado en albúmina plasmática entrecruzada por un agente tipo glutaraldehído y método para su obtención.
<p align="center">Técnicas disponibles por el grupo de investigación</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento de células troncales adultas: marcadores y anticuerpos unidos a esferas magnéticas. • Biomateriales. 	<p align="center">Áreas de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células troncales adultas: mesenquimales y piel. • Aplicaciones terapéuticas de células troncales: heridas y traumatismos. • Desarrollo de nuevos materiales biológicos en regeneración de tejidos.
<p align="center">Aplicaciones de la investigación del grupo y Perspectivas de las aplicaciones de Terapia celular y Medicina Regenerativa</p>	
<p><i>Aplicaciones de la investigación del grupo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Regeneración de piel, en grandes quemados, en úlceras crónicas y en genodermatosis. • Trabajo con grupos clínicos, unidades de quemados, cirugía vascular (úlceras crónicas y pie diabético). <p>Objetivos: contactar con nuevos grupos clínicos para valorar posibles nuevas aplicaciones de nuestros productos y ampliar el trabajo a otros tejidos del mesénquima, tipo hueso, cartílago o tejidos adiposo, en que existen problemas clínicos que no se resuelven bien con la terapéutica habitual.</p>	<p><i>Tres aplicaciones terapéuticas de las células troncales con mayores posibilidades de desarrollo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tejido hematopoyético. • Reparación de tejidos de origen mesenquimal.

Glosario

- **Blastocisto:** Estructura con forma esférica constituida por entre 30 y 150 células distribuidas en una capa externa (trofoectodermo), una masa celular interna y una cavidad interior o blastocele. Aparece entre los días 4 y 7 del desarrollo embrionario y de su masa celular interna se extraen las células troncales embrionarias.
- **Cariotipo:** distribución de cromosomas característica de una especie.
- **Células gliales:** células nerviosas que no forman parte de manera directa de la transmisión del impulso nervioso como ocurre con las neuronas, sino que su función se refiere más bien a actuar como sostén. Son células gliales los astrocitos, los oligodendrocitos y las células de la microglia.
- **Célula somática:** célula adulta distinta al óvulo o al espermatozoide.
- **Célula troncal adulta:** célula troncal que se encuentra en tejidos u órganos adultos.
- **Célula troncal embrionaria:** célula troncal pluripotente presente en las primeras etapas del desarrollo embrionario (blastocisto) antes de que se produzca la implantación en el útero.
- **Cigoto:** célula multipotente constituida por la unión de un óvulo y un espermatozoide.
- **Citometría de flujo:** técnica destinada a la cuantificación de componentes o características estructurales de las células, fundamentalmente mediante métodos ópticos.
- **Criopreservación:** La criopreservación consiste en mantener los embriones a muy bajas temperaturas, con nitrógeno líquido a -196°C , por lo que todas las funciones celulares se detienen pudiendo conservarse en este estado durante años.
- **Cuerpos embrioides:** Estructuras tridimensionales constituidas por agregados de células troncales que se producen por el crecimiento de las mismas en suspensión.
- **Diferenciación:** proceso mediante el cual una célula no especializada adquiere las características de una célula especializada como las cardíacas, nerviosas, musculares, etc.
- **Ectodermo:** capa celular externa del embrión de las tres capas que lo forman. Da lugar a la piel y al sistema nervioso.
- **Endodermo:** capa celular interna del embrión de las tres capas que lo forman. Da lugar al páncreas, hígado e intestino.
- **Fibroblasto:** células del tejido conjuntivo que constituyen las estructuras de soporte de tejidos y órganos.
- **Mesodermo:** capa celular media de las tres que constituyen el embrión. Da lugar a corazón, músculo, riñón y sangre.

- **Microinyección intracitoplasmática:** técnica de fecundación *in vitro* que consiste en la inyección de un solo espermatozoide en cada uno de los ovocitos maduros disponibles, mediante un proceso de micromanipulación.
- **Plasticidad:** capacidad que presenta una célula troncal de diferenciarse en células distintas a las células que se encuentran en el tejido en el que normalmente reside.
- **Queratina:** proteína con funciones estructurales presente en uñas, cabellos o piel.
- **Replicación del ADN:** proceso de duplicación del material genético de una célula, por el que se producen dos copias idénticas del ADN.
- **Transferencia nuclear somática:** reprogramación de una célula mediante la transferencia del núcleo de la célula somática a un óvulo al que se le ha extraído previamente su propio núcleo.
- **Transdiferenciación:** capacidad de diferenciación directa (en presencia de los factores adecuados) de células troncales adultas en células procedentes de linajes embrionarios distintos al linaje del que proviene la célula troncal.

Referencias

- Aflatoonian, B. & Moore, H. (2005). Human primordial germ cells and embryonic germ cells, and their use in cell therapy. *Current opinion in Biotechnology*, 16:530-535.
- Aguilera, J. J. (2004). Presente y futuro de las células troncales. Últimas investigaciones en Biología: Células madre y Células Embrionarias. Ministerio de Educación y Ciencia – Aulas de Verano.
- Álvarez-Dolado, M. *et al.* (2003). Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*, 425:968-973.
- Anversa, P. *et al.* (2007). Concise Review: Stem Cells, Myocardial Regeneration, and Methodological Artifacts. *Stem Cells*, 25:589-601.
- Bergman, K. & Graff, G. D. (2007). The global stem cell patent landscape: implications for efficient technology transfer and commercial development. *Nature Biotechnology*, 25:419-424.
- Bongso, A. *et al.* (1994). Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts. *Hum Reprod*, vol. 11:2110-2117.
- Brockes, J.P. y Kumar, A. (2005) Appendage regeneration in adult vertebrates and implications for regenerative medicine. *Science*, vol. 310:1919-1923.
- Cibelli, J. B. *et al.* (2002). Parthenogenic Stem Cells in Nonhuman Primates. *Science*, 295:819.
- Cotec, *Biología en la Medicina del Futuro* (2006) .
- Cowan, C. A. *et al.* (2005). Nuclear Reprogramming of Somatic Cells after Fusion with Human Embryonic Stem Cells. *Science*, 309:1369-1373.
- Curtis, M. A. *et al.* (2007). Human Neuroblasts Migrate to the Olfactory Bulb via a Lateral Ventricular Extension. *Science*, vol. 315. (no. 5816):1243-1249.
- Dennis, J.E. *et al.* Bone Marrow mesenchymal stem cells. *Stem cell Handbook* – Humana Press 2004.
- Docheva, D. *et al.* (2007). Human mesenchymal stem cells in contact with their environment: surface characteristics and their integrin system. *J. Cell. Moll. Med.*, 11:21-38.
- Doetsch, F. *et al.* (1999). Subventricular Zone Astrocytes Are Neural Stem Cells in the Adult Mammalian Brain. *Cell*, 97:703-716.
- Donovan, P. J. & Gearhart, J. (2001). The end of the beginning for pluripotent stem cells. *Nature*, 414:92-97.
- Estudio preliminar de la situación de las nanotecnologías aplicadas a la medicina regenerativa en España (2006). Plataforma Española de Nanomedicina.
- European research projects involving stem cells in the 6th Framework Programme. European Commission.
- European Technology Platform on Nanomedicine, Nanotechnology for Health (2005). Vision Paper and Basis for a Strategic Research Agenda for Nanomedicine.
- Fausto, N. (2005). Tweaking liver progenitor cells. *Nature Medicine*, 11:1053-1054.
- Fougère-Deschatrette, C. (2006). Plasticity of hepatic cell differentiation: bipotential adult mouse liver clonal cell lines competent to differentiate *in vitro* and *in vivo*. *Stem Cells*, 24:2098-2109.
- Galli, R. *et al.* (2007). Neural Stem Cells An Overview. (2003). *Circulation Research*, 92:598-608.
- García Olmo, D. *et al.* (2003). Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *International Journal of Colorectal Disease*, 18:451-454.

- Gha, J. & Falanga, V. (2006). Stem cells in cutaneous wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25:73-78.
- Herat Disease and Stroke Statistics – 2005 Update. American Stroke Association.
- Herreros, J. *et al.* (2003). Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *European Heart Journal*, 24(22):2012-2020.
- Hochedlinger, K. & Jaenisch, R. (2006). Nuclear reprogramming and pluripotency. *Nature*, 441:1061-1067.
- Hoffman, L. M. & Carpenter, M. K. (2005). Characterization and culture of human embryonic stem cells. *Nature Biotechnology*, 23:699-708.
- Horwitz E. M. (2007). Fundamentals of MSC Isolation and Purification. *Stem Cells*, 25:1074-1078.
- Human embryonic stem cells and human embryonic germ cells. (2001). *Stem Cells: Scientific progress and future research directions*. National Institute of Health. Dept. of Health and Human Services.
- Ibrahim, S. F. & van den Engh, G. (2003). High speed cell sorting: fundamentals and recent advances. *Current Opinion in Biotechnology*, 14:5-12.
- Información sobre CX40 http://www.cellerix.com/docs/Cx401ESP_DEF.pdf
- Información sobre CX501 http://www.cellerix.com/docs/Cx501ESP_DEF.pdf
- Informe sobre la investigación en células troncales de embriones humanos. Documento de Síntesis. CE 2003.
- Kim, K. *et al.* (2007). Histocompatible Embryonic Stem Cells by Partenogénesis. *Science*, 315:482-486.
- Klimanskaya, I. *et al.* (2006) Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature*, vol. 443:481-485.
- Krabbe, C. *et al.* (2005). Neural transdifferentiation of mesenchymal stem cells – a critical review. *Apmis*, 113:831-844.
- Lanza, R. & Rosenthal, N. (2004). Investigación con células madre. *Revista Investigación y Ciencia* vol. 335.
- Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.
- Lindvall, O. & Kokaia, Z. (2006). Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature*, 441:1094-1096.
- Ludwig, T. E. *et al.* (2006). Derivation of human embryonic stem cell lines in defined conditions. *Nature Biotechnology*, 24:185-187.
- Magne, D. *et al.* (2005). Mesenchymal stem cell therapy to rebuild cartilage. *Trends in Molecular Medicine*, 11:519-526.
- Medio de cultivo de células madre-progenitoras antólogas humanas y sus aplicaciones. Patente española número 2198216.
- Meissner, A. & Jaenisch, R. (2006). Generation of nuclear transfer-derived pluripotent ES cells from cloned Cdx2-deficient blastocysts. *Nature*, 439:212-215.
- Menasché, P. *et al.* Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 47: 1078-1083.
- Monográfico Células Madre. Andalucía investiga – 2003.
- Nadal-Guinard, B. *et al.* (2006). Medicina regenerativa cardiovascular en la encrucijada. *Rev Esp Cardiol*, 59:1175-1189.
- Nistor, G. I. *et al.* (2005). Human embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes in high purity and myelinate after spinal cord transplantation. *Glia*, 49:385-396.

- O'Donoghue, K. (2004). Fetal Stem Cells. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 18:853-875.
- Pardal, R. *et al.* (2007). Glia-like Stem Cells Sustain Physiologic Neurogenesis in the Adult Mammalian Carotid Body. *Cell*, 131:364-377.
- Perrin, N. (2005). The Global Commercialisation of UK Stem Cell Research. UK Trade&Investment.
- Pluchino, S. *et al.* (2005). Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism. *Nature*, 436:266-271.
- Prósper, F. & Verfaillie, C.M. (2003). Células madre adultas. *An Sist Sanit Navar*, 26:345-56.
- Prósper, F. (2002) Células troncales adultas. Congreso anual de Bioética, Canarias 2002.
- Prósper, F. *et al.* (2006). Transplante celular y terapia regenerativa con células madre. *An Sist Sanit Navar*. Vol. 29 suplemento 2.
- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Qu-Petersen, Z. *et al.* (2002). Identification of a novel population of muscle stem cells in mice: potential for muscle regeneration. *The Journal of Cell Biology*, 157:851-64.
- R.D. 413/1996, de 1 de marzo, por el que se establecen los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida.
- Ramón María Rodríguez & José B. Cibelli. (2005). Alternativas para la derivación de células madre embrionarias humanas. Symposium "Células madre", XI Congreso de la Sociedad Española de Biología Celular. Cádiz, 3-6 Noviembre 2005.
- Rasulov, M. F. *et al.* (2005). First experience in the use of bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of a patient with deep skin burns. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 139(1):141-144.
- Roche, E. *et al.* (2005). Insulin-secreting cells derived from stem cells: Clinical perspectives, hypes and hopes. *Transplant Immunology*, 15:113-129.
- Rodríguez-Artalejo, F. *et al.* (2004). Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev. Esp. Cardiol.*, 57:163-170.
- Shafritz, D. A. *et al.* (2006). Liver stem cells and prospects for liver reconstitution by transplanted cells. *Hepatology* 43, 2 Suppl, 1:S89-98.
- Skottman, H. & Hovatta, O. (2006) Culture conditions for human embryonic stem cells. *Reproduction*, 132:691-698.
- Soria, B. *et al.* (2000). Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes*, 49(2):157-62.
- Soria, B. *et al.* (2005). Gastrointestinal Stem Cells I. Pancreatic stem cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 289:177-180.
- Steindler, D. A. & Pincus, D. W. (2002). Stem cells and neurogenesis in the adult human brain. *The Lancet*, 359:1047-1054.
- Stem Cells and the future of Regenerative Medicine. (2003). National Academy of Sciences.
- Stem Cell Patents: European patent law and ethics report. CE 2006.
- Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions. (2001). National Institutes of Health.
- Takahashi, K. y Yamanaka S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 125(4):652-5.

- Takahashi, K. *et al.* (2007). Induction of pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*, 131:1-12.
- Thomson, J. A. *et al.* (1998). Embryonic Stem Cell Lines derived from Human Blastocysts. *Science*, 282:144-147.
- Torella, D. *et al.* (2006). Resident human cardiac stem cells: role in cardiac cellular homeostasis and potential for myocardial regeneration. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, 3 Suppl 1:S8-13.
- Vogel, G. (2005) Deriving 'Controversy-Free' ES Cells Is Controversial. *Science*, 310: 416-417.
- Watt, F. M. *et al.* (2006). Epidermal stem cells: an update. *Current Opinión in Genes & Development*, 16:518-524.
- Wernig, M. *et al.* (2007). In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature*, 448:318-325.
- Wilmut, I. (2006). Somatic cell nuclear transfer (SCNT): prospects in disease research and treatment. *Stem Cell Research - Status, Prospects, Prerequisites*. European Molecular Biology Organization.
- Yu, J. *et al.* (2007). Induced Pluripotent Stem Cell Lines derived from Human Somatic Cells. *Science* publicado on-line, 20 de noviembre de 2007.
- Zapata, A. (2007). La Biología de las Células Madre base de su aplicación clínica.

Genoma España



Orense, 69, planta 2ª • 28020 Madrid
Teléfono: 91 449 12 50 • Fax: 91 571 54 89
www.gen-es.org



• • • PATRONOS • • •

