

Terapia celular regenerativa: perspectivas y realidades

COORDINADORES: F. PRÓSPER. *Pamplona*
C. DEL CAÑIZO. *Salamanca*

Resumen del simposio

Al comenzar a escribir estas líneas me parece obligado hacer referencia a cómo la AEHH a lo largo de los últimos años ha seguido de cerca la evolución de una de las áreas de la biomedicina más prometedoras. Ya en el 2001, en el simposio dedicado a la hematopoyesis, se ofreció una de las conferencias a las células madre y la terapia celular. De nuevo, en el 2004 uno de los simposios oficiales se centró en el fenómeno de la versatilidad de las células madre. Este año tratamos otra vez de abordar estos temas, pero en esta ocasión desde una perspectiva más aplicada. La investigación realizada a lo largo de estos años ha servido sin duda para avanzar en el conocimiento de muchos de los mecanismos básicos que posibilitan la regeneración de los tejidos gracias a la existencia de células madre, sin embargo en contra de lo que en algunas ocasiones se había querido transmitir, seguimos sin poder hablar de resultados clínicos incuestionables. No obstante, nada más lejos de nuestra intención que trasladaros una visión negativa del futuro de la terapia celular, al contrario los avances son claros y las expectativas siguen siendo prometedoras aunque quizá algo más realistas hoy en día que hace unos años.

En esta ocasión hemos contado con investigadores nacionales que desarrollan su actividad en nuestro país pero que a su vez forman parte del selecto grupo de investigadores con prestigio internacional en diferentes campos de la terapia celular con células madre. Nuevamente, hemos tratado de dar una visión global incluyendo áreas de investigación muy diferentes como son la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades neurodegenerativas. Ya que uno de los retos del futuro será orquestar la transferencia de la investigación al campo de la clínica, hemos tenido la posibilidad de contar entre nuestros ponentes con uno de los representantes de los organismos reguladores que nos podrá trasladar la visión de las administraciones tanto españolas como europeas de la terapia celular.

Esperamos que estas cuatro presentaciones, aunque heterogéneas, enormemente interesantes, estimulen el interés de la audiencia en este apasionante campo de la medicina regenerativa y de las células madre.

CÉLULAS MADRE Y SU UTILIZACIÓN EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

J. LÓPEZ-BARNEO

Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Universidad de Sevilla)

Las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson o la de Alzheimer, se producen por mortalidad neuronal progresiva debido a causas desconocidas. El objetivo de la terapia celular aplicada a estas enfermedades es intentar restituir las neuronas que se han destruido por otras células nuevas. El reto metodológico de estas terapias es incorporar células dentro del cerebro de forma segura, que restituyan las funciones de las neuronas destruidas y que se mantengan estables (sin destruirse o proliferar en tumores) una vez trasplantadas.

Durante las últimas décadas se han ensayado diferentes tipos celulares con resultados variables. Actualmente, se investiga si las células madre adultas o las embrionarias podrían servir de base para estrategias terapéuticas realistas. Las células madre embrionarias han despertado un gran interés social y se han realizado inversiones multimillonarias en compañías privadas de los países punteros, aunque por el momento los resultados obtenidos en modelos animales anuncian limitaciones serias para la transferencia de estas tecnologías al hombre.

En principio, la terapia celular, sobre todo la que se basa en células madre embrionarias, sólo será útil en lesiones muy localizadas. Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, cuyos síntomas se deben a la muerte de neuronas en una zona muy localizada del cerebro y a la falta de una sustancia, la dopamina, que ellas producen. La aplicación de la terapia basada en células madre embrionarias a la enfermedad de Alzheimer (que presenta lesiones muy difusas en todo el cerebro) parece, por el momento, muy lejana.

UTILIZACIÓN DE CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

M. BARAJAS^{1,3}, Y. HEREMANS¹,
M. NELSON-HOLTE^{1,5}, C. ESGUERRA⁵,
A. BREYER^{1,5}, C. GYSEMANS⁴, K. PAUWELYN^{1,5},
T. O'BRIEN¹, D. FRAGA², M. ABDUL²,
M. JIMÉNEZ³, S. MUÑOZ³, P. BANSAL-PAKALA²,
C. MATHIEU⁴, B.J. HERING²,
C.M. VERFAILLIE^{1,5}

¹*Stem Cell Institute. University of Minnesota. Minneapolis, Minnesota (EE UU).*

²*Diabetes Institute for Immunology and Transplantation. University of Minnesota. Minneapolis, Minnesota (EE UU).*

³*Área de Terapia Celular. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.*

⁴*Laboratory for Experimental Medicine and Endocrinology. Catholic University of Leuven. Leuven (Belgium).*

⁵*Stem Cell Institute. Catholic University of Leuven. Leuven (Belgium)*

Resumen

La investigación en el campo de la diabetes se ha incrementado notablemente en los últimos 5 años debido principalmente a los buenos resultados obtenidos con el trasplante de islotes pancreáticos. Sin embargo, a medida que aumenta el número de centros especializados en el trasplante de islotes, mayor es la necesidad de islotes para su trasplante. Así pues, el estudio de nuevas fuentes de células productoras de insulina representa un objetivo de primera necesidad en el campo de la diabetes. En este sentido, las células madre multipotentes, así como otras células precursoras derivadas de tejidos adultos, podrían representar una solución a este problema.

Las células adultas progenitoras multipotentes (MAPC) han demostrado tener potencial para diferenciarse de tejidos pertenecientes a cualquiera de las tres capas embrionarias: mesodermo, endodermo y ectodermo. Durante los primeros estadios de su diferenciación hacia endodermo, estas células expresan uno de los factores de mayor importancia para el desarrollo del páncreas, Pdx1/Ipf1. Estos resultados nos han llevado a pensar que su manipulación a través de la utilización de una combinación de diferentes citoquinas y factores de crecimiento podría dirigir las hMAPC hacia células con características cercanas a las células beta del páncreas.

Nuestros resultados preliminares utilizando MAPC de rata demuestran que, cuando éstas se cultivan en presencia de altas concentraciones de activin A, BMP-4 y anticuerpos anti-SHH, seguido por el tratamiento con EGF sin dexametasona, son capaces de diferenciarse hacia células con características fenotípicas propias del endodermo pancreático. Durante la diferenciación, estas células son capaces secretar insulina en respuesta al estímulo de la glucosa, hecho que ha sido confirmado en varios experimentos mediante la medición de los niveles de péptido C tras la exposición de estas células a glucosa (20 mM). Además, cuando estas células se trasplantan bajo la cápsula renal de ratones diabéticos, son capaces de revertir la diabetes.

Antecedentes y estado actual del tema

Introducción

La diabetes es una enfermedad que está alcanzando proporciones epidémicas tanto en países industrializados como en desarrollo. En 1995, el número de personas afectadas de diabetes a nivel mundial era de 135 millones; las previsiones indican que este valor se incrementará un 50% en el año 2025. En España, el número de afectados de diabetes asciende a 2,5 millones de personas. En 20 años el número de diabéticos en España podría llegar a los 4 millones de enfermos.

El principal determinante del riesgo de complicaciones derivadas de la diabetes son los niveles de glucosa en sangre. La única manera de mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados de diabetes es mediante el desarrollo de métodos efectivos y seguros que permitan conseguir y mantener niveles normales de glucosa en sangre. Desafortunadamente la terapia intensiva con aporte de insulina no consigue la normoglucemia y se acompaña frecuentemente de casos severos de hipoglucemia. Así pues, la única manera de restaurar de manera permanente los niveles normales de glucosa en sangre sin episodios de hipoglucemia consiste en proporcionar células beta adicionales a estos pacientes. En la actualidad, esto se puede conseguir mediante el trasplante del páncreas completo o bien de los islotes pancreáticos. Sin embargo, la escasa disponibilidad de células beta funcionales extraídas a partir de donantes es uno de los factores limitantes para el tratamiento de la diabetes mediante el trasplante de islotes previamente aislados. Así pues, cada vez son más necesarios métodos que permitan aislar y expandir células madre con capacidad de diferenciación hacia células beta. En este sentido, en la última década ha habido un avance significativo en el campo de la biología de las células madre. Aún así todavía no se ha llegado a identificar una célula madre propia de los islotes pancreáticos.

Las células madre como fuente de células beta

Las células madre se caracterizan por su habilidad para autorrenovarse y por su capacidad para diferenciarse hacia células pertenecientes a múltiples linajes. Debido a las propiedades únicas que éstas presentan, han despertado un gran interés, siendo uno de los campos más relevantes de la investigación científica actual.

Fuentes potenciales de células madre para el tratamiento de la diabetes

Existe una gran variedad de tejidos en los que se han identificado células progenitoras, así como células madre. El aislamiento y expansión de estas células *in vi-*

tro y su posterior diferenciación hacia células beta representaría una fuente potencial de células beta para su trasplante en pacientes diabéticos. Existen numerosos estudios que sugieren la presencia de células madre dentro del páncreas con capacidad para adoptar el fenotipo y la funcionalidad propia de las células beta¹⁻³. El hígado es otro de los órganos que ha sido estudiado, debido principalmente a que posee un origen embrionario común al páncreas. Esto hace que compartan muchos factores de transcripción y ambos estén equipados para responder a los niveles circulantes de glucosa. En este sentido, existen evidencias que demuestran que es posible transdiferenciar células propias del hígado hacia células beta⁴. De manera similar, se ha demostrado que células madre derivadas de la médula ósea pueden ser diferenciadas tanto *in vitro* como *in vivo*⁵ hacia células que expresan insulina. Sin embargo, no existe evidencia alguna de que células productoras de insulina derivadas del páncreas o del hígado puedan ser expandidas *in vitro* para conseguir las cantidades clínicamente necesarias para el tratamiento de la diabetes.

Las células adultas progenitoras multipotentes como fuente de células beta

En 2002, C. Verfaillie, en la Universidad de Minnesota, describió por primera vez las células pluripotentes progenitoras adultas⁶. Estas células han sido aisladas de la médula ósea de humanos, primates, cerdos, ratas y ratones, y se caracterizan por su capacidad para diferenciarse sin aparente senescencia hacia tejidos de cualquiera de las tres capas embrionarias: ectodermo, endodermo y mesodermo. A diferencia de lo que ocurre con las células madre embrionarias, las MAPC no forman tumores cuando son implantadas tanto por vía intravenosa e intramuscular como subcutánea en ratones inmunodeficientes.

Desarrollo embrionario del páncreas: factores de transcripción y señales extracelulares que dirigen el desarrollo del páncreas

Cascada transcripcional subyacente a la diferenciación hacia páncreas endocrino y célula beta

Durante el desarrollo embrionario, los procesos de especificación del endodermo y, posteriormente, del páncreas están regulados por los factores Sox17, así como, Gata-5 y Gata-6. El factor nuclear de hepatocitos, HNF3beta/FoxA2, también desempeñan un papel esencial durante el desarrollo del futuro endodermo.

En el ratón, durante el desarrollo del páncreas, la especificación final del endodermo hacia el páncreas está asociada a los factores de transcripción Hlxb9 y Pdx1. La divergencia entre el páncreas exocrino y en-

docrino está asociada con la expresión de los factores Ptf1a/p48 y neurogenina (Ngn) 3, respectivamente. La Ngn-3 es un factor clave en la especificación del endodermo pancreático hacia el linaje endocrino, ya que se sabe que todas las células endocrinas del páncreas provienen de un precursor común que expresa Ngn-3⁷. La especificación final hacia células beta está asociada a la expresión de los factores Pax4, Pax6, Nkx2.2 y Nkx6.1.

Señales extracelulares subyacentes a la diferenciación hacia páncreas endocrino y célula beta

El desarrollo del endodermo se especifica mediante la combinación de varios factores, entre los que se incluyen miembros de la familia del TGF beta (Nodal) y de la familia de Wnt (Wnt-3). Activin A, otro miembro de la familia del TGF, induce la especificación del endodermo de manera dosisdependiente. La especificación del páncreas es inhibida por Sonic Hedgehog (SHH). Se sabe que las señales inducidas desde la notocorda, especialmente la activin A y/o el FGF2, reprimen la expresión de SHH en el endodermo prepancreático. La especificación del páncreas respecto al hígado en el endodermo ventral es determinada en parte por la expresión de FGF2. En un paso posterior, la especificación entre el páncreas endocrino respecto al páncreas exocrino depende de las interacciones entre el endodermo y el mesodermo, en parte mediado por las interacciones célula-ECM, así como miembros de la familia del BMP y FGF, en especial, el FGF10, que desempeña un papel importante en la proliferación de progenitores del páncreas que expresan Pdx1.

Objetivos

El objetivo principal del presente proyecto de investigación consistió en estudiar cómo las células progenitoras multipotentes adultas de rata (rMAPC) derivadas de la médula ósea podrían ser diferenciadas para obtener progenitores de células beta que permitan el tratamiento de pacientes con diabetes. Los principales objetivos que nos planteamos demostrar fueron:

1. Estudiar cómo las rMAPC pueden ser diferenciadas *in vitro* hacia progenitores de células beta.
 - Diferenciación *in vitro* de las rMAPC hacia progenitores de células beta mediada por citoquinas.
 - Caracterización *in vitro* de la función de las células beta generadas a partir de rMAPC.
2. Determinar si las rMAPC diferenciadas hacia células beta *in vitro* son capaces de revertir la diabetes inducida en ratones.
 - Caracterización *in vivo* de la función de las células beta generadas a partir de rMAPC.

Resultados y conclusiones

Los principales resultados obtenidos en este proyecto de investigación se citan a continuación:

1. Las MAPC derivadas de la médula ósea de rata pueden ser inducidas a expresar los factores de transcripción propios de las células beta, consiguiendo la expresión de manera secuencial de HNF3beta, HNF6, Pdx1, Ngn-3, NeuroD1, Pax4, Nkx2.2, Nkx6.1, así como insulina, glucagón y somatostatina. Esta respuesta se consigue tras estimular las células con un cóctel de citoquinas consistente en la combinación de activin A, BMP-4 y el bloqueo de Sonic Hedgehog durante los primeros 9 días de diferenciación, seguido del estímulo con EGF (días 9 a 15), para finalizar con la combinación de exendín 4, GDF11 y betacelulina durante los últimos 6 días del proceso de diferenciación (días 15 a 21).
2. La sobreexpresión de Pdx1 y Ngn-3 en MAPC mediante el uso de adenovirus de primera generación induce la expresión de marcadores propios del páncreas endocrino, así como la expresión de hormonas como la insulina y glucagón.
3. Las células generadas mediante la adición de forma secuencial de citoquinas, así como la transducción con vectores adenovirales que codifican para los factores de transcripción Pdx1 y Ngn-3, son dos estrategias que han demostrado inducir la expresión de insulina a partir de rMAPC.
4. Funcionalmente, las rMAPC diferenciadas para producir insulina se comportan como células beta. Estas células son capaces de secretar insulina en respuesta a elevados niveles de glucosa (20 mM). Además, esta secreción de insulina estimulada por glucosa se bloquea en respuesta a inhibidores como la nifedipina y se estimula en respuesta a agonistas como el carbachol, tal como ocurre en las células beta presentes en los islotes de Langerhans.
5. El tratamiento de ratones diabéticos con rMAPC diferenciadas hacia células beta consiguió normalizar la glucemia. Tres de los 12 ratones diabéticos en los que se trasplantaron 2 millones de rMAPC diferenciadas hacia progenitor de célula beta bajo la cápsula renal consiguieron disminuir gradualmente la hiperglucemia hasta conseguir niveles normales de glucosa en sangre. Tras la nefrectomía del riñón donde fueron trasplantadas estas células, se observó un aumento de la glucemia. Un análisis posterior de los riñones donde fueron trasplantadas las células demostró la presencia de una gran cantidad de células positivas para insulina, así como péptido C. Estos datos indican claramente que las rMAPC trasplantadas bajo la cápsula del riñón de los ratones diabéticos son las responsables de la normalización de la glucemia de estos ratones.

Nuestros resultados sugieren que las MAPC son una fuente idónea de células madre para el tratamiento de la diabetes. La diferenciación de las MAPC hacia células productoras de insulina proporcionaría una fuente ilimitada de células beta para el tratamiento de pacientes diabéticos. Estas células podrían ser fácilmente obtenidas a partir de la médula ósea del propio paciente, programadas *ex vivo* para diferenciarse a células productoras de insulina y trasplantadas posteriormente de forma autóloga para el tratamiento de la diabetes.

Bibliografía

1. Bonner-Weir S, Taneja M, Weir GC, et al. In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 5 2000; 97: 7999-8004.
2. Ramiya VK, Maraist M, Arfors KE, et al. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells. *Nat Med* 2000; 6: 278-82.
3. Seaberg RM, Smukler SR, Kieffer TJ, et al. Clonal identification of multipotent precursors from adult mouse pancreas that generate neural and pancreatic lineages. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 1115-24.
4. Ferber S, Halkin A, Cohen H, et al. Pancreatic and duodenal homeobox gene 1 induces expression of insulin genes in liver and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia. *Nat Med* 2000; 6: 568-72.
5. Ianus A, Holz GG, Theise ND, et al. In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J Clin Invest* 2003; 111: 843-50.
6. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; 41: 41-9.
7. Gradwohl G, Dierich A, LeMeur M, Guillemot F. Neurogenin 3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1607-11.
8. Bonner-Weir S. Islet growth and development in the adult. *J Mol Endocrinol* 2000; 24: 297-302.

REGULACIÓN DE LA TERAPIA CELULAR EN ESPAÑA

G. GARRIDO CANTARERO

Organización Nacional de Trasplantes

Se conoce desde hace tiempo la capacidad de autorregeneración de determinadas células y tejidos, lo que ha dado lugar, en sentido amplio, a la denominada "terapia celular" o "medicina regenerativa". Tal es el caso de determinados trasplantes de médula ósea o de los cultivos de queratinocitos o condrocitos y de limbo corneal.

Existen diferentes definiciones de la terapia celular. Desde un punto de vista meramente técnico se podría

definir como aquella terapia que permite desarrollar nuevo tejido a partir de la diferenciación y/o cultivo y multiplicación de células del donante.

Por último, hay que distinguir:

- El desarrollo de técnicas de terapia celular que permiten crear nuevos tejidos a partir de la diferenciación celular (células precursoras se diferencian a células más maduras, ya con la forma celular definitiva del tejido a regenerar) o del cultivo y expansión celular (células maduras se extraen del organismo y se cultivan y someten a técnicas de expansión, es decir, se multiplican en el laboratorio).
- La combinación de estas técnicas de cultivo, expansión y diferenciación con la utilización de matrices y/o biomoléculas de soporte, lo que se ha denominado ingeniería tisular.

Normativa de aplicación

Directivas europeas

1. Directiva 2003/63/EC de la Comisión que modifica la Directiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

2. Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo 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.

Legislación nacional y trasposiciones de las directivas

3. Transposición de la modificación del anexo I de la Directiva Europea del Medicamento (2003/63/CE de la Comisión) mediante la Orden SCO/3461/2003, de 26 de noviembre, por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

4. Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos, y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.

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

1. Directiva 2003/63/EC de la Comisión que modifica la Directiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

La Directiva 2003/63/EC de la Comisión modifica los anexos de la Directiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos de uso humano, y en concreto una de las modificaciones realizadas es la consideración de que la terapia celular pasa a considerarse un medicamento.

A efectos del presente anexo, se entenderá por medicamentos de terapia celular somática la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas (procedentes del propio paciente), como alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales), cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos. Dicha manipulación incluye la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas ex vivo (p. ej., inmunoterapia adoptiva), la utilización de células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados ex vivo o in vivo (p. ej., microcápsulas, matrices y andamiajes intrínsecos, biodegradables o no biodegradables). Entre los "medicamentos" que incluyen de alguna manera la terapia celular somática se encuentran los siguientes:

- Células manipuladas para modificar sus propiedades inmunológicas, metabólicas o funcionales de otro tipo en aspectos cualitativos o cuantitativos.
- Células clasificadas, seleccionadas y manipuladas, que se someten posteriormente a un proceso de fabricación con el fin de obtener el producto terminado.
- Células manipuladas y combinadas con componentes no celulares (p. ej., matrices o productos sanitarios biológicos o inertes) que ejercen la acción pretendida en principio en el producto acabado.
- Derivados de células autólogas expresadas in vitro en condiciones específicas de cultivo.
- Células modificadas genéticamente o sometidas a otro tipo de manipulación para expresar propiedades funcionales homólogas o no homólogas anteriormente no expresadas.

2. Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo 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.

La directiva de calidad y seguridad de células y tejidos se aplicará en los siguientes casos:

Artículo 2. Ámbito de aplicación

1. La presente Directiva se aplicará a la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos destinados a su aplicación en el ser humano, así como de productos elaborados derivados de células y tejidos humanos

destinados a su aplicación en el ser humano.

Cuando estos productos elaborados estén regulados por otras directivas, la presente Directiva solamente se aplicará a la donación, la obtención y la evaluación.

2. La presente Directiva no se aplicará a:

- a) las células y tejidos utilizados como injertos autólogos dentro del mismo procedimiento quirúrgico;
- b) la sangre y los componentes sanguíneos tal como se definen en la Directiva 2002/98/CE;
- c) los órganos, o partes de órganos, si su función es la de ser utilizados en el cuerpo humano con la misma finalidad que el órgano completo.

4. Transposición de la modificación del anexo I de la Directiva Europea del Medicamento (2003/63/CE de la Comisión) mediante la Orden SCO/3461/2003, de 26 de noviembre, por la que se actualiza el anexo II del Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

Esta Orden lleva a cabo la transposición del anexo I de la directiva Europea del Medicamento, recogiendo entre los medicamentos de terapia avanzada la terapia celular, tal como aparece en la parte IV:

Parte IV. Medicamentos de terapia avanzada

Los medicamentos de terapia avanzada se basan en procesos de fabricación que se basan en diversas moléculas biológicas producidas por transferencia genética y/o en células terapéuticas modificadas biológicamente avanzados como sustancias activas o parte de las mismas.

2. Medicamentos de terapia celular somática (de origen humano y xenogénicos). A efectos del presente anexo, se entenderá por medicamentos de terapia celular somática la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas (procedentes del propio paciente) como alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales), cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos. Dicha manipulación incluye la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas ex vivo (p. ej., inmunoterapia adoptiva), la utilización de células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados ex vivo o in vivo (p. ej., microcápsulas, matrices y andamiajes intrínsecos, biodegradables o no biodegradables).

5. Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.

El objetivo y ámbito de este RD aparece recogido en el artículo 1:

Artículo 1. Objeto y ámbito de aplicación

1. Este real decreto regula las actividades relacionadas con la utilización de células y tejidos humanos y los productos elaborados derivados de ellos, cuando están destinados a ser aplicados en el ser humano. Las actividades reguladas incluyen su donación, obtención, evaluación, procesamiento, preservación, almacenamiento, distribución, aplicación e investigación clínica.

2. En el caso de que la elaboración, transformación, procesamiento, aplicación e investigación clínica de los productos derivados de las células y tejidos estén regulados por normas específicas, este real decreto sólo se aplicará a su donación, obtención y evaluación.

3. Quedan excluidos del ámbito de este real decreto:

a) las células y tejidos utilizados como injertos autólogos dentro del mismo proceso quirúrgico;

b) la sangre, los componentes y los derivados sanguíneos tal y como se definen en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión;

c) los órganos o partes de órganos, si su fin es el de ser utilizados en el cuerpo humano con la misma función que el órgano completo.

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

Esta Ley deroga la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida y la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, y modifica el organismo autónomo Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa, que pasa a denominarse Organización Nacional de Trasplantes y a asumir sus funciones y competencias, excepto las que corresponden al Instituto de Salud «Carlos III».