

GRUPO DE CRIOBIOLOGIA Y TERAPIA CELULAR

DATOS ADMINISTRATIVOS

Coordinador (desde noviembre de 2014):

Dr. Miguel Blanquer Blanquer

Servicio de Hematología.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Ctra. Cartagena km 7, 30120 Murcia.

Tel: 968-369094 - Fax: 968-369088

miguelblanquer@gmail.com

Secretaria (desde noviembre de 2014)

Dra. Olga López Villar

Servicio de Hematología

Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Paseo San Vicente, 58-182

Tfno. 923 291634

Miembros: representantes de servicios de Hematología y Hemoterapia de más de 20 centros españoles

PROYECTOS

Enfermedades hematológicas:

- Estudio prospectivo multicéntrico de factibilidad, seguridad y actividad biológica y clínica del tratamiento de mantenimiento con linfocitos efectores autólogos asociados a rituximab en el linfoma folicular (LF-NK). 23 pacientes incluidos, finalizado reclutamiento, 23 pacientes incluidos, 4 siguen en tratamiento. CUN, CH Navarra, H. San Pedro (Logroño), H. Miguel Servet, H. Lozano Blesa (Zaragoza)
- Tratamiento de las citopenias pos-transplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas mediante la administración de células mesenquimales. 5 pacientes incluidos. HU Salamanca, CUN, HU Virgen del Rocío.
- Ensayo clínico multicéntrico para tratamiento de la EICHa refractaria con mesenquimales de la grasa. Pendiente de enviar a la AEMPS. H. Virgen del Rocío, HU Salamanca, CUN, H. Virgen de la Arrixaca.
- Infusión de células natural killer en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos con leucemia/linfoma T refractaria. Activo, 3/10 pacientes reclutados. H. La Paz.
- “LANK-2”: Inmunoterapia con células natural killer activadas y expandidas junto con quimioterapia de rescate en niños, adolescentes y adultos jóvenes

con leucemia aguda en recaída o refractariedad (LYDIA).” La Paz y Hospital 12 de octubre. Activo, 5/10 pacientes reclutados.

- Ensayo clínico Fase I para evaluar la seguridad y dosis de la infusión de células NK autólogas expandidas y activadas en la consolidación del tratamiento de los enfermos con mieloma múltiple en segunda o más recaída. La Paz y Hospital 12 de octubre. Activo, 5/10 pacientes reclutados.

Enfermedades cardio-vasculares:

- Ensayo clínico en fase I/II prospectivo, abierto, no aleatorizado de angiogénesis terapéutica en pacientes diabéticos con isquemia crítica de miembros inferiores mediante administración de células CD133 positivas movilizadas con G-CSF. Finalizado: 12 pacientes incluidos. HU Salamanca, H. Clínico Valladolid, H. Joan XIII Tarragona, H. Virgen de la Arrixaca, CUN.
- Efecto de la infusión intracoronaria de células mononucleares derivadas de la médula ósea (CMN-MO) sobre la mortalidad por cualquier causa en el infarto agudo de miocardio. Estudio de fase III, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto y con grupo control paralelo. Promotor: Queen Mary and Westfield College, University of London (United Kingdom). Coordinador a nivel nacional: Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Financiado por: Comisión Europea bajo el programa FP7. Reclutamiento previsto: 3000 pacientes.
- Ensayo clínico de factibilidad, seguridad y eficacia de la terapia de resincronización cardíaca y del trasplante intracoronario de células madre mononucleares de médula ósea en pacientes con infarto agudo de miocardio. G. Marañón, Córdoba, Valladolid, Badajoz, Alicante, Salamanca (coordinado H. Gregorio Marañón)

Enfermedades autoinmunes:

- Tratamiento de la Enfermedad de Crohn Fistulosa mediante implante de células madre mesenquimales autólogas derivadas de tejido adiposo (CSM-CROH). Abierto. 15/15 pacientes incluidos. Pendientes visita de cierre e informe final. CUN, CH Navarra, La Paz
- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, comparativo y add-on, en dos grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de las células madre autólogas derivadas del tejido adiposo para el tratamiento de la patología perianal compleja en pacientes sin enfermedad inflamatoria intestinal. Fase III. 31/80 pacientes reclutados, 16 pacientes tratados. CUN, H Jiménez Díaz, H Salamanca, H Lozano Blesa Zaragoza, H. Virgen Del Rocío.

Enfermedades neurológicas:

- Ensayo clínico en fase I/II de utilización de las células madre de médula ósea autólogas en pacientes con Esclerosis lateral amiotrófica. Fase de ampliación financiada y 63/63 pacientes reclutados. H. Virgen de la Arrixaca.
- Ensayo clínico en fase I/II: Efectos de la implantación intramuscular de células troncales de médula ósea en enfermos de Esclerosis Lateral Amiotrófica. 3/20 pacientes incluidos. H. Virgen de la Arrixaca.
- Ensayo clínico fase II, unicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado para valorar la eficacia de la infusión intra-arterial de células monocleadas de

médula ósea autólogas en pacientes con Ictus Isquémico. Reclutamiento previsto: 20 pacientes. H. Virgen del Rocío.

Enfermedades dermatológicas:

- Ensayo clínico en fase I/II de utilización de membrana amniótica para la epitelización de grandes heridas. 3/10 pacientes incluidos. H. Virgen de la Arrixaca.

Enfermedades hepáticas:

- Ensayo piloto (Fase I/II) para la valoración de la factibilidad, tolerancia y efectos terapéuticos de la administración de células progenitoras endoteliales (EPC) autólogas obtenidas de médula ósea en pacientes con cirrosis avanzada en lista de espera para trasplante o con contraindicación para trasplante (EPC-CIRR). Terminado reclutamiento, analizando resultados. CUN.
- Ensayo clínico en fase I-II de vacunación terapéutica de pacientes con hepatitis crónica c mediante la administración de células dendríticas autólogas transducidas con un vector adenoviral que codifica la proteína NS3 (CD-AdNS3). 6/18 pacientes incluidos. CUN. No se espera reclutar más por existir tratamiento alternativo.

Tumores sólidos:

- Estudio prospectivo fase II de la vacunación con células dendríticas autólogas en pacientes con cáncer de mama HER2 en estadios II-III (DEND-CM). 22 pacientes incluidos. En seguimiento. CUN, CH Navarra.
- Estudio fase II aleatorio con inmunoterapia mediante células dendríticas en pacientes con metástasis hepáticas resecaadas de carcinoma colorrectal (CD-2009-01). 33/36 pacientes incluidos, 8 tratados. CUN, CH Navarra.
- Estudio prospectivo en fase II de la eficacia y seguridad de la vacunación con células dendríticas autólogas en pacientes con adenocarcinoma de colon localmente avanzado de alto riesgo (CDCC/2010). 37 pacientes preseleccionados, incluidos 8. CUN.
- Estudio fase II con inmunoterapia mediante células dendríticas e hiltonol en pacientes con tumores sólidos (CD-2010-01). 6/25 pacientes incluidos. CUN. No se espera reclutar más por existir tratamiento alternativo.
- Inmunoterapia basada en el uso de células dendríticas en tumores sólidos avanzados de niños y adultos jóvenes. Activo, 2 pacientes reclutados, 1 excluido, 1 tratado.

Enfermedades ósteo-articulares:

- Tratamiento de la Artrosis mediante la inyección intra-articular de Células Madre Mesenquimales de Médula Ósea (CMM-ART). 30/30 pacientes incluidos. Evaluando resultados. CUN, HU Salamanca.
- Tratamiento de la Artrosis mediante la inyección intra-articular de células madre mesenquimales de Médula ósea y plasma rico en factores de crecimiento. Aprobadas modificaciones en CEIC. 11 paciente reclutado. CUN, HU Salamanca, H la Esperanza Vitoria.
- Ensayo clínico en fase I/II prospectivo, abierto, no aleatorizado para el tratamiento de la discopatía degenerativa intervertebral lumbar mediante

artrodesis posterolateral instrumentada y células madre mesenquimales autólogas. Finalizado. Analizando resultados. HU Salamanca.

- Ensayo clínico en fase II prospectivo, abierto, no aleatorizado de tratamiento de la necrosis avascular de cabeza de fémur con células mesenquimales autólogas. 8 pacientes incluidos. HU Salamanca.
- Evaluación de la eficacia y seguridad del injerto de CME autólogas para mejorar la cicatrización ósea en pacientes con necrosis avascular de cabeza femoral. Proyecto Europeo REBORNE (Regenerating Bone Defects Using New Biomedical Engineering Approaches) 7º Programa Marco de la UE. Abierto. H. Puerta de Hierro, H. la Paz, hospitales franceses, alemanes e italianos.
- Rationale on safety in MSCs use from third party donors, in patients with avascular necrosis of the femoral head developed following Stem Cell Transplantation (SCT). Proyecto Europeo REBORNE (Regenerating Bone Defects Using New Biomedical Engineering Approaches) 7º Programa Marco de la UE. Abierto. H. Puerta de Hierro, H. la Paz, hospitales franceses, alemanes e italianos.
- Evaluación de la eficacia y seguridad del injerto de un biomaterial combinado con Células Mesenquimales autólogas para mejorar la cicatrización ósea en pacientes con retraso en la consolidación de fractura de huesos largos, que requieren injerto de aposición o una alternativa ortobiológica. Proyecto Europeo REBORNE (Regenerating Bone Defects Using New Biomedical Engineering Approaches) 7º Programa Marco de la UE. Abierto. H. Puerta de Hierro, H. la Paz, hospitales franceses, alemanes e italianos.
- Ensayo clínico en fase I de utilización de células mesenquimales de médula ósea autólogas sembradas sobre matriz porosa de fosfato tricálcico y matriz osea desmineralizada en pacientes con osteonecrosis mandibular. Pendiente de aprobaciones. H. Virgen de la Arrixaca.
- Ensayo clínico en fase I/II de utilización de células madre mesenquimales de médula ósea fucosiladas en pacientes con osteoporosis establecida con fractura vertebral. Pendiente de aprobaciones. H. Virgen de la Arrixaca.

Enfermedades torácicas:

- Tratamiento de la fuga aérea postoperatoria tras resección pulmonar en pacientes de riesgo elevado, mediante la administración de células autólogas. 2 pacientes tratados. HU Salamanca.
- Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática con células madre mesenquimales de médula ósea. Pacientes incluidos: 9. Escalada de dosis. CUN, HU Salamanca.

Enfermedades oftalmológicas:

- Ensayo clínico en fase I/II de inyección intravítrea de células madre de médula ósea autólogas en pacientes con retinosis pigmentaria. 3/20 pacientes tratados. H. Virgen de la Arrixaca.
- Ensayo clínico fase III del extracto de membrana amniótica como tratamiento sintomático del ojo seco severo en comparación con el tratamiento mediante colirio de suero autólogo. Pendiente de aprobaciones. CUN.

Publicaciones:

- Ricardo Diez Valle, et al. (2012) Dendritic cell vaccination in glioblastoma after fluorescence-guided resection. *World Journal of Clinical Oncology*. 11/2012; 3(11):142-9
- Sara Llufríu, et al. (2014) Randomized Placebo-Controlled Phase II Trial of Autologous Mesenchymal Stem Cells in Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* 12/2014; 9(12):e113936
- D'Avola, et al. (2014) 072 phase 1–2 clinical trial in patients with decompensated liver cirrhosis treated with bone-marrow derived endothelial progenitor cells: preliminary safety and efficacy analysis. *Journal of Hepatology* 04/2014; 60(1):S30.
- Pedro Redondo, et al. (2015) Efficacy of Autologous Melanocyte Transplantation on Amniotic Membrane in Patients With Stable Leucoderma: A phase I-II, Randomized, Intraindividually Controlled Clinical Trial. **JAMA Dermatology** (aceptado para su publicación)
- *Haematologica*. 2011 Jul;96(7):1072-6. Mesenchymal stem cells expanded in vitro with human serum for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease: results of a phase I/II clinical trial. Pérez-Simon JA, López-Villar O, Andreu EJ, Rifón J, Muntion S, Diez Campelo M, Sánchez-Guijo FM, Martínez C, Valcarcel D, Cañizo CD.
- *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Oct;20(10):1580-5. Sequential third-party mesenchymal stromal cell therapy for refractory acute graft-versus-host disease. Sánchez-Guijo F, Caballero-Velázquez T, López-Villar O, Redondo A, Parody R, Martínez C, Olavarría E, Andreu E, Prósper F, Díez-Campelo M, Regidor C, Villaron E, López-Corral L, Caballero D, Cañizo MC, Pérez-Simon JA.
- *Stem Cells*. 2012 Jun;30(6):1277-85. Neurotrophic bone marrow cellular nests prevent spinal motoneuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis patients: a pilot safety study. Blanquer M1, Moraleda JM, Iniesta F, Gómez-Espuch J, Meca-Lallana J, Villaverde R, Pérez-Espejo MÁ, Ruíz-López FJ, García Santos JM, Bleda P, Izura V, Sáez M, De Mingo P, Vivancos L, Carles R, Jiménez J, Hernández J, Guardiola J, Del Río ST, Antúnez C, De la Rosa P, Majado MJ, Sánchez-Salinas A, López J, Martínez-Lage JF, Martínez S.
- *Magn Reson Imaging*. 2013 Oct;31(8):1298-308. Acute and chronic MRI changes in the spine and spinal cord after surgical stem cell grafting in patients with definite amyotrophic lateral sclerosis: post-infusion injuries are unrelated with clinical impairment. García Santos JM, Blanquer M, Torres del Río S, Iniesta F, Espuch JG, Pérez-Espejo MÁ, Martínez S, Moraleda JM.
- *J Neurosci Methods*. 2010 Aug 30;191(2):255-7. A surgical technique of spinal cord cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis. Blanquer M, Pérez-Espejo MA, Martínez-Lage JF, Iniesta F, Martínez S, Moraleda JM.
- *Wound Repair Regen*. 2010 Jul-Aug;18(4):368-77. Amniotic membrane induces epithelialization in massive posttraumatic wounds. Insausti CL, Alcaraz A, García-Vizcaíno EM, Mrowiec A, López-Martínez MC, Blanquer M, Piñero A, Majado MJ, Moraleda JM, Castellanos G, Nicolás FJ.

Abierto registro de donantes sanos que hayan recibido plerixafor.
Contacto: Dra. Magdalena Carmona facilitita, e-mail
magdalena.carmona.sspa@juntadeandalucia.es, teléfono 649986235 para que pueda
contactar con ella quien tenga algún caso.

REUNIONES DEL GRUPO

- Reunión ordinaria noviembre de 2014, Madrid (Reunión de la SEHH)
- Reunión extraordinaria marzo de 2014. Málaga (Reunión del GETH)