

L'ATZAVARA

29: 75-82 (2019)

ISSN 0212-8993 eISSN 2339-9791



Medicina regenerativa per a una població envellida

Joaquim Vives 

Servei de Teràpia Cel·lular, Banc de Sang i Teixits, Barcelona,
Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona,
Grup d'Enginyeria Tissular Musculoesquelètica, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR),
Universitat Autònoma de Barcelona

Resum: Una de les conseqüències de l'augment en l'esperança de vida de la societat actual és l'envel·liment de les cèl·lules i els teixits que conformen el nostre organisme. Mantenir o recuperar la funcionalitat perduda de teixits i òrgans en edats avançades és un repte per a la medicina. La medicina regenerativa és una disciplina que estudia noves teràpies personalitzades mitjançant l'ús de gens, cèl·lules i teixits com a parts integrants dels medicaments. Malgrat la promesa que aquests nous medicaments permetran mantenir o restituir l'arquitectura i funció d'òrgans i teixits danyats o degenerats per malalties i l'edat, a dia d'avui, pocs productes de medicina regenerativa han estat autoritzats per al seu ús clínic i els pocs que ho són, no es troben disponibles arreu ni són accessibles a tothom. En aquest treball, es presenten conceptes bàsics de la medicina regenerativa i s'avalua el seu impacte en la millora de la qualitat de vida d'una població envellida.

Summary: REGENERATIVE MEDICINE FOR AN AGEING POPULATION: ARE WE THERE YET? – A consequence of the increase in life expectancy of our population is the gradual ageing of cells and tissues in our bodies, which does not necessarily match the pace of approval of new developments in medicine that would allow for the maintenance or recovery of tissue and organ functionality. Regenerative medicine is a growing field that aims to alter the current practice of medicine by treating the root causes of diseases and disorders using personalized therapeutic approaches that employ genes, cells and tissues as integral parts of the new medicines. Despite high expectations that regenerative medicine will restore the architecture of damaged or aged organs and tissues, few products have been marketed so far, and not all of them are readily available everywhere or to everyone. This article presents a review of the concepts of regenerative medicine and assesses the extent to which it can improve the quality of life of an ageing population.

Envel·liment i salut

A Catalunya, l'esperança de vida en néixer és de les més altes del món, superior als 80 anys (fig. 1). Tot sembla indicar que seguirà augmentant encara més en el proper segle, amb projeccions de l'Institut d'Estadística de Catalunya (Idescat) que estimen que la població de més de 64 anys, considerats per l'estadística com a "vells" demogràficament, superarà els 2.100.000 l'any 2040, molt lluny dels 667.000 l'any 1981 o els 1.265.027 de l'any 2011 (Idescat, 2018). Malauradament, no es preveu que aquesta longevitat més gran hagi d'anar acompanyada necessàriament del manteniment de la qualitat de vida de les persones sinó d'una accentuació de l'envel·liment de teixits i òrgans i més prevalença de patologies associades a l'edat o complicacions de condicions ja existents amb la conseqüent incapacitació de molts ciutadans per a continuar treballant o mantenir un ritme de vida normal amb plenes facultats físiques

i mentals. De fet, són nombroses les patologies que s'associen a l'edat i d'aquí la rellevància d'estudiar aproximacions que permetin alentir el procés d'envel·liment d'òrgans i teixits així com assegurar la reparació o la regeneració d'aquells que s'han malmès (Olshansky *et al.*, 2002). Per tant, si bé l'esperança de vida en el futur immediat serà certament més gran a l'actual, l'increment de malalts crònics i més dependència dels nous ancians apunta a un escenari complicat en l'àmbit social, mèdic i econòmic (Vos *et al.*, 2012).

Malgrat l'increment de la quantitat de vells, podria ser que el nombre de jubilats no s'ampliés de la mateixa manera ja que és molt probable que el rang d'edat laboral augmenti dels actuals 16 a 64 anys. Des d'un punt de vista econòmic, això farà que la proporció de jubilats creixi moderadament si l'edat d'inici de la vellesa s'endarrereix a mesura que augmenta l'esperança de vida. Actualment, per cada persona de més de 65 anys n'hi ha 3.6 que es troben en edat laboral. Les projeccions de

© L'autor

Aquesta obra està subjecta a una llicència de Reconeixement-NoComercial 4.0 Internacional de Creative Commons ([cc by-nc 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/))

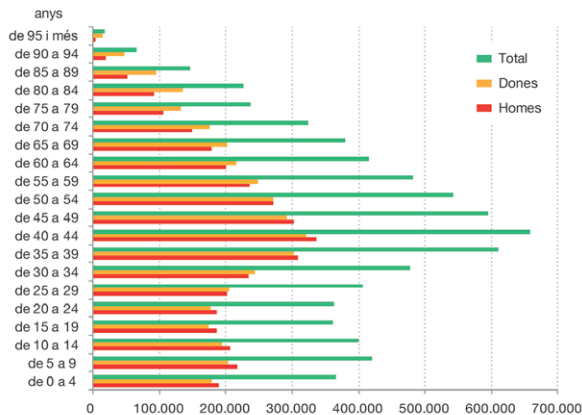


Figura 1. Perfil d'edats de la població a Catalunya. Nombre de catalans per franja d'edat. Informació a 01/01/2017, extreta de la base de dades de l'Idescat (Institut d'Estadística de Catalunya).

l'Idescat preveuen que l'any 2030 aquesta relació haurà disminuït fins a 2.7. L'evolució de l'ocupació i de la immigració, el preu dels tractaments, la qualitat de vida de la població i el grau de dependència seran clau per conèixer quin estat del benestar ens espera en les properes dècades.

Clarament, la manera com envellim depèn de molts factors: alguns d'ells depenen de les decisions que prenem en el nostre dia a dia (p. ex. si evitem pautes de comportament sedentàries o fumar, i seguim una alimentació adequada, gaudirem d'una millor salut a mesura que ens fem grans); però un altre factor clau està escrit en els nostres gens i ens predisposa, entre d'altres, a patir malalties degeneratives o a ser infectats per determinats virus, per posar tan sols dos exemples.

En aquest sentit, què hi pot fer la medicina regenerativa? Quines són les opcions reals per alentir els processos cel·lulars i tissulars de l'envelliment? Fins a quina edat podem allargar la vida, i en quines condicions? És possible rejuvenir òrgans i teixits o potenciar-ne les seves funcions? Quins efectes té la introducció de teixits joves en organismes envellits? Les noves estratègies terapèutiques estaran a l'abast de tothom?

Medicina regenerativa

Alguns teixits del cos humà (com ara la pell, la sang o el fetge) mostren cert grau de regeneració, a causa de la presència de cèl·lules mare amb capacitat tant per replicar-se a si mateixes com per diferenciar-se a cèl·lules més especialitzades. No obstant això, les lesions que superen el potencial reparador intrínsec de cada teixit necessiten d'intervencions externes que afavoreixin la recuperació de l'arquitectura tissular i la funcionalitat perduda. Englobem aquestes teràpies en la medicina regenerativa, un camp interdisciplinari molt ampli que sovint genera expectatives elevades en la població i la pròpia comunitat científica, d'aquí que se l'hagi associat a la fabricació d'òrgans i teixits

a la carta a partir de clons en granges artificials (Kues i Niemann, 2004). Els avenços en medicina regenerativa, però, són encara modestos i es basen en la integració de la teràpia cel·lular i tissular, l'enginyeria genètica i la medicina més clàssica (la que fa ús de molècules bioactives farmacològicament) amb l'objectiu de substituir o regenerar cèl·lules, teixits o òrgans per a restablir la funcionalitat perduda a causa de l'envelliment, malalties o accidents (Mason i Dunnill, 2008). Aquesta definició es queda curta davant les expectatives d'una part de la societat, que contempla el rejuveniment de l'organisme, la potenciació i millora de les funcions cel·lulars i tissulars i, en última instància, la immortalitat.

Inicialment, la medicina regenerativa neix de la necessitat de restablir la funcionalitat d'òrgans que han degenerat a causa de l'edat, malalties o accidents. Per a què això sigui possible, cal reconstruir l'estructura malmesa. Els components clau involucrats en aquest procés són (1) les cèl·lules (que poden ser cèl·lules mare, modificades genèticament, activades, etc.), (2) els biomaterials (ja siguin sintètics o naturals i que fan de bastida, per mantenir estructures, o de vehicle, per facilitar la dispensació de cèl·lules i estímuls homogèniament en els defectes tissulars), i (3) els estímuls (químics, mecànics, elèctrics, etc.), o bé la combinació orquestrada de tots ells (Caplan, 2003; Langer i Vacanti, 1993; Vacanti *et al.*, 1993). Amb aquestes eines, la medicina regenerativa té com a objectiu millorar la qualitat de vida dels pacients i reduir les despeses hospitalàries derivades d'admissions repetides o perllongades i de la in-

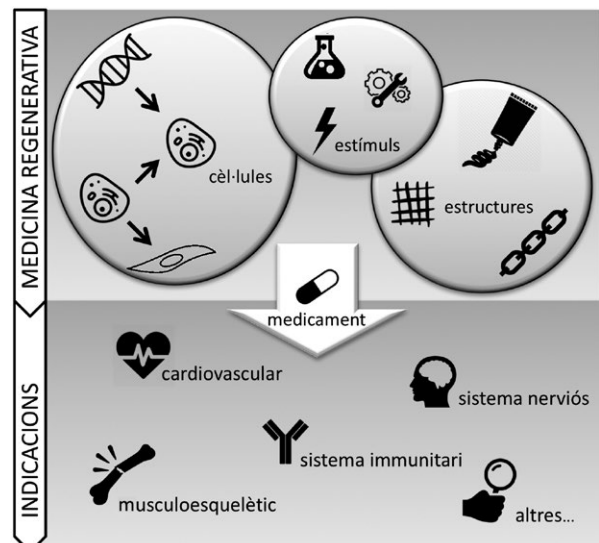


Figura 2. Medicina Regenerativa. Cèl·lules (amb capacitat de diferenciar a altres teixits o modificades genèticament), senyalització (ja sigui química o mecànica) i estructures (en format gel, malles o sòlides) són els tres ingredients clau que, per separat o combinats, s'utilitzen en la fabricació de medicaments que afavoreixen la regeneració de teixits i òrgans, de manera que aquests recuperin la seva estructura i funcionalitat perduda.

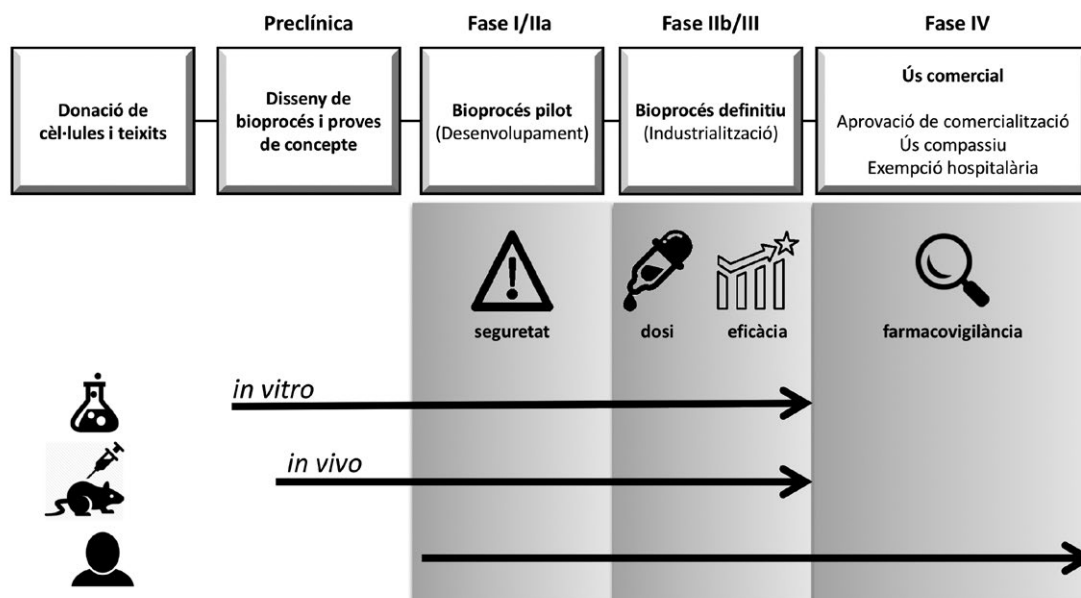


Figura 3. Esquema del procés típic de desenvolupament de fàrmacs cel·lulars en medicina regenerativa. El terme bioprocés es refereix al procediment productiu dels medicaments i que ha de complir requeriments regulatoris i de qualitat que són verificats per les autoritats competents, i que a Espanya és l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS). Inicialment, es realitzen estudis *in vitro* (al laboratori) i *in vivo* (en animals) en una primera avaluació d'indicis d'eficàcia i seguretat així com la factibilitat del tractament. Més endavant, un cop autoritzat per un comitè d'ètica i per l'AEMPS, és possible realitzar assajos clínics (en humans), primer en grups reduïts per avaluar la seguretat del producte i després, en grups més grans i en diferents centres hospitalaris, per estudiar els indicis d'eficàcia i seguir recollint dades de seguretat que permeten conèixer aquells efectes adversos poc probables que es donen en una part petita de la població i que només surten a la llum quan la mostra poblacional és prou nombrosa. Fins i tot, un cop el medicament ha sortit al mercat (fase IV), els departaments de farmacovigilància dels corresponents laboratoris han de seguir registrant els efectes adversos no esperats que pateixen els pacients i que podrien estar relacionats amb el medicament.

activitat laboral dels afectats. S'hi inclouen, per exemple, des d'aplicacions en cirurgia ortopèdica fins a vàlvules per al cor o dispositius per a l'alliberament controlat de molècules amb activitat terapèutica i es preveu que en un futur serà possible imprimir òrgans en tres dimensions (3D) (fig. 2).

Si de la medicina regenerativa ens fixem en les cèl·lules mare com a font d'altres cèl·lules i capaces també de replicar a elles mateixes, és fàcil entendre que s'hagi volgut utilitzar aquesta eina per regenerar qualsevol tipus cel·lular de l'organisme. De fet, un clar exemple el trobem en la regeneració del sistema hematopoètic, que es va demostrar possible ja el 1957 amb el primer tractament exitós d'un malalt de leucèmia que primerament va ser irradiat per tal d'eliminar les cèl·lules tumorals del seu cos i, seguidament, va ser trasplantat amb cèl·lules mare hematopoètiques provinents del moll d'os d'un donant compatible, de manera que aquestes van substituir el sistema hematopoètic malalt per un de sa (Appelbaum, 2007). Aquest procés ha estat millorat amb els anys i d'aquí la creació de les bases de dades de donants de moll d'os i bancs de cèl·lules mare de cordó umbilical (Gahrton *et al.*, 2003). Però més enllà de la donació i el trasplantament, actualment s'explora l'edició genòmica, la teràpia cel·lular, l'enginyeria de teixits i la bioimpresió en 3D. Cadascuna d'aquestes tecnologies es troba en

estadis diferents de desenvolupament i s'anticipa que puguin tenir un paper clau en la millora de la qualitat i l'esperança de vida de les persones. A continuació, revisarem algunes de les aplicacions en investigació i d'altres de disponibles comercialment ja en l'actualitat.

Aplicacions clíniques

De quin arsenal terapèutic disposen realment els metges, en medicina regenerativa? Malauradament, no tota la informació sobre avenços en nous tractaments que ens arriben a través de les notícies es refereixen a teràpies disponibles per a la majoria de pacients, ja que molts d'aquests tractaments es troben o bé en fases molt inicials de recerca *in vitro* o *in vivo*, o bé en fases clíniques experimentals (fig. 3). D'aquí la importància de tenir present que l'aprovació de medicaments per a ús clínic està regulada per agències estatals que avaluen la qualitat, els perfils de seguretat i les evidències d'eficàcia de fàrmacs candidats presentats pels seus desenvolupadors (Vives *et al.*, 2015b). El procés complet entre l'inici de la recerca al laboratori fins l'autorització d'ús comercial del medicament pot trigar anys i, si es descobreixen efectes adversos greus o manca d'eficàcia, molts dels productes candidats que inicien el procés mai no acabaran convertint-se en

Taula 1. Etapes del desenvolupament d'un producte basat en cèl·lules mare mesenquimals aïllades de moll d'os autòleg per al tractament de l'artrosi de genoll. Les diferents fases inclouen la protecció intel·lectual del desenvolupament, les fases preclíniques *in vitro* i *in vivo*, la investigació clínica en humans i actualment queda pendent l'autorització d'ús per part de l'AEMPS a través de clàusula d'exempció hospitalària (Cuende *et al.* 2014). AEMPS: Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris; BM-MSC: cèl·lules mare mesenquimals derivades de moll d'os; Eudra-CT: Registre Europeu d'assajos clínics.

Etapa	Observacions	Referències
Patent	Procediment per a l'obtenció de cèl·lules mare mesenquimals a partir de la fracció mononuclear del moll d'os humà	PCT/ES2009/000547
Bioprocés	Disseny i validació sota Normes de Correcta Fabricació del bioprocés per a la derivació i producció de BM-MSC	Codinach <i>et al.</i> 2016
Estudi preclínic en ovelles	Prova de concepte de seguretat i eficàcia de l'ús de BM-MSC autòlogues per al tractament d'artrosi de genoll	Caminal <i>et al.</i> 2014
Estudis <i>in vitro</i> de BM-MSC humanes	Anàlisi de nivells d'expressió de protooncogens, activitat telomerasa, senescència cel·lular i cariotip	Codinach <i>et al.</i> 2016
Estudi preclínic en ratolins	Anàlisi de la biodistribució de BM-MSC humanes injectades per via intravenosa en soca de ratolí immunodeficient	Codinach <i>et al.</i> 2016
Estudis preclínics en rates	Estudis d'eficàcia i toxicitat de dosi per la infusió intra-articular de BM-MSC humanes en rata	Vives <i>et al.</i> 2015a
Assaig clínic Fase I/II	Tractament de l'artrosi de genoll en 15 pacients mitjançant injecció intra-articular de BM-MSC autòlogues (Eudra-CT: 2009-016449-24)	Soler <i>et al.</i> 2016

medicaments per a ús humà (fig. 3). A la taula 1, es mostra un exemple realitzat al nostre laboratori del Banc de Sang i Teixits per al desenvolupament d'un medicament de teràpia cel·lular indicat per al tractament de la gonartrosi (artrosi de genoll) on s'hi fa palesa la quantitat de requeriments necessaris i, per tant, l'esforç humà, econòmic i el temps que implica (Vives *et al.*, 2015a). D'aquí la importància d'interpretar amb sentit crític la informació que ens arriba a través de les xarxes i els mitjans de comunicació. En aquest sentit, a la taula 2 oferim recursos en línia que poden ajudar el lector a discernir entre realitat i ficció o promesa i engany entre l'enorme oferta de productes i tractaments que podem trobar arreu (Sipp *et al.*, 2017). A més a més, destaquem a continuació un parell d'exemples de productes en fase d'investigació i altres de ja comercialitzats, que ofereixen la promesa de revolucionar la pràctica mèdica sota el control rigorós de la comunitat científica i de les autoritat regulatòries.

Amb tot, la realitat avui és que són molt pocs els tractaments de teràpia gènica, cel·lular i tissular disponibles a la farmàcia dels hospitals, amb l'excepció de l'ús de cèl·lules progenitores que s'utilitzen amb èxit des de fa dècades per a regenerar el sistema hematopoètic. Més recentment, sense necessitat d'utilitzar cèl·lules mare, s'ha aconseguit potenciar el sistema immunitari del mateix pacient amb limfòcits T modificats genèticament per combatre neoplàsies hematològiques (p.ex. leucèmia aguda, crònica i limfomes) (Miliotou i Papadopoulou, 2018).

Productes en investigació clínica

Les cèl·lules mare mesenquimals (MSC, de l'anglès "multipotent Mesenchymal Stromal Cells")

han captat l'interès dels científics perquè tenen propietats immunomoduladores alhora que són capaces de diferenciar en altres cèl·lules que formen teixits especialitzats de llinatge mesodèrmic com ara cartílag, os o greix (Bianco *et al.*, 2013). En aquest sentit, les MSC s'han utilitzat per modular el sistema immune en pacients trasplantats amb progenitors hematopoètics i evitar així la malaltia de l'empelt contra l'hoste, en la qual les cèl·lules trasplantades ataquen el cos del receptor del trasplantament (Amorin *et al.*, 2014). D'altra banda, són molts els treballs que exploren el seu potencial regenerador d'os i cartílag en pacients amb fractures complexes de difícil unió i pacients amb artrosi, respectivament (Vives i Mirabel, 2018). Curiosament, una aplicació innovadora d'aquestes cèl·lules, i que es troba actualment en investigació clínica, és utilitzar-les com a vehicles de virus oncolítics aprofitant la seva capacitat d'empeltar en els vasos que s'originen en els tumors a causa del probable origen de les MSC a partir dels pericits (Hardy *et al.*, 2017; Nombela-Arrieta *et al.*, 2011). D'aquesta manera, els investigadors han creat MSC que s'utilitzen com a vehicles per a l'alliberament d'un adenovirus oncolític (anomenat ICOVIR-5) en pacients amb tumors neurològics malignes (Carceller *et al.*, 2014; Garcia-Castro *et al.*, 2010). Cal destacar que els metges no van observar cap efecte advers greu relacionat amb el tractament experimental i que un de cada cinc pacients va experimentar millora clínica (concretament un nen de 2 anys que patia neuroblastoma metastàtic i que va mantenir-se en remissió completa durant 36 mesos post-tractament). Aquesta aplicació s'allunya de l'ús tradicional de les MSC en clínica i aporta noves eines terapèutiques per al tractament del càncer amb medicaments vius que tenen tropisme per als teixits malalts.

La impressió de teixits vius (o bioimpressió) en 3D és una tecnologia que evoluciona amb gran celeritat i que ha transcendit als grans mitjans de comunicació a causa de la recent creació de màquines que imprimeixen teixits com ara la pell o el pavelló auricular (Cubo *et al.*, 2016; Kang *et al.*, 2016). Dins la medicina regenerativa, l'enginyeria de teixits té com a objectiu fer créixer teixits i òrgans de reemplaçament al laboratori per ajudar a resoldre l'escassetat de teixit atès que es troba disponible per als trasplantaments. Aquí, la bioimpressió 3D és una tecnologia prometedora que hauria de permetre l'automatització i fabricació a escala, així com oferir gran precisió per replicar teixits i òrgans complexos del cos a la mida de cada pacient a partir de dades de tomografia i ressonància magnètica.

En un estudi recent, investigadors americans van bioimprimir teixit cartilaginós en forma d'orella que seguidament es va implantar en animals i va resultar en estructures que maduraven com a teixit funcional i van desenvolupar un sistema de vasos sanguinis (Kang *et al.*, 2016). Aquests primers resultats indicaven que era possible fabricar

estructures amb la mida, la resistència i la funció adequades per a l'ús en humans i un grup d'investigadors xinès ha traslladat aquesta aplicació en humans (Zhou *et al.*, 2018). En el seu estudi, Zhou i col·laboradors descriuen el tractament de la micròtia, una malformació congènita del pavelló auditiu extern, que van abordar amb el trasplantament d'una orella bioimpresa en la forma adequada a cada pacient i que contenia una estructura biodegradable carregada de condrocits autòlegs (és a dir, cèl·lules de cartílag provinent del mateix pacient). Aquesta aproximació es va provar en cinc pacients i es van obtenir resultats satisfactoris quant a seguretat i aspecte estètic del teixit, així com una maduració del cartílag al llarg dels 2.5 anys de seguiment del primer dels pacients. Per tant, efectivament és possible fabricar teixits estables a escala humana adaptables a qualsevol forma. El seu desenvolupament futur permetrà que aquesta tecnologia sigui utilitzada per imprimir tot tipus de teixits vius i estructures orgàniques per a la seva implantació quirúrgica de manera regular. El fet d'utilitzar cèl·lules del mateix pacient és un factor clau per assegurar la compa-

Taula 2. Pàgines web útils per estar al dia de nous avenços en medicina regenerativa.

Informació General	
Blog personal del Dr. Paul Knoepfler, en què presenta i discuteix nous avenços en els camps de recerca en cèl·lules mare i teràpia cel·lular	https://ipscell.com
Comunitat de científics compromesos en la recerca en cèl·lules mare finançada per la Unió Europea amb finalitat de divulgació	https://www.eurostemcell.org
Recursos online mantinguts per la International Society for Cell and Gene Therapy	https://www.celltherapysociety.org/page/CommunityResources
Definicions de conceptes relacionats amb les cèl·lules mare i el seu ús en medicina regenerativa (per l'U.S. National Institutes of Health)	https://stemcells.nih.gov/info/basics.htm
Bases de dades	
Registre Espanyol d'estudis clínics (REec)	https://reec.aemps.es/reec/public/web.html
Registre d'abast mundial que inclou estudis clínics públics i privats (per l'U.S. National Library of Medicine)	https://www.clinicaltrials.gov
Regulació i productes comercials	
Pàgina web de l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris sobre les Teràpies Avançades (inclou teràpia gènica, teràpia cel·lular i enginyeria de teixits)	https://www.aemps.gob.es/ca/investigacionClinica/terapiasAvanzadas/home.htm
Llistat de productes de medicina regenerativa comercialitzats actualment (per l'Alliance for Regenerative Medicine)	https://alliancerm.org/available-products/
Guies per a pacients	
Informació pràctica per a pacients que considerin la possibilitat d'entrar en un assaig clínic (editat per la International Society for Cell and Gene Therapy)	https://www.isscr.org/home/publications/patient-handbook
Web de promoció de l'envelliment saludable de l'Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT)	http://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/promocio_salut/envelliment_saludable/
Advertències sobre Teràpies Cel·lulars sense evidència científica de la seva eficàcia i seguretat (mantingut per la International Society in Stem Cell Research)	https://www.celltherapysociety.org/page/UCT

tibilitat dels teixits bioimpresos, però posa també en relleu possibles dificultats relacionades amb les característiques que podrien tenir cèl·lules provinents de donants vells o malalts. Aquest és un aspecte que alguns emprenedors han tingut en compte i d'aquí la creació de bancs de cèl·lules privats que ofereixen els seus serveis per criopreservar cèl·lules provinents de liposuccions o bé teixit de cordó umbilical al néixer.

Productes comercialitzats

Segurament el producte de teràpia gènica més conegut en aquest moment és el que es basa en la modificació genètica de limfòcits T perquè expressin receptors específics de tumors a la superfície de la membrana cel·lular. Sota el nom genèric de CAR-T (per l'anglès, Chimeric Antigen Receptor-T cells) es comercialitzen actualment dos productes: Kymriah (Novartis) i Yescarta (Kite/Gilead). Kymriah és un medicament compost per cèl·lules CAR-T indicat per al tractament de la leucèmia limfoblàstica, leucèmia limfoide aguda i limfoma de cèl·lules B difús en pacients menors de 25 anys, aprovat per la Food & Drug Administration americana (FDA) l'agost de 2017, així com també per al tractament de pacients adults en relapse/refractaris a limfoma de cèl·lules B, aprovat per la FDA el maig de 2018. En ambdós casos, les cèl·lules T del sistema immunitari del pacient es modifiquen en el laboratori per a què ataquin cèl·lules canceroses molt específicament, superant la restricció per histocompatibilitat. Això s'aconsegueix amb la inserció, per tècniques d'enginyeria genètica, d'un gen que codifica per un receptor especial que té la capacitat d'unir-se amb elevada afinitat a una proteïna present en les cèl·lules canceroses del pacient. Aquestes cèl·lules CAR-T es produeixen en grans quantitats al laboratori i s'infonen al pacient perquè, un cop reconeixin l'antigen, s'activin i lisin el tumor. Aquesta eina de potenciació del sistema immune s'afegeix a les opcions clàssiques de tractament ja existents, com són la quimioteràpia, radioteràpia i cirurgia.

D'altra banda, Epicel (Vericel, www.epicel.com) és un producte de substitució permanent de la pell originat a partir de la pell del mateix pacient. Breument, queratinòcits autòlegs són cocultivats amb cèl·lules murines irradiades per formar el que s'anomena autoempelts epidèrmics cultivats (o CEA, de l'anglès Cultured Epidermal Autografts). Epicel està indicat per al tractament de cremades profundes o completes de la dermis i el seu ús es remunta al 1988 als EUA. Més recentment, el febrer de 2015, es va concedir l'autorització condicional de comercialització a Europa d'Holoclar (Chiesi Farmaceutici, www.chiesi.nl/en/holoclar), que és un producte de teràpia cel·lular basat en el cultiu de cèl·lules mare limbals que permet la regeneració funcional de l'epiteli corneal i afavoreix la recuperació de l'agudesa visual. Holoclar està indicat per al tractament de la deficiència

moderada o severa de cèl·lules mare limbals per cremades oculars.

Turisme mèdic

La cara fosca de la medicina regenerativa rau en l'oferta de medicaments fora del control de les autoritats reguladores o en països amb legislacions menys restrictives que la nostra. Les notícies que llegim a la premsa sobre nous tractaments en desenvolupament han generat una demanda de productes que o bé encara no existeixen o bé estan disponibles en països i indicacions mèdiques molt concretes. D'aquí el naixement de clíniques que prometen tractaments amb cèl·lules mare per a diferents condicions, tant en teràpia com en cosmètica. Si bé és difícil quantificar la magnitud d'aquest problema, treballs recents han revisat sistemàticament incidents i efectes adversos en pacients que han rebut tractaments no regulats per condicions que van des de l'ictus, la lesió medul·lar o l'esclerosi múltiple, fins als liftings facials o l'envelliment (Bauer *et al.*, 2018). El fet que aquest tipus de productes siguin utilitzats sense haver demostrat clínicament la seva seguretat i eficàcia i que no estiguin sota la vigilància de les autoritats competents posa els pacients en una situació de risc (Sharma, 2018).

La promesa de tractaments miraculosos per malalties incurables obre la porta al fet que pacients vulnerables amb expectatives irrealistes, però amb un poder adquisitiu suficient o capaços de mobilitzar altres perquè els financin, acabin rebent tractaments fora de la legalitat, sense fonament científic i posin en perill la seva vida. Això genera confusió en pacients i metges, i requereix millorar el flux d'informació entre la comunitat científica, governs i societat, de manera que tots els actors siguem coneixedors de què és realitat i què és ficció en aquest camp, en el qual l'accés a la nova generació de fàrmacs cel·lulars pren una enorme rellevància per a una població cada vegada més envellida i que reclama conservar nivells alts de qualitat de vida. Aquest és un tema complex en què els governs hi juguen un paper important al ser responsables de les polítiques de salut i de l'accés dels ciutadans als medicaments, que en el cas de la medicina regenerativa en general i de la teràpia cel·lular i gènica en particular implica costos elevats que han de ser convenientment justificats. Per posar-ne només dos exemples: (1) el nou medicament CAR-T de Novartis va sortir a la venda a un preu de 475.000 dòlars (Anònim, 2017); i (2) Glybera, un medicament de teràpia gènica indicat per a pacients adults diagnosticats de deficiència de lipoproteïna lipasa (DLPL) hereditària que presentin atacs greus o múltiples de pancreatitis malgrat seguir una dieta baixa en greixos, costava al voltant del milió d'euros (Morrison 2015). D'aquí sorgeixen reflexions essencials, com ara si les despeses justifiquen la millora dels pacients i la reducció de costos en rehospitalitza-

cions i/o tractaments complementaris, però també si té sentit sotmetre els pacients a tractaments costosos i/o difícils en aquells casos en què tan sols permeten allargar per poc temps les seves vides, o amb una qualitat de vida baixa, o si els ha de convertir en malalts crònics i dependents (Driscoll *et al.*, 2017). O encara més profunda, quant val una vida humana? (Fojo i Grady, 2009)

Davant la promesa de noves solucions a malalties incurables que ofereix la medicina regenerativa, associacions científiques com la International Society for Stem Cell Research (ISSCR) i la International Society for Cell and Gene Therapy (ISCT) realitzen esforços, com a part de la seva activitat, per divulgar sobre el procés necessari fins l'obtenció de tractaments efectius i segurs així com assessorar els legisladors sobre els pros i contres dels nous desenvolupaments. En aquest sentit, és vital que els pacients potencials d'aquests medicaments entenguin els perills associats a rebre tractaments no aprovats i que siguin conscients de l'esforç d'anys que suposa portar un nou medicament al mercat tenint en compte els descobriments i avenços que es fan en universitats i hospitals i a la indústria biotecnològica i farmacèutica. A la taula 2 hi trobareu guies per a pacients i recursos per conèixer conceptes bàsics en medicina regenerativa i cèl·lules mare.

Reptes de futur

Podem entreveure tres etapes diferents en la medicina regenerativa segons l'ús que se'n faci: (1) una "etapa correctiva", en la qual s'investiguen noves aproximacions terapèutiques per revertir processos degeneratius d'òrgans i teixits, o substituir-los; (2) una "etapa preventiva", en què la infusió de cèl·lules o fabricació d'òrgans i teixits a la carta en previsió al seu possible ús futur amb l'objectiu de mantenir estructures i funcions o de rejuvenir els teixits; i (3) una "etapa potenciadora", en què es busca que les funcionalitats d'òrgans i teixits siguin augmentades per assolir millors "prestacions" biològiques. Clarament la primera de les etapes i la segona, en part, tenen gran rellevància en la salut pública, per assegurar la qualitat de vida de la població i la seva productivitat. Part de la prevenció podria ser duta a terme per empreses que explotin la possibilitat de produir òrgans a la carta o, tal i com ja es fa actualment, empreses que aïllen i emmagatzemen cèl·lules mare dels seus clients per un possible ús futur en cas de necessitat i pel qual els pacients (ara "clients") paguen un preu pel servei.

Conclusions

Si bé s'ha progressat vastament en el camp de la medicina regenerativa en les darreres dècades, la translació clínica de nous productes no és àgil ni satisfà completament les expectatives posades per pacients i metges. Així doncs, cada cop es fa

més necessari enfocar la investigació en l'elecció correcta dels biomaterials, la determinació de la font cel·lular i configuració genètica òptimes per a cada aplicació terapèutica, el disseny de bioprocessos productius, i el desenvolupament de tecnologia per a la fabricació en 3D, així com entendre en més profunditat els processos biològics involucrats en l'àmbit genètic, cel·lular, tissular i sistèmic. Un cop superats aquests reptes, el desenvolupament de nous medicaments de medicina regenerativa requereix tant d'una caracterització exhaustiva *in vitro* com d'estudis no clínics en models *in vivo* que es poden perllongar durant anys abans que les autoritats reguladores donin l'aprovació per usar-ho en clínica i la seva aprovació final un cop demostrada la seva seguretat i eficàcia.

Agraïments

Agraïco a Moisès Guardiola, Daniel Vivas i Núria Ribó la lectura crítica del manuscrit i els seus comentaris i suggeriments. Aquest treball ha estat realitzat en el context del projecte ADVANCE(CAT) amb el suport d'ACCIÓ (Agència per a la competitivitat de l'empresa; Generalitat de Catalunya) i per la Unió Europea en el marc del programa operatiu FEDER (Fons Europeu de Desenvolupament Regional) Catalunya 2014-2020. El nostre laboratori forma part de la Red Española de Teràpia Celular (TerCel, expedient RD16/0011/0028) i és reconegut com a Grup de Recerca Consolidat per part de la Generalitat de Catalunya (referència 2017SGR719).

Referències

- Amorin B., Alegretti A.P., Valim V., Pezzi A., Laureano A.M., da Silva M.A., Wieck A, Silla L. 2014. Mesenchymal stem cell therapy and acute graft-versus-host disease: a review. *Human Cell*, 27(4):137-150. <https://doi.org/10.1007/s13577-014-0095-x>
- Anònim. 2017. CAR T-cells: an exciting frontier in cancer therapy (editorial). *The Lancet*, 390(10099): 1006. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32395-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32395-4)
- Appelbaum F.R. 2007. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *New England Journal of Medicine*, 357: 1472-1475. <https://doi.org/10.1056/NEJMp078166>
- Bauer G., Elsallab M., Abou-El-Enein M. 2018. Concise Review: A Comprehensive Analysis of Reported Adverse Events in Patients Receiving Unproven Stem Cell-Based Interventions. *Stem Cells Translational Medicine*. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0282>
- Bianco P., Cao X., Frenette P.S., Mao J.J., Robey P.G., Simmons P.J., Wang C.Y. 2013. The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. *Nature Medicine*, 19: 35-42. <https://doi.org/10.1038/nm.3028>
- Caminal M., Fonseca C., Peris D., Moll X., Rabanal R.M., Barrachina J., Codina D., Garcia F., Cairo J.J., Godia F. *et al.* 2014. Use of a chronic model of articular cartilage and meniscal injury for the assessment of long-term effects after autologous mesenchymal stromal cell treatment in sheep. *New Biotechnology*, 31(5): 492-498. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2014.07.004>
- Caplan A.I. 2003. Embryonic development and the princi-

- ples of tissue engineering. In: Bock G.R., Goode J.A. (eds.), *Tissue Engineering of Cartilage and Bone*. Novartis Foundation Symposia 249, pp. 17-25.
- Carceller F., Aleu A., Casasco A., Guimaraens L., Lopez-Pino M.A., Madero L., Ramirez M. 2014. Superselective intracerebral catheterization for administration of oncolytic virotherapy in a case of diffuse intrinsic pontine glioma. *Journal of Pediatric Hematology/ Oncology*, 36(7): e430-e432.
- Codinach M., Blanco M., Ortega I., Lloret M., Reales L., Coca M.I., Torrents S., Doral M., Oliver-Vila I., Requena-Montero M., et al. 2016. Design and validation of a consistent and reproducible manufacture process for the production of clinical-grade bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*, 18(9): 1197-1208.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2016.05.012>
- Cubo N., Garcia M., Del Canizo J.F., Velasco D., Jorcano J.L. 2016. 3D bioprinting of functional human skin: production and in vivo analysis. *Biofabrication*, 9(1): 015006.
<https://doi.org/10.1088/1758-5090/9/1/015006>
- Cuende N., Boniface C., Bravery C., Forte M., Giordano R., Hildebrandt M., Izeta A., Dominici M., Legal, Regulatory Affairs Committee-Europe ISCT. 2014. The puzzling situation of hospital exemption for advanced therapy medicinal products in Europe and stakeholders' concerns. *Cytotherapy*, 16(12):1597-600.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.08.007>
- Driscoll D., Farnia S., Kefalas P., Maziarz R.T. 2017. Concise Review: The High Cost of High Tech Medicine: Planning Ahead for Market Access. *Stem Cells Translational Medicine*, 6(8): 1723-1729.
<https://doi.org/10.1002/sctm.16-0487>
- Fojo T., Grady C. 2009. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(15): 1044-1048.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djp177>
- Gahrton G., van Rood J.J., Oudshoorn M. 2003. The World Marrow Donor Association (WMDA): its goals and activities. *Bone Marrow Transplantation*, 32(2):121-124.
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704097>
- Garcia-Castro J., Alemany R., Cascallo M., Martinez-Quintanilla J., Arriero M. del M., Lassaletta A., Madero L., Ramirez M. 2010. Treatment of metastatic neuroblastoma with systemic oncolytic virotherapy delivered by autologous mesenchymal stem cells: an exploratory study. *Cancer Gene Therapy*, 17(7): 476-483.
<https://doi.org/10.1038/cgt.2010.4>
- Hardy W.R., Moldovan N.I., Moldovan L., Livak K.J., Datta K., Goswami C., Corselli M., Traktuev D.O., Murray I.R., Peault B., et al. 2017. Transcriptional Networks in Single Perivascular Cells Sorted from Human Adipose Tissue Reveal a Hierarchy of Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells*, 35(5): 1273-1289.
<https://doi.org/10.1002/stem.2599>
- Institut d'Estadística de Catalunya (Idescat). 2018. Web de l'estadística oficial de Catalunya. Data d'accés: 15.09.2018
<https://www.idescat.cat/>
- Kang H.W., Lee S.J., Ko I.K., Kengla C., Yoo J.J., Atala A. 2016. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nature Biotechnology*, 34(3): 312-319.
<https://doi.org/10.1038/nbt.3413>
- Kues W.A., Niemann H. 2004. The contribution of farm animals to human health. *Trends in Biotechnology*, 22(6): 286-294.
<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2004.04.003>
- Langer R., Vacanti J.P. 1993. Tissue engineering. *Science*, 260(5110): 920-926.
<https://doi.org/10.1126/science.8493529>
- Mason C., Dunnill P. 2008. A brief definition of regenerative medicine. *Regenerative Medicine*, 3(1): 1-5.
<https://doi.org/10.2217/17460751.3.1.1>
- Miliotou A.N., Papadopoulou L.C. 2018. CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19(1): 5-18.
<https://doi.org/10.2174/1389201019666180418095526>
- Morrison C. 2015. \$1-million price tag set for Glybera gene therapy. *Nature Biotechnology*, 33(3): 217-218.
<https://doi.org/10.1038/nbt0315-217>
- Nombela-Arrieta C., Ritz J., Silberstein L.E. 2011. The elusive nature and function of mesenchymal stem cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 12(2): 126-131.
<https://doi.org/10.1038/nrm3049>
- Olshansky S.J., Hayflick L., Carnes B.A. 2002. Position statement on human aging. *The Journals of Gerontology: Series A*, 57(8): B292-B297.
<https://doi.org/10.1093/gerona/57.8.B292>
- Sharma R. 2018. Stem Cells and Tissue Engineering in Medical Practice. *Current Drug Targets*.
<https://doi.org/10.2174/1389450119666180831095830>
- Sipp D., Caulfield T., Kaye J., Barfoot J., Blackburn C., Chan S., De Luca M., Kent A., McCabe C., Munsie M., et al. 2017. Marketing of unproven stem cell-based interventions: A call to action. *Science Translational Medicine*, 9(397): aag0426.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag0426>
- Soler R., Orozco L., Munar A., Huguet M., Lopez R., Vives J., Coll R., Codinach M., Garcia-Lopez J. 2016. Final results of a phase I-II trial using ex vivo expanded autologous Mesenchymal Stromal Cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration. *The Knee*, 23.
<https://doi.org/10.1016/j.knee.2015.08.013>
- Vacanti C.A., Kim W., Upton J., Vacanti M.P., Mooney D., Schloo B., Vacanti J.P. 1993. Tissue-engineered growth of bone and cartilage. *Transplantation Proceedings*, 25(1 Pt 2): 1019-1101.
- Vives J., Blanco M., Caminal M., Coca M., Codinach M., Coll R., Doral M., Lloret M., Oliver-Vila I., Ortega I., et al. 2015a. Development of an advanced cell therapy product indicated for the treatment of gonarthrosis. *BMC Proceedings*, 9(Suppl 9): O9.
<https://doi.org/10.1186/1753-6561-9-S9-O9>
- Vives J., Mirabel C. 2018. *Multipotent Mesenchymal Stromal Cells From Bone Marrow for Current and Potential Clinical Applications*. Reference Module in Biomedical Sciences, Elsevier.
- Vives J., Oliver-Vila I., Pla A. 2015b. Quality compliance in the shift from cell transplantation to cell therapy in non-pharma environments. *Cytotherapy*, 17(8):1009-1014.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.02.002>
- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M., Shibuya K., Salomon J.A., Abdalla S., Aboyans V., et al. 2012. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859): 2163-2196.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
- Zhou G., Jiang H., Yin Z., Liu Y., Zhang Q., Zhang C., Pan B., Zhou J., Zhou X., Sun H., et al. 2018. In vitro regeneration of patient-specific ear-shaped cartilage and its first clinical application for auricular reconstruction. *EBioMedicine*, 28: 287-302.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.01.011>