

SELECCIÓN DE DONANTES DE MSC BASADA EN LA EXPERIENCIA Y LEGISLACIÓN

El objetivo es proporcionar al lector un punto de vista real sobre aspectos poco descritos en la literatura, como es la legislación y la selección de donantes, basado en la experiencia de más de 20 años de los grupos pertenecientes a la RICORS-TERAV.



DR. MARIANO GARCÍA-ARRANZ,
Dpto. Cirugía U.A.M. y laboratorio Nuevas Terapias Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD). RICORS TERA



DRA. Mª EUGENIA FERNÁNDEZ SANTOS,
Unidad de Producción de MTAs. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM).
Coordinadora Plataforma de Salas de la RICORS TERA

Las células estromales mesenquimales (MSC) figuran entre los tipos celulares más frecuentemente utilizados como agentes terapéuticos. A pesar de los diversos enfoques para mejorar su eficacia clínica, ésta sigue siendo escasa y se limita a un número bajo de enfermedades, como los trastornos esqueléticos, la enfermedad de injerto contra huésped y la inflamación intestinal. Sorprendentemente, los protocolos dedicados a las aplicaciones clínicas de las MSC son extremadamente variables, presentando diferencias en las fuentes celulares, los procesos de almacenamiento, la preservación celular y las formas de administración, entre otros. En el presente artículo, intentamos revisar algunas de estas cuestiones, que han sido significativamente menos investigadas que la biología de las MSC utilizadas como herramientas terapéuticas, pero sin duda, importantes para el éxito de los ensayos clínicos. Abordaremos la evolución de la legislación que rigen estos productos de terapia celular, así como los criterios legislativos para la selección de donantes, sin olvidar el proceso de cambio que en estos momentos está sufriendo la legislación europea con respecto al uso de Sustancias de Origen Humano (SoHo) que merece un capítulo aparte. El objetivo es proporcionar al lector un punto de vista, de aspectos poco descritos en la literatura, basado en la experiencia que los grupos de investigación

de la RICORS-TERAV tienen en la fabricación de MSCs para su uso como tratamiento en terapia celular somática.

Legislación para el uso de las MSC como medicamentos de terapia avanzada

Aunque desde hace años se fabrican productos de terapia celular para el tratamiento de distintas enfermedades, el proceso de regulación legal de su producción y uso terapéutico como medicamentos se ha empezado a desarrollar en la primera década del siglo XXI. En la Unión Europea (UE) se ha establecido una legislación específica para aprobar la comercialización de productos de terapia celular y génica con el fin de garantizar su calidad, seguridad y eficacia (Tabla 1). La posibilidad de que estos productos se conviertan en medicamentos se abordó inicialmente en la Unión Europea (UE) mediante las primeras directivas europeas sobre medicamentos (Directiva 2003/63/CE y Reglamento 726/2004/CE), pero no fue hasta 2007 cuando se introdujo un marco normativo específico para los denominados medicamentos de terapia avanzada (del inglés, ATMP) (Reglamento 1394/2007/CE). Posteriormente, los requisitos científicos y técnicos de estos ATMP se han ido completando con sucesivas directivas (Directiva 2009/120/CE, EU GMP-ATMPs).

Los productos de terapia génica, terapia celular somática e ingeniería tisular se consideran ATMP si contienen genes, células o tejidos que han sufrido una manipulación sustancial (Reglamento 1394/2007/CE, anexo I) que afecta a las características biológicas, las funciones fisiológicas o las propiedades estructurales relevantes para su uso clínico. También incluyen células o tejidos que se utilizan para funciones diferentes a las originales, o en localizaciones diferentes en el receptor que en el donante. Las MSC cumplen los requisitos para ser ATMP. Se someten a manipulaciones sustanciales, se obtienen de diferentes tejidos y se utilizan para una amplia variedad de aplicaciones. Además, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), responsable de evaluar la comercialización de los ATMP a través del Comité de Terapias Avanzadas-CAT, considera que estos productos son medicamentos especiales y que su producción debe seguir sus propias normas de calidad (EU ATMPs-GMP, Tabla1).

Aspectos a analizar.

1. Legislación específica para la selección de donantes.

La legislación europea exige una adecuada selección del donante, la garantía de la trazabilidad de las células y tejidos donados, y su procesamiento en condiciones de calidad que garanticen su seguridad. Según la Directiva europea 2004/23/CE, las donaciones deben ser voluntarias, y los donantes deben disponer de información adecuada sobre el procedimiento de obtención y el uso futuro de las células o tejidos donados. También debe garantizarse la confidencialidad los donantes. Los procedimientos de evaluación y análisis de los donantes deben documentarse, y debe informarse de cualquier anomalía importante.

En Europa, la autorización de los establecimientos de tejidos se concede conforme a lo dispuesto en la Directiva 2004/23/CE, 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. Estas autorizaciones suelen ser específicas para cada tipo de tejido o célula obtenido y son válidas durante un periodo de tiempo determinado, al término del cual pueden renovarse previa comprobación de que persisten las condiciones y requisitos que dieron lugar a su concesión. Los tejidos obtenidos deben ser empaquetados y etiquetados de acuerdo con la Directiva 2004/23/CE y 2006/17/CE y la entrega a los centros de fabricación debe realizarse con trazabilidad de la temperatura y por una empresa de transporte cualificada.

2. Selección de donantes.

La fabricación de células para aplicaciones clínicas comienza con una selección precisa de donantes vivos de acuerdo con las normas legales/éticas. Esta selección incluye tanto el tejido de origen como la persona donante.

En cuanto al tejido donante, se ha escrito mucho destacando que las MSC de diferentes orígenes (tejido adiposo, médula ósea, gelatina de Wharton, etc.) tienen algunas propiedades específicas. Sin embargo, se ha escrito poco sobre la influencia del donante en las capacidades de las MSC. En consecuencia, aquí resumimos brevemente algunos requisitos mínimos para la donación de MSC. Antes de abordar este punto, surge una duda: ¿MSC, autólogas o alogénicas? Las MSC autólogas serían potencialmente el mejor producto porque se evita el rechazo inmunológico, pero tienen un coste de producción muy elevado al requerir dos procedimientos quirúrgicos para el paciente: uno para la obtención del producto celular y un segundo para la implantación celular; un incremento de tiempo para la disponibilidad del producto celular; y un aumento en el porcentaje de posibles problemas (contaminación, fallos técnicos de instalaciones,...). Las MSC alogénicas procedentes de donantes seleccionados presentan, desde nuestro punto de vista, cuatro ventajas fundamentales: menor costes de producción, tiempos de disponibilidad del tratamiento más cortos, selección de donantes con productos de mayor potencial y, lo más importante, con escasa inmunogenicidad, evadiendo el sistema inmune del huésped (Inmunoevasivas, aunque algunos artículos científicos si hablan de una pequeña reacción inmunológica). En términos de seguridad, las MSC alogénicas hasta la fecha han demostrado las mismas propiedades que las autólogas. En cuanto a la eficacia, hasta donde sabemos, ya se han llevado a cabo ensayos clínicos Fase III, como el ensayo ADMIRE2 (Darvastocell), primer ensayo clínico fase III realizado con células troncales mesenquimales derivadas del tejido adiposo (ADSC) alogénicas que demostró eficacia significativa. Otro aspecto relevante es la posibilidad de generar "bancos celulares" a partir de células alogénicas derivadas de donantes óptimos, es decir, aquellos que poseen MSCs con el mayor potencial antiinflamatorio e inmunosupresor.

Entre los requisitos fundamentales de un donante están la ausencia de patógenos, para lo cual deben descartarse los siguientes: VIH, VHB, VHC, *Treponema pallidum*, Toxoplasmosis, Parvovirus, Virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus, Virus del Nilo y priones, COVID-19 (se exigen dos PCR negativas y una prueba de anticuerpos IgM negativa); también se les exigirán resultados dentro de rangos normales en las pruebas rutinarias (hematología, bioquímica), y ausencia de: fiebre, signos o síntomas de infecciones bacterianas, fúngicas o víricas concurrentes, antecedentes neoplásicos, transfusiones sanguíneas y tatuajes o piercing durante 4-6 meses previos a la donación. Por último, es recomendable que no hayan viajado a zonas de riesgo de enfermedades infecciosas en los tres meses anteriores (Principios Rectores Oficiales de la OMS (EB123/5) y resolución WHA57.18 de 2009).



Los individuos que cumplen los requisitos expuestos pueden ser donantes de MSC pero, ¿cómo seleccionar a aquellos cuyas MSC mantienen intactas sus propiedades regenerativas/reparadoras? Se han realizado algunos estudios para responder a esta pregunta en relación con el sexo, la edad/longitud del microsatélite, los hábitos de vida (tabaco/alcohol, deporte). El principal resultado es que las mujeres producen un mayor número de MSC con un mejor potencial inmunomodulador. Nuestra experiencia indica que la donante "ideal" para obtener células estromales mesenquimales procedentes de tejido graso (ADSC) es una mujer joven (<40 años) con hábitos de vida saludables (sin tabaco, alcohol, ni otras drogas), sin exceso de tejido fibroso (como los atletas) y con un IMC inferior a 26,8. En el caso de las MSC procedentes de médula ósea (BM-MSC), cualquier persona entre los 18 y los 40 años puede ser un buen candidato (Directiva 2015/566/UE). No obstante, algunos estudios no recomiendan donantes que padezcan hipertensión arterial no controlada, diabetes *mellitus*, alguna enfermedad cardiovascular, neurológica, pulmonar, renal, hepática, etc. graves. Otros factores de riesgo son el abuso de drogas intravenosas, prácticas sexuales de riesgo, hemofilia, etc.; antecedentes de enfermedades inflamatorias oculares (iritis, epiescleritis) o fibromialgia, donantes que reciben tratamiento con litio, recuentos de plaquetas inferiores a 120.000/ml. o aquellos que pesan menos de 50 kg o más de 130 kg. En cuanto a las donaciones de MSC de Cordón Umbilical (UC-MSC), los requisitos establecidos por la legislación mundial para los donantes

son: la historia clínica de la madre sobre todo en relación a posibles enfermedades infecciosas, hematológicas o de cualquier otro tipo que pudieran contraindicar el uso de sangre de cordón; análisis de la sangre de la madre en el momento del parto para descartar cualquier proceso infeccioso que pudiera ser transmisible a la sangre de cordón; y examen clínico del bebé al nacer, y aconsejable 3 meses después de la recogida de la muestra. No nos consta que existan estudios publicados en revistas científicas que hayan evaluado el mejor donante de cordón umbilical, ni en relación con la edad de la madre ni con la raza. Por lo tanto, a excepción de los datos de seguridad, no es posible proponer criterios de selección de donantes para este tipo de MSC.

3. Conclusiones

Aunque son muchos los aspectos a analizar en el desarrollo y producción de terapias avanzadas, en esta ocasión hemos querido centrarnos en aspectos legislativos así como en la selección del donante, aspectos poco evaluados en la literatura pero que, a nuestro juicio, son fundamentales para la obtención de un óptimo cultivo celular desde "*bench to bedside*".

Dado que muchos profesionales tienen una experiencia limitada en los mecanismos reguladores que rigen el uso de Medicamentos de Terapias Avanzadas, resumimos en primer lugar la legislación aplicable a las terapias celulares.

Tres aspectos incluidos en esta legislación son especialmente importantes: la definición de medicamentos de Terapias Avanzadas, el papel de la selección de donantes y la determinación de la fabricación celular en condiciones GMP. El objetivo de la selección de donantes es garantizar la trazabilidad de los productos (células, tejidos) donados para asegurar la información sobre el futuro de la donación, que será voluntaria, confidencial y altruista. La regulación de los productos celulares generados en condiciones GMP ha favorecido el desarrollo de ensayos clínicos basados en células, en particular las MSC. Esta normativa es importante porque pone de relieve la trascendencia de una buena definición de los productos utilizados, desde los materiales de partida, hasta la recogida y envío de los productos de Terapias Avanzadas generados. Obviamente, dado que el campo de este tipo de terapias avanza con mucha rapidez, los procedimientos legislativos deben actualizarse periódicamente. En este sentido, consideramos esencial reconocer el enorme esfuerzo y trabajo de las agencias reguladoras para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de esta nueva familia de fármacos.

El primer paso en la fabricación de MSC es la selección de donantes vivos, que debe realizarse respetando las normas legales y éticas dictadas por las autoridades. Destacamos los parámetros para definir un "donante óptimo", según la procedencia de las MSC del tejido adiposo, la médula ósea o el cordón umbilical.

TABLA 1. LEGISLACIÓN Y GUÍAS DE LA UNIÓN EUROPEA.

ABREVIATURA	BREVE DESCRIPCIÓN
Directive 2003/63/EC	Primer Reglamento sobre terapia génica y celular como medicamentos.
Directive 2004/23/EC	Normativa sobre donantes de células y tejidos como materiales de partida.
Regulation (EC) No 726/2004	Primera mención de los ATMP como medicamentos.
2006/17/EC	Normativa sobre donantes de células y tejidos como materiales de partida.
EMA/CHMP/410869/2006	Desarrollo, fabricación y control de calidad, para el desarrollo no clínico y clínico de medicamentos celulares. Abarca medicamentos de terapia celular somática y productos de ingeniería tisular.
Regulation (EC) No 1394/2007	Desarrollo del Reglamento sobre ATMP.
EMA/CHMP/BWP/534898/2008 (Rev. 2) (2008)	Requisitos de calidad de un medicamento en investigación para un ensayo clínico.
(WHO) EB123/5 (2008)	Principios rectores de la Organización Mundial de la Salud sobre trasplante de células, tejidos y órganos humanos.
WHA57.18 (2009)	Resolución sobre la obtención de órganos y el trasplante alogénico/Xenogénico.
Directive 2009/120/EC	Reglamento sobre los requisitos científicos y técnicos de los ATMP.
Directive 2015/566/EU	Selección de donantes.
EU GMP-ATMP (2017)	Prácticas Correctas de Fabricación específicas para los ATMP.

ATMP, Medicamentos de Terapia Avanzada ³

Referencias:

1. Sánchez-Guijo, F., Avendaño-Solá, C., Badimón, L. et al. Role of Hospital Exemption in Europe: position paper from the Spanish Advanced Therapy Network (TERAV). Bone Marrow Transplant 58, 727–728 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41409-023-01962-0>.
2. Garcia-Olmo D, Gilaberte I, Binek M, D Hoore AJL, Lindner D, et al. Follow-up Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Darvadstrocel (Mesenchymal Stem Cell Treatment) in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ADMIRE-CD Phase 3 Randomized Controlled Trial. Dis Colon Rectum. 2022 May 1;65(5):713-720. doi: 10.1097/DCR.0000000000002325.
3. Fernández-Santos ME, Garcia-Arranz M, Andreu EJ, et al (2022). Optimization of Mesenchymal Stromal Cell (MSC) Manufacturing Processes for a Better Therapeutic Outcome. Front. Immunol. 13:918565. doi: 10.3389/fimmu.2022.918565.

