

ANEXOS

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL

RD16/0011/0005

Investigador principal

Felipe Prósper Cardoso

Centro de realización y ubicación

Servicio de Hematología y Terapia Celular. Clínica Universidad de Navarra.
Avenida Pío XII, 36. 31008, Pamplona (España). Email: fprosper@unav.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

El trabajo de nuestro grupo se centra en las siguientes líneas de investigación:

- Entender los mecanismos celulares y moleculares implicados en los procesos de regeneración tisular y fibrosis mediante la aplicación de nuevas tecnologías genómicas de high throughput, single cell, CRISPR/Cas).
- Desarrollar terapias avanzadas basadas en la conjunción de nuevas poblaciones regenerativas, biomateriales y nanotecnología.
- Validar dichas terapias en nuevos modelos tisulares y de enfermedad in vitro e in vivo.
- Desarrollar ensayos clínicos de Terapias avanzadas.

De forma general, son las enfermedades cardiovasculares y osteoarticulares donde hemos desarrollado estas estrategias de forma fundamental.

Colaboración establecida dentro de la Red

En el contexto del programa de CARDIOCEL, hemos establecido colaboraciones con grupos de la red (Dr. Fernández Avilés o el grupo del Dr. Miguel Torres y del Dr. José María Pérez Pomares), dirigidos a entender y desarrollar mecanismos de regeneración y reparación cardíaca, así como grupos externos (Dr. Menasche, Dr. Janssen, Dr. Cohen).

Además, participamos con grupos de otros programas de la red (OSHICEL) en el desarrollo de ensayos clínicos en patologías inflamatorias y osteoarticulares (Dr. Sánchez Guijo, Dr. Moraleda, Dr. García Sancho, Dr. García-Olmo, Dr. Soria).

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Stuckensen K, Schwab A, Knauer M, Muiños-López E, Ehlicke F, Reboredo J, Granero-Moltó F, Gbureck U, Prósper F, Walles H, Groll J. Tissue Mimicry in Morphology and Composition Promotes Hierarchical Matrix Remodeling of Invading Stem Cells in Osteochondral and Meniscus Scaffolds. *Adv Mater*. 2018 May 30:e1706754
- Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Moltó F, Núñez-Córdoba JM, Sánchez-Echenique C, Bondía JM, Aquerreta JD, Andreu EJ, Ornilla E, Villarón EM, Valentí-Azcárate A, Sánchez-Guijo F, Del Cañizo MC, Valentí-Nin JR, Prósper F. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med*. 2016 Aug 26;14(1):246.
- Garbayo E, Gavira JJ, de Yebenes MG, Pelacho B, Abizanda G, Lana H, Blanco-Prieto MJ, Prosper F. Catheter-based Intramyocardial Injection of FGF1 or NRG1-loaded MPs Improves Cardiac Function in a Preclinical Model of Ischemia-Reperfusion. *Sci Rep*. 2016 May 17;6:25932. doi: 10.1038/srep25932.
- Redondo P, Giménez de Azcarate A, Núñez-Córdoba JM, Andreu EJ, García-Guzman M, Aguado L, Prosper F. Efficacy of Autologous Melanocyte Transplantation on Amniotic Membrane in Patients With Stable Leukoderma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2015 Aug;151(8):897-9.
- Ruiz-Villalba A, Simón AM, Pogontke C, Castillo MI, Abizanda G, Pelacho B, Sánchez-Domínguez R, Segovia JC, Prósper F, Pérez-Pomares JM. Interacting resident epicardium-derived fibroblasts and recruited bone marrow cells form myocardial infarction scar. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 19;65(19):2057-66.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL

RD16/0011/0037

Investigador principal

Antonio Bernad Miana

Centro de realización y ubicación

Departamento de Inmunología y Oncología. Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC).
C/Darwin 3, Cantoblanco (Campus UAM). 28049, Madrid (España). Email: abernad@cnb.csic.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Identificación y caracterización de la población de progenitores cardíacos adultos, así como su implicación en el recambio fisiológico del órgano.
- Regulación y envejecimiento de los progenitores cardíacos Bmi1+ en el adulto. Consecuencias de la exposición a concentraciones suprafiológicas e hipoxia.
- Estudio de los programas genéticos implicados en el automantenimiento de progenitores cardíacos Bmi1+ adultos.
- Definición del nicho funcional de progenitores cardíacos Bmi1+ adultos.
- Mejora de los procedimientos actuales de Terapia Celular alogénica utilizando de progenitores cardíacos adultos.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboración con José María Pérez Pomares (Málaga) y Felipe Prósper (Pamplona) para la caracterización del papel de progenitores cardíacos Bmi1+ en el adulto.
- Colaboración con Felipe Prósper (Pamplona) para la definición del miRNAoma específico de vesículas extracelulares de progenitores cardíacos adultos.
- Colaboración con Miguel Torres (Madrid) para analizar la función de cmyc en los progenitores cardíacos Bmi1+ en el adulto. Eventual papel en competición celular.
- Colaboración con José A. Andrades (Málaga) para la caracterización del papel del miR-335 en hMSC.
- Colaboración con Francisco Fernández-Avilés (Madrid) en el estudio de la matriz de-celularizada sobre progenitores cardíacos Bmi1+ adultos y la realización del ensayo clínico CARE-MI
- Colaboración con Alberto Martínez-Serrano (Madrid) para el estudio de la problemática asociada a la senescencia replicativa en hMSC: análisis del componente miRNA.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Herrero D, Susana Cañón, Beatriz Pelacho, María Salvador-Bernáldez, Susana Aguilar, Cristina Pogontke, Rosa María Carmona, Jesús María Salvador, Jose María Perez-Pomares, Ophir David Klein, Felipe Prósper, Luis Jesús Jimenez-Borreguero, Antonio Bernad. Bmi1-progenitor cell ablation impairs the angiogenic response to myocardial infarction (2018). **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, in press.
- Herrero D, Tomé M, Cañón S, Cruz FM, Carmona RM, Sanchez R, Fuster E, Segovia JC, Roche E, Bernad A. Redox-dependent BMI1 activity drives in vivo adult cardiac progenitor cell differentiation (2017). **Cell Death Differ** 25(4):807-820.
- Torán JL, Susana Aguilar, Juan Antonio López, Carlos Torroja, Juan Antonio Quintana, José Luis Abad, Patricia Gomes-Alves, Paula Maria Alves, Luis R-Borlado, Jesús Vázquez, Antonio Bernad. CXCL6 is an important paracrine factor in the pro-angiogenic human cardiac progenitor cell secretome (2016). **Scientific Reports** 7:12490. doi: 10.1038/s41598-017-11976-6.
- Sanz-Ruiz R, Casado Plasencia A, Borlado LR, Fernández-Santos ME, Al-Daccak R, Claus P, Palacios I, Sádaba R, Charron, D, Bogaert J, Mulet M, Yotti R, Gilaberte I, Richard MP, Bernad A, Bermejo J, Janssens S, Fernández-Avilés, F. Rationale and design of the first-in-man clinical trial to evaluate the safety and efficacy of intracoronary infusion of allogeneic human CARDiac stEm cells in patients with acute Myocardial Infarction and left ventricular dysfunction: the randomized multicenter double-blind controlled CAREMI trial (2017) **Circulation Res.** 121:71-80.
- Cañón S, Caballero R, R, Herraiz-Martínez A, Pérez-Hernández M, López B, Atienza F, Jalife J, Hove-Madsen L, Delpón E, Bernad A (2016) miR-208b upregulation interferes with calcium handling in HL-1 atrial myocytes: Implications in human chronic atrial fibrillation. **J. Mol. Cell Cardiology** 99:162-73.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL**RD16/0011/0004****Investigador principal**

Pilar Sepúlveda Sanchís

Centro de realización y ubicaciónGrupo de regeneración y trasplante cardiaco del Instituto de Investigación sanitaria La Fe.
Avda. Fernando Abril Martorell 106, 46026 Valencia (España)**Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre**

- Hepatic and Cardiac Toxicity Systems modelling (HeCaToS). Comisión Europea. FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1.
- RETOS TROMBOTARGETS: Investigación de terapias angiogénicas BASADAS EN FACTOR TISULAR.
- Estrategia híbrida basada en el cateterismo cardiaco y la conjugación polimérica del DHA. PREMICAL-DHA. DTS17/0067.
- TERAPIAS BASADAS EN LA EXPRESIÓN DE HIF-1ALFA Y ONCOSTATINA M EN EXOSOMAS DE CÉLULAS MESENQUIMALES. FIS PI16/0107 Dic 2019.
- Edición genética in vivo mediante el uso de nanopartículas cargadas con CRISPR/Cas9. NANOGEN. Proyectos cooperativos UPV-IISLAFE. Dic 2019

Colaboración establecida dentro de la Red

Participación en el WP2: investigación preclínica:

- Estrategias de ingeniería celular y tisular para la reparación y regeneración cardiaca.
- Generación de productos celulares más eficaces y seguros para el tratamiento de enfermedades osteoarticulares, hematológicas e inflamatorias.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Castellano D, et al. Electrospun poly(hydroxybutyrate) scaffolds promote engraftment of human skin equivalents via macrophage M2 polarization and angiogenesis. Journal of Tissue engineering and regenerative Medicine. 2018 Feb;12(2):e983-e994. (IF:4,7)
- M. Ciria, et al. Mesenchymal stem cell migration and proliferation is mediated by hypoxia-inducible factor-1 upstream of Notch and SUMO pathways. Stem Cells and Development 2017 1;26(13):973-985. (IF.4)
- González-King, H, et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha potentiates Jagged 1-mediated angiogenesis by mesenchymal stem cell-derived exosomes. Stem Cells. 2017 Jul;35(7):1747-1759.
- Zhang H, et al. Potency of human cardiosphere-derived cells from patients with ischemic heart disease is associated with robust vascular supportive ability. Stem Cells Transl Med 2017 May;6(5):1399-1411(IF.5)
- García NA, et al. Cardiomyocyte exosomes regulate glycolytic flux in endothelium by direct transfer of GLUT transporters and glycolytic enzymes. Cardiovasc Res 2016;109(3):397-408. (IF. 6)

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL**RD16/0011/0030****Investigador principal**

José María Pérez Pomares

Centro de realización y ubicación

Departamento de Biología Animal, Facultad de Ciencias, Instituto de Biomedicina de Málaga, Universidad de Málaga.
Campus de Teatinos s/n, 29071 Málaga (España). Email: jmperezp@uma.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Diferenciación de progenitores y células madre pluripotentes en células del sistema cardiovascular
- Modelos preclínicos en animales de reparación
- Regeneración cardíaca basados en el uso de células madre

Colaboración establecida dentro de la Red

Colaboraciones con otros investigadores de TERCEL en el estudio de las células madre cardíacas y sus microambientes (Dr. A. Bernad; Dra. Isabel Fariñas), el papel de la vía de señalización Notch/Delta en la enfermedad cardiovascular (Dr. J.L. de la Pompa) y el papel de las células circulantes en la reparación del corazón isquémico (Dr. J.C. Segovia).

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Guadix JA, Orlova VV, Giacomelli E, Bellin M, Ribeiro MC, Mummery CL, Pérez-Pomares JM, Passier R. Human Pluripotent Stem Cell Differentiation into Functional Epicardial Progenitor Cells. *Stem Cell Reports*. 2017 Dec 12;9(6):1754-1764.
- Cano E, Carmona R, Ruiz-Villalba A, Rojas A, Chau YY, Wagner KD, Wagner N, Hastie ND, Muñoz-Chápuli R, Pérez-Pomares JM. Extracardiac septum transversum/proepicardial endothelial cells pattern embryonic coronary arterio-venous connections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jan 19;113(3):656-61.
- Pérez-Pomares JM, de la Pompa JL, Franco D, Henderson D, Ho SY, Houyel L, Kelly RG, Sedmera D, Sheppard M, Sperling S, Thiene G, van den Hoff M, Basso C. Congenital coronary artery anomalies: a bridge from embryology to anatomy and pathophysiology--a position statement of the development, anatomy, and pathology ESC Working Group. *Cardiovasc Res*. 2016 Feb 1;109(2):204-16.
- Ruiz-Villalba A, Simón AM, Pogontke C, Castillo MI, Abizanda G, Pelacho B, Sánchez-Domínguez R, Segovia JC, Prósper F, Pérez-Pomares JM. Interacting resident epicardium-derived fibroblasts and recruited bone marrow cells form myocardial infarction scar. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 19;65(19):2057-66.
- Characterization of epicardial-derived cardiac interstitial cells: differentiation and mobilization of heart fibroblast progenitors. Ruiz-Villalba A, Ziogas A, Ehrbar M, Pérez-Pomares JM. *PLoS One*. 2013;8(1): e53694.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL**RD16/0011/0006****Investigador principal**

Antoni Bayés Genís

Centro de realización y ubicaciónHospital Universitari Germans Trias i Pujol. Carretera de Canyet, S/N, 08916, Badalona (España).
Tlf: 934978888 / 934651200. E-mail: abayes.germanstrias@gencat.cat; abayesgenis@gmail.com**Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre**

- Terapia celular
- Ingeniería de tejidos cardíaca
- Exosomas
- Ensayos clínicos de terapia celular
- Nanopartículas terapéuticas

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboración con: RD16/0011/0029 Ensayo clínico AGTP II Trial NCT02798276.
- Colaboración con: RD16/0011/0024 en estudio preclínico con iPSCs y/o matrices.
- Colaboración con: RD16/0011/0012.
- Colaboración: RD16/0011/0021 Bases celulares de insuficiencia valvular cardíaca.

Actividad destacada en los últimos 5 años**PUBLICACIONES:**

- Head-to-head comparison of two engineered cardiac grafts for myocardial repair: From scaffold characterization to pre-clinical testing. Perea-Gil I, Gálvez-Montón C, Prat-Vidal C, Jorba I, Segú-Vergés C, Roura S, Soler-Botija C, Iborra-Egea O, Revuelta-López E, Fernández MA, Farré R, Navajas D, Bayes-Genís A. Sci Rep. 2018 Apr 30;8(1):6708.
- Unravelling the effects of mechanical physiological conditioning on cardiac adipose tissue-derived progenitor cells in vitro and in silico. Lluçà-Valldeperas A, Bragós R, Soler-Botija C, Roura S, Gálvez-Montón C, Prat-Vidal C, Perea-Gil I, Bayes-Genís A. Sci Rep. 2018 Jan 11;8(1):499.
- Mesenchymal Stem Cells Induce Expression of CD73 in Human Monocytes In Vitro and in a Swine Model of Myocardial Infarction In Vivo. Monguió-Tortajada M, Roura S, Gálvez-Montón C, Franquesa M, Bayes-Genís A, Borràs FE. Front Immunol. 2017 Nov 20;8:1577.
- Biotherapies and biomarkers for cardiovascular diseases: A 15-year journey at the ICREC (Heart Failure and Cardiac Regeneration) Research Laboratory in Barcelona, Spain. Roura S, Gálvez-Montón C, Lupón J, Bayes-Genís A. Eur Heart J. 2017 Jun 14;38(23):1784-1786.
- Rationale and design of a multicentre, prospective, randomised, controlled clinical trial to evaluate the efficacy of the adipose graft transposition procedure in patients with a myocardial scar: the AGTP II trial. Gastelurrutia P, Gálvez-Montón C, Cámara ML, Bustamante-Munguira J, García-Pavía P, Avanzas P, Alberto San Román J, Pascual-Figal D, Teresa E, Crespo-Leiro MG, Manito N, Núñez J, Fernández-Avilés F, Caballero Á, Teis A, Lupón J, Brugada R, Martín C, Silva J, Revilla-Orodea A, Cánovas SJ, Melero JM, Cuenca-Castillo JJ, Gonzalez-Pinto A, Bayes-Genís A. BMJ Open. 2017 Aug 4;7(8):e017187.

ENSAYOS CLÍNICOS:

- Efficacy of the Adipose Graft Transposition Procedure (AGTP) in Patients With a Myocardial Scar: The AGTP II Trial. NCT02798276
- Pericardic Adipose Pedicle Transposition Over the Myocardial Infarct (adiFLAP Trial). NCT01473433
- COMBinAtion Therapy in Myocardial Infarction: The COMBAT-MI Trial (COMBAT-MI). NCT02404376
- NT-proBNP in the Management of Discharged Patients With Acutely Decompensated Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. NCT02807168
- Benefit of the Treatment With Testosterone in Chronic Heart Failure Testosterone Deficiency Subjects (TIC). NCT01813201

PATENTES:

- Antoni Bayés Genís; Amparo Galán; Jaume Barallat; Josep Lupón Rosés. P14182846.7. Neprilysin as heart failure prognostic marker 02/03/2016. IGTP.
- Antoni Bayes Genís; Aida Lluçà Valldeperas; Carolina Soler Botija; Ramón Bragós Bardia; Francesc Rosell. PCT/EP2016/051258. Method for conditioning stem cells 21/01/2016. IGTP.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL

RD16/0011/0018

Investigador principal

Lina Badimón Maestro

Centro de realización y ubicación

Instituto Catalán de Ciencias Cardiovasculares (PROGRAMA ICCV)- IR, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.
Tlf: +34 93 556 5880; Email: lbadimon@santpau.cat

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Caracterización de CMs adultas de distintos reservorios.
- Caracterización y función de productos secretados por CMs.
- Identificación de mecanismos de pre-condicionamiento de las CMs.
- Estudios “proof-of-concept” en modelos animales pequeños.
- Estudios de eficacia y seguridad en modelos animales preclínicos.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboración entre participantes en CARDIOCEL para establecer modelos animales preclínicos con un standard de procedimiento unificado.
- Iniciativa Europea/Internacional para racionalizar el uso de terapias basadas en CMs y mejorar la percepción médica y social de su utilidad.
- Identificación de productos secretados por CMs con actividad terapéutica y caracterización de su función.
- Mejora de plataformas de administración y/o integración para la mayor eficacia de la terapia celular y/o basada en células madre.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Ferrer-Lorente R, Bejar MT, Tous M, Vilahur G, Badimon L. Systems biology approach to identify alterations in the stem cell reservoir of subcutaneous adipose tissue in a rat model of diabetes: effects on differentiation potential and function. *Diabetología* 57(1): 246-256; 2014. (IF= 6.06)
- Bejar MT, Ferrer-Lorente R, Peña E, Badimon L. Inhibition of Notch rescues the angiogenic potential impaired by cardiovascular risk factors in epicardial adipose stem cells. *FASEB J.* Aug; 30(8):2849-2859; 2016. (IF= 5.6)
- Bejar MT, Hernández Vera R, Vilahur G, Badimon L. Bone Marrow Cell Transplant From Donors With Cardiovascular Risk Factors Increases the Pro-atherosclerotic Phenotype in the Recipients. *American Journal of Transplantation* Dec; 16(12):3392-3403; 2016. (IF= 6.49)
- Fernández-Avilés F, Sanz-Ruiz R, Climent AM, Badimon L, Charron D, Fuster V, Janssens S, Kastrup J, Kim HS, Lüscher TF, Martin J, Menasché P, Simari R, Stone GW, Terzic A, Willerson JT, Wu J: the TACTICS (Transnational Alliance for Regenerative Therapies in Cardiovascular Syndromes) Writing Group. Global Position Paper on: Cardiovascular Regenerative Medicine. A Scientific Statement of the Transnational Alliance for Regenerative Therapies in Cardiovascular Syndromes (TACTICS). International Group for the Comprehensive Cardiovascular Application of Regenerative Medicinal Products. *European Heart Journal* Sep 1; 38(33):2532-2546; 2017 (IF= 23.42)
- Vilahur G, Oñate B, Cubedo J, Béjar MT, Arderiu G, Peña E, Casaní L, Gutiérrez M, Capdevila A, Pons-Lladó G, Carreras F, Hidalgo A, Badimon L. Allogenic adipose-derived stem cell therapy overcomes ischemia-induced microvessel rarefaction in the myocardium: systems biology study. *Stem Cell Research & Therapy* Mar 9;8(1): 52; 2017. (IF=4.22)

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL

RD16/0011/0027

Investigador principal

Nuria Montserrat Pulido

Centro de realización y ubicación

Instituto de Bioingeniería de Cataluña

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Nuestro grupo está interesado en el establecimiento de protocolos eficientes para la generación de líneas de células madre de pluripotencia inducida así como su diferenciación a diferentes tejidos de origen mesodérmico, incluyendo linaje cardíaco, endotelial y renal. A su vez, tenemos un especial interés en combinar nuestro conocimiento en el campo de la biología de desarrollo de las células madre con tecnologías emergentes en el campo de la ingeniería tisular, incluyendo la impresión 3D y el uso de matrices decelularizadas para la construcción de injertos cardíacos.

Colaboración establecida dentro de la Red

Nuestras colaboraciones con el grupo del Dr. Francisco Fernández Avilés han culminado hasta la fecha en publicaciones en el campo de la ingeniería cardíaca en las que hemos podido demostrar por primera vez, la posibilidad de generar injertos cardíacos a partir de células madre pluripotenciales y miocardio decelularizado. Contamos también con colaboraciones con otros grupos incluyendo al Dr. Felipe Prosper en el campo de ciencia básica y la diferenciación de células madre pluripotentes a células cardíacas.

Actividad destacada en los últimos 5 años

Garreta, E., Oriá, R., Tarantino, C., Pla-Roca, M., Prado, P., Fernández-Avilés, F., Campistol, J. M., Samitier, J. and **Montserrat, N.** *Tissue engineering by decellularization and 3D bioprinting.* **Materials Today**, 20 (4): 166-178 (2017). Impact factor: 21,695. Subject Category: MATERIALS SCIENCE, MULTIDISCIPLINARY. Ranking: 5/275. Decile: D1.

Garreta, E., de Oñate, L., Fernández-Santos, M. E., Oriá, R., Tarantino, C., Climent, A. M., Marco, A., Samitier, M., Martínez, E., Valls-Margarit, M., Matesanz, R., Taylor, D. A., Fernández-Avilés, F., Izpisua Belmonte, J. C. and **Montserrat, N.** *Myocardial commitment from human pluripotent stem cells: Rapid production of human heart grafts.* **Biomaterials**, 98: 64-78 (2016). Impact factor: 8,402. Subject Category: ENGINEERING, BIOMEDICAL. Ranking: 2/77. Decile: D1.

Aguirre A**, **Montserrat N****, Zacchigna S, Nivet E, Hishida T, Krause MN, Kurian L, Ocampo A, Vazquez-Ferrer E, Rodriguez-Esteban C, Kumar S, Moresco JJ, Yates JR 3rd, Campistol JM, Sancho-Martinez I, Giacca, M, Izpisua Belmonte JC. In vivo activation of a conserved microRNA program induces mammalian heart regeneration. **Cell Stem Cell**, 15 (5): 589-604 (2014). (**sharing first co-authorship). Impact factor: 22,268. Subject Category: CELL TISSUE ENGINEERING. Ranking: 1/21. Decile: D1.

Montserrat N, Nivet E, Sancho-Martinez I, Hishida T, Kumar S, Miquel L, Cortina C, Hishida Y, Xia Y, Esteban CR, Izpisua Belmonte JC. *Reprogramming of human fibroblasts to pluripotency with lineage specifiers.* **Cell Stem Cell**; 13 (3): 341-350 (2013). Impact factor: 22,151. Subject Category: CELL TISSUE ENGINEERING. Ranking: 1/18. Decile: D1.

Xia Y, Nivet E, Sancho-Martinez I, Gallegos T, Suzuki K, Okamura D, Wu MZ, Dubova I, Esteban CR, **Montserrat N**, Campistol JM, Izpisua Belmonte JC. *Directed differentiation of human pluripotent cells to ureteric bud kidney progenitor-like cells.* **Nature Cell Biology**, 15 (12): 1507-1515 (2013). Impact factor: 20,058. Subject Category: CELL BIOLOGY. Ranking: 7/185. Decile: D1.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL**RD16/0011/0021****Investigador principal**

José Luis de la Pompa Mínguez

Centro de realización y ubicación

Intercellular Signalling in Cardiovascular Development & Disease Lab. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC). Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid (España).
Tlf: +34 91 4531334; Email: jlpompa@cnic.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Función de NOTCH en la diferenciación de hiPSC a cardiomiocitos ventriculares.
- Función de NOTCH y BMP2 en la diferenciación de los progenitores valvulares.
- Función de NOTCH y BMP2 en la diferenciación de progenitores mesenquimales.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Función de NOTCH en la diferenciación de las hiPSC a cardiomiocitos ventriculares: Colaboración con el grupo de A. Raya
- Función de NOTCH y BMP2 en la diferenciación de los progenitores valvulares. Colaboración con el grupo de J.M. Pérez-Pomares
- Función de NOTCH y BMP2 en la diferenciación de progenitores mesenquimales. Colaboración con los grupos de P. Sepúlveda, S. Méndez-Ferrer y J.M. Pérez-Pomares

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Bmp2 and Notch cooperate to pattern the embryonic endocardium. Papoutsi T, Luna-Zurita L, Prados B, Zaffran S, de la Pompa JL. Development. 2018 Jul 2;145(13). PMID: 29853617.
- Myocardial Bmp2 gain causes ectopic EMT and promotes cardiomyocyte proliferation and immaturity. Prados B, Gómez-Apiñániz P, Papoutsi T, Luxán G, Zaffran S, Pérez-Pomares JM, de la Pompa JL. Cell Death Dis. 2018 Mar 14;9(3):399. PMID: 29540665.
- Mesenchymal Stem Cell Migration and Proliferation Are Mediated by Hypoxia-Inducible Factor-1 α Upstream of Notch and SUMO Pathways. Ciria M, García NA, Ontoria-Oviedo I, González-King H, Carrero R, De La Pompa JL, Montero JA, Sepúlveda P. Stem Cells Dev. 2017 Jul 1;26(13):973-985. PMID: 28520516.
- Sequential Ligand-Dependent Notch Signaling Activation Regulates Valve Primordium Formation and Morphogenesis. MacGrogan D, D'Amato G, Travisano S, Martínez-Poveda B, Luxán G, Del Monte-Nieto G, Papoutsi T, Sbroglio M, Bou V, Gomez-Del Arco P, Gómez MJ, Zhou B, Redondo JM, Jiménez-Borreguero LJ, de la Pompa JL. Circ Res. 2016 May 13;118(10):1480-97. PMID: 27056911.
- Sequential Notch activation regulates ventricular chamber development. D'Amato G, Luxán G, del Monte-Nieto G, Martínez-Poveda B, Torroja C, Walter W, Bochter MS, Benedito R, Cole S, Martínez F, Hadjantonakis AK, Uemura A, Jiménez-Borreguero LJ, de la Pompa JL. Nat Cell Biol. 2016 Jan;18(1):7-20. PMID: 26641715

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL**RD16/0011/0029****Investigador principal**

Francisco Fernández-Avilés Díaz

Centro de realización y ubicaciónHospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/ Doctor Esquerdo 46. 28007, Madrid (España). Tlf: 91 426 58 82. Email: faviles@ciber cv.es; faviles@secardiologia.es**Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre**

Desde el año 2001 la Terapia Celular y la Medicina Regenerativa en patología Cardiovascular ha sido una de las principales líneas de investigación. Desde entonces en el seno del grupo se han llevado a cabo 17 ensayos clínicos con diferentes ATMPs: CMN, SVF, MSC de médula ósea y grasa (ADSC), BM-MSC cardiopoyéticas y Células Stem Cardiacas Residentes (CSC), membranas de colágeno, etc... Línea de investigación clínica que ha ido siempre de la mano de la investigación preclínica desarrollada en el grupo, con el fin de obtener un conocimiento más profundo de estos tipos celulares y otros, como las células iP y los cardiomiocitos diferenciados de estas; así como sus mecanismos de acción in vitro y al ser aplicados en modelos de enfermedad cardiaca en animal pequeño (modelos murinos) y grande (en cerdo). Además, el grupo trabaja activamente en el campo de la bioingeniería, en la búsqueda de nuevos biomateriales y matrices que den soporte a estas células a la hora de crear tejido bioartificial cardiaco, trabajando en la decelularización de tejidos, con matrices de colágeno, bioimpresión 3D, etc.

Toda esta experiencia, junto a las colaboraciones internacionales establecidas en el campo, han llevado al grupo a la creación de los grupos: Transatlantic Alliance for Cell-based regeneration Therapies in CV Syndromes (TACTICS Group), y ESC Working Group on Cardiovascular Regenerative and Reparative Medicine. Grupos liderados por el Prof. Fernández-Avilés.

Colaboración establecida dentro de la Red

Dentro de la Red se mantienen colaboraciones muy activas con los grupos: del Dr. Antonio Bernad colaborando en el desarrollo del producto celular compuesto por CSC, aplicadas en el ensayo clínico CAREMI, Dr. Felipe Prósper con quien se colabora en diferentes estudios preclínicos de análisis de comportamiento electrofisiológico de cardiomiocitos derivados de iP y en ensayos clínicos con el uso de matrices de colágeno-ADSC (CARDIOMESH) y CSC, Dra. Nuria Montserrat trabajando activamente en Bioimpresión 3D de matrices decelularizadas combinados con cardiomiocitos derivados de iP, y Dr. Antony Bayés Genís (RD16/0011/0006) participando en el ensayo clínico AGTP II.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Safety and Efficacy of Intracoronary Infusion of Allogeneic Human Cardiac Stem Cells in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction: A Multicenter Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Clinical Trial. Fernández-Avilés F et al. Circ Res. 2018 Jun 19. pii: CIRCRESAHA.118.312823. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312823
- Global Overview of the Transnational Alliance for Regenerative Therapies in Cardiovascular Syndromes (TACTICS) Recommendations: A Comprehensive Series of Challenges and Priorities of Cardiovascular Regenerative Medicine. Fernández-Avilés F, et al. TACTICS Writing Group. Circ Res. 2018 Jan 19;122(2):199-201. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312099.
- The effect of intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells on all-cause mortality in acute myocardial infarction: rationale and design of the BAMMI trial. Mathur A, et al. Eur J Heart Fail. 2017 Nov;19(11):1545-1550. doi: 10.1002/ejhf.829. Epub 2017 Sep 25.
- Global position paper on cardiovascular regenerative medicine. Fernández-Avilés F, et al.; TACTICS (Transnational Alliance for Regenerative Therapies in Cardiovascular Syndromes. Eur Heart J. 2017 Sep 1;38(33):2532-2546. doi: 10.1093/eurheartj/ehx248.
- Myocardial commitment from human pluripotent stem cells: Rapid production of human heart grafts. Garreta E, et al. Biomaterials. 2016 Aug; 98:64-78. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.04.003. Epub 2016 Apr 26.
- 6.Acellular human heart matrix: A critical step toward whole heart grafts. Sánchez PL, et al. Biomaterials. 2015

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: CARDIOCEL

RD16/0011/0019

Investigador principal

Miguel Torres Sánchez

Centro de realización y ubicación

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC).
Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid (España).

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Caracterización y Aislamiento de progenitores cardíacos capacidad regenerativa del miocardio adulto.
- Estudio de la Competición Celular en progenitores cardíacos y células madre embrionarias como mecanismo de reparación y regeneración tisular.
- Estudio de la función del gen Myc en la pluripotencia, diferenciación, proliferación y capacidad competitiva de células madre embrionarias y progenitores cardíacos.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Se ha colaborado con Ramón Muñoz Chápuli para el estudio de la proliferación y diferenciación de progenitores cardíacos en el embrión de mamífero.
- Se colabora con Antonio Bernad y Felipe Prósper sobre el papel de Myc y la competición celular en progenitores cardíacos y en células madre del músculo esquelético, respectivamente.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Clavería C, Giovinazzo G, Sierra R, **Torres M** (2013). Myc-driven endogenous cell competition in the early mammalian embryo. **Nature**. 500, 39-44
- Villa del Campo, C., Clavería, C., Rocío, Sierra, R. and **Torres, M.** (2014). Cell competition promotes phenotypically silent cardiomyocyte replacement in the mammalian heart. **Cell Reports**, 8, 1741-1751
- Padrón-Barthe, L., Temiño, S, Villa del Campo, C., Carramolino, L., Isern, J., and **Torres, M.** (2014) Clonal analysis identifies hemogenic endothelium as the source of the blood–endothelial common lineage in the mouse embryo. **Blood**, 124, 2523-2532
- Villa Del Campo C, Lioux G, Carmona R, Sierra R, Muñoz-Chápuli R, Clavería C, **Torres M** (2016) Myc overexpression enhances epicardial contribution to the developing heart and promotes extensive expansion of the cardiomyocyte population. **Scientific Reports** 6:35366. doi: 10.1038/srep35366.
- Díaz-Díaz C Fernández-de-Manuel L, Jiménez-Carretero D, Montoya MC, Clavería C, **Torres M** (2017). Pluripotency surveillance by Myc-driven competitive elimination of differentiating cells. **Developmental Cell**, 42: 585–599

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0010****Investigador principal**

Salvador Martínez Pérez

Centro de realización y ubicación

Instituto de Neurociencias (Centro mixto de la Universidad Miguel Hernandez (UMH) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)). Avda. Ramón y Cajal s/n. 03550 San Juan, Alicante (España).
Tlf: +34 965919221/9220; Email: smartinez@umh.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Estamos desarrollando estudios preclínicos encaminados a promover ensayos clínicos basados en la potencialidad neuroregeneradora y neurotrófica de células madre de la médula ósea, sobre todo de tipo hematopoyético y estromal, para terapia celular en enfermedades neurodegenerativas (esclerosis lateral amiotrófica y ataxia) y desmielinizantes (esclerosis múltiple y leucodistrofia).

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboración en estudios preclínicos con J.J. Toledo, J.M. García-Verdugo, J.L. Labandeira, A. Martínez-Serrano y J.M. Moraleda.
- Colaboración para el desarrollo de ensayos clínicos con el grupo de J. M. Moraleda

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Miguel Blanquer, A Jose M. Moraleda, Francisca Iniesta Martínez, A et al. Neurotrophic Bone Marrow Cellular Nests Prevent Spinal Motoneuron Degeneration In Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: A Pilot Safety Stud Stem Cells. 2012 Jun;30(6):1277-85. doi: 10.1002/stem.1080
- Jaramillo-Merchán J, Jones J, Ivorra JL, Pastor D, Viso-León MC, Armengól JA, Moltó MD, Geijo-Barrientos E, Martínez S. Mesenchymal stromal-cell transplants induce oligodendrocyte progenitor migration and remyelination in a chronic demyelination model (2013) Cell Death Dis. 29;4:e779
- Jones J, Estirado A, Redondo C, Pacheco-Torres J, Sirerol-Piquer MS, García-Verdugo JM, Martínez S "Mesenchymal stem cells improve motor functions and decrease neurodegeneration in ataxic mice". Mol Ther. 2014 Jul 29. doi: 10.1038/mt.2014.143. [Epub ahead of print PMID 25070719
- Diego Pastor, Mari Carmen Viso-León, Jonathan Jones, Jesus Jaramillo-Merchán, José Maria Moraleda, Juan Jose Toledo-Arál, Salvador Martinez. Comparative effects between bone marrow and mesenchymal stem cell transplantation in gdnf expression and motor function recovery in a motoneuron degenerative mouse model. Stem Cell Rev. 2012 Jun;8(2):445-58. DOI 10.1007/s12015-011-9295
- Valdor R, García-Bernal D, Bueno C, Ródenas M, Moraleda JM, Macian F, Martínez S. Glioblastoma progression is assisted by induction of immunosuppressive function of pericytes trough interaction with tumor cells. Oncotarget. 2017 8:68614-68626.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0025****Investigador principal**

Juan José Toledo Aral

Centro de realización y ubicación

Instituto de Biomedicina de Sevilla – IBIS (Hospital Univ. Virgen del Rocío/CSIC/Univ. de Sevilla)
Calle Antonio Maura Montaner, 41013 Sevilla (España).

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Terapia celular en enfermedades neurodegenerativas.
- Uso de agregados celulares de cuerpo carotídeo en terapia celular antiparkinsoniana.
- Desarrollo de modelos animales de parkinsonismo.
- Fisiopatología y uso terapéutico de las células madre adultas del cuerpo carotídeo.
- Producción de factores neurotróficos por trasplantes intracerebrales de cuerpo carotídeo.

Colaboración establecida dentro de la Red

Las principales colaboraciones dentro de la Red se dan en el programa NeuroCel con los grupos de los Dres. Fariñas, Labandeira, Martínez, Raya, Canals y García-Verdugo. Se realizan experimentos conjuntos, comparten reactivos, intercambian muestras y realizan visitas formativas entre los diferentes laboratorios.

Actividad destacada en los últimos 5 años**PUBLICACIONES:**

- Villadiego J, Romo-Madero S, García-Swinburn R, Suárez-Luna N, Bermejo-Navas A, Echevarría M, Toledo-Aral JJ. Long-term immunosuppression for CNS mouse xenotransplantation: Effects on nigrostriatal neurodegeneration and neuroprotective carotid body cell therapy. *Xenotransplantation*. 2018 Jun 22:e12410. doi: 10.1111/xen.12410. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29932254.
- Sobrino V, González-Rodríguez P, Anese V, López-Barneo J, Pardal R. Fast neurogenesis from carotid body quiescent neuroblasts accelerates adaptation to hypoxia. *EMBO Rep*. 2018 Mar;19(3). pii: e44598. doi: 10.15252/embr.201744598. Epub 2018 Jan 15. PubMed PMID: 29335248; PubMed Central PMCID: PMC5836101.
- Navarro-Guerrero E, Platero-Luengo A, Linares-Clemente P, Cases I, López-Barneo J, Pardal R. Gene expression profiling supports the neural crest origin of adult rodent carotid body stem cells and identifies CD10 as a marker for mesectoderm-committed progenitors. *Stem Cells*. 2016 Feb 11. doi: 10.1002/stem.2331. [Epub ahead of print]. Pubmed PMID: 26866353.
- Muñoz-Manchado AB, Villadiego J, Romo-Madero S, Suárez-Luna N, Bermejo-Navas A, Rodríguez-Gómez JA, Garrido-Gil P, Labandeira-García JL, Echevarría M, López-Barneo J, Toledo-Aral JJ. Chronic and progressive Parkinson's disease MPTP model in adult and aged mice. *J Neurochem*. 2016 Jan;136(2):373-87. doi: 10.1111/jnc.13409. Epub 2015 Nov 24. PubMed PMID: 26500044.
- Platero-Luengo A, González-Granero S, Durán R, Díaz-Castro B, Piruat JJ, García-Verdugo JM, Pardal R, López-Barneo J. An O2-sensitive glomus cell-stem cell synapse induces carotid body growth in chronic hypoxia. *Cell*. 2014 Jan 16;156(1-2):291-303. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.013. PubMed PMID: 24439383.

PATENTES:

- **TÍTULO:** "Stem cells derived from the carotid body and uses thereof". **INVENTORES:** Pardal R, Ortega P, Durán R, Bonilla V, López-Barneo J, Ordoñez, Toledo-Aral JJ. **APLICANTE:** Universidad de Sevilla. **Nº APLICACIÓN:** PCT/EP2008/060192. **INSTITUCIÓN EXPLOTADORA:** AXONOTHERAPIX S.L. **ACTIVA EN:** Europe, USA, Canada, Mexico, Japan, China, Israel... **FECHA DE COMIENZO:** 12/02/2010
- **TÍTULO:** "Process for detecting X-gal precipitate or other opaque precipitate by means of confocal microscopy". **INVENTORES:** Levitsky K, Villadiego Luque J, Toledo Aral JJ, López-Barneo J. **APLICANTE:** Universidad de Sevilla. **Nº APLICACIÓN:** PCT/ES2012/000180-WO 2013/001113 A1. **AÑO:** 2013
- **TÍTULO:** "Method for the diagnosis of vascular parkinsonism and Parkinson's disease". **INVENTORES:** Mir P; Solís, D; Huertas-Fernandez I. **APLICANTE:** Servicio Andaluz de Salud. **Nº APLICACIÓN:** PCT/EP2015/067748.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0024****Investigador principal**

Ángel Raya Chamorro

Centro de realización y ubicación

Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB). Hospital Duran i Reynals, 3r piso
 Av. Gran Vía 199-203. 08908, Hospitalet de Llobregat (Barcelona) (España). Email: araya@cmrb.eu

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Nuestro nodo combina los esfuerzos de los grupos de Ángel Raya en CMRB y de Antonella Consiglio en Universitat de Barcelona. Nuestro interés general es acelerar la traslación clínica de estrategias de medicina regenerativa basadas en células madre pluripotentes (PSC). Para ello, desarrollamos líneas de investigación en regeneración natural (principalmente en corazón de pez cebra y ratón neonato), diferenciación y maduración de células y tejidos cardíaco y neural para aplicaciones de terapia celular, y modelado de enfermedades (principalmente neurodegenerativas) usando iPSC de pacientes.

Colaboración establecida dentro de la Red

- En el contexto de NeuroCel, nuestro nodo colabora activamente en el estudio de mecanismos de neurodegeneración y neuroprotección en modelos de enfermedad de Parkinson basados en células (neuronas dopaminérgicas, astrocitos y microglía) derivadas de iPSC de pacientes.
- En el contexto de CardioCel, nuestro nodo colabora activamente en la generación de modelos experimentales de cardiomiopatía hipertrófica basados en iPSC de pacientes, y en el desarrollo de estrategias de ingeniería tisular miocárdica.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Notari M, Ventura-Rubio A, Bedford-Guaus SJ, Jorba I, Mulero L, Navajas D, Martí M, Raya A. (2018) The local microenvironment limits the regenerative potential of the mouse neonatal heart. *Sci Adv*, 4:eaa05553. PMID: 29732402
- Ojosnegros S, Cutrale F, Rodríguez D, Otterstrom JJ, Chiu C, Hortiguera V, Tarantino C, Seriola A, Mieruszynski S, Martínez E, Lakadamyali M, Raya A, Fraser SE. (2017) Cell-cell communication signaling modulated by polymerization-condensation of receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 114:13188-93. PMID: 29192024
- Pulecio J, Verma N, Mejía-Ramírez E, Huangfu D, Raya A. (2017) CRISPR/Cas9-based engineering of the epigenome. *Cell Stem Cell*, 21:431-47. PMID: 28985525
- Pulecio J, Alejo-Valle O, Capellera-García S, Vitaloni M, Rio P, Mejía-Ramírez E, Caserta I, Bueren JA, Flygare J, Raya A. (2016) Direct conversion of fibroblasts to megakaryocyte progenitors. *Cell Rep* 17(3):671-683. PMID: 27732845
- Patent Title: Human cardiac tissue construct, related methods of use.
 Inventors: Valls-Margarit M, Iglesias O, Jane R, Martínez E, Raya A
 Organisms: CMRB/IBEC
 Application number: EP18382391 - Patent priority country: EU - Patent priority date: 04/06/2018

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0016/0016****Investigador principal**

José Luis Labandeira García

Centro de realización y ubicación

Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS). Avenida de Barcelona, s/n, 15782 - Santiago de Compostela (A Coruña) (España). Email: joseluis.labandeira@usc.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Diferenciación a neuronas dopaminérgicas para terapia celular sustitutiva en E. de Parkinson.
- Estrategias de neuroprotección de neuronas dopaminérgicas
- Mecanismos de regulación de neurogénesis en zona subventricular (ZSV) adulta

Colaboración establecida dentro de la Red

- Estrategias de neuroprotección dopaminérgica a partir de co-trasplantes o co-cultivos con células potencialmente neuroprotectoras. Grupos TERCEL: Dr. Toledo (células C. Carotídeo), Dr. S. Martínez (células mesenquimales). Otras estrategias (Dr. Lanciego y Dr R. Franco: CIBERNED).
- Diferenciación de células dopaminérgicas desde iPS (Dr. Raya, TERCEL).
- Regulación de neurogénesis en ZSV adulta (Dra. Fariñas, TERCEL)

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Angiotensin Type 1 Receptor Antagonists Protect Against Alpha-Synuclein-Induced Neuroinflammation and Dopaminergic Neuron Death. Rodríguez-Perez AI, Sucunza D, Pedrosa MA, Garrido-Gil P, Kulisevsky J, Lanciego JL, Labandeira-García JL. Neurotherapeutics. 2018 Jul 9. doi: 10.1007/s13311-018-0646-z
- Prostaglandin EP2 receptors mediate mesenchymal stromal cells neuroprotective effects on dopaminergic neurons. Parga J.A., García-Garrote M., Martínez S., Raya A., Labandeira-García JL., Rodríguez-Pallares J. Molecular Neurobiology, 55(6): 4763-4773 (2017). DOI: 10.1007/s12035-017-0681-5
- Effects of Rho kinase inhibitors on grafts of dopaminergic cell precursors in a rat model of Parkinson's Disease. Rodríguez-Pallares J., Rodríguez-Pérez A.I., Muñoz A., Parga J.A., and Labandeira-García J.L. Stem Cells Translational Medicine 5: 804-815 (2016). DOI: 10.5966/sctm.2015-0182
- Rho Kinase and Dopaminergic Degeneration: A Promising Therapeutic Target for Parkinson's Disease. Labandeira-García JL, Rodríguez-Perez AI, Villar-Cheda B, Borrajo A, Dominguez-Meijide A, Guerra MJ. Neuroscientist. 2015; 21(6):616-29. doi: 10.1177/1073858414554954.
- Interaction between NADPH-oxidase and Rho-kinase in angiotensin II-induced microglial activation. Rodríguez-Perez AI, Borrajo A, Rodríguez-Pallares J, Guerra MJ, Labandeira-García JL. Glia. 2015;63(3):466-82. doi: 10.1002/glia.22765.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0017****Investigador principal**

Isabel Fariñas Gómez

Centro de realización y ubicación

Departamento de Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física, Universidad de Valencia.
C/ Doctor Moliner 50. 46100 Burjassot (Valencia) (España). Email: Isabel.farinas@uv.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Análisis del potencial neurogénico de las células madre neurales.
- Análisis de la respuesta de células madre a alteraciones en la homeostasis y en el contexto de la neurodegeneración parkinsoniana.
- Estudio de los nichos neurogénicos como potenciales dianas terapéuticas.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboración científica con el grupo de Juan José Toledo Aral para el estudio del comportamiento de las células madre neurales en modelos de parkinsonismo experimental (Neurocel).
- Colaboración científica con el grupo de José Luis Labandeira para la evaluación de las acciones del sistema renina-angiotensina en las células madre neurales (Neurocel).
- Colaboración con el grupo de Agustín Zapata (M^a Ángeles Vicente) para el estudio del efecto de metástasis cerebrales por células leucémicas en los nichos neurogénicos (Oshimeta).
- Colaboración con el grupo de José María Pérez Pomares para el estudio de los efectos potenciales de la neurotrofina-3 sobre células madre cardíacas (Cardiocal).

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Perez-Villalba A, Sirerol-Piquer MS, Belenguer G, Soriano-Cantón R, Muñoz-Manchado AB, Villadiego J, Alarcón-Arís D, Soria FN, Dehay B, Bezard E, Vila M, Bortolozzi A, Toledo-Aral JJ, Pérez-Sánchez F, Fariñas I. (2018) Synaptic regulator α -synuclein in dopaminergic fibers is essentially required for the maintenance of subependymal neural stem cells. *The Journal of Neuroscience*, 38:814-825.
- Delgado AC, Ferrón SR, Vicente D, Porlan E, Perez-Villalba A, Trujillo CM, D'Ocón P, Fariñas I. (2014) Endothelial NT-3 delivered by vasculature and cerebrospinal fluid promotes quiescence of subependymal neural stem cells through nitric oxide induction. *Neuron*, 83:572-585.
- Porlan E, Martí-Prado B, Morante-Redolat JM, Consiglio A, Delgado AC, Kypta R, López-Otín C, Kirstein M, Fariñas I. (2014) MT5-MMP regulates adult neural stem cell functional quiescence through the cleavage of N-cadherin. *Nature Cell Biology*, 16:629-638.
- Porlan E, Morante-Redolat JM, Marqués-Torrejón MÁ, Andreu-Agulló C, Carneiro C, Gómez-Ibarlucea E, Soto A, Vidal A, Ferrón SR, Fariñas I. (2013) Transcriptional repression of Bmp2 by p21(Waf1/Cip1) links quiescence to neural stem cell maintenance. *Nature Neuroscience*, 16:1567-1575.
- Marqués-Torrejón MÁ, Porlan E, Banito A, Gómez-Ibarlucea E, Lopez-Contreras AJ, Fernández-Capetillo O, Vidal A, Gil J, Torres J, Fariñas I. (2013) Cyclin-dependent kinase inhibitor p21 controls adult neural stem cell expansion by regulating Sox2 gene expression. *Cell Stem Cell*, 12:88-100.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0014****Investigador principal**

Xavier Navarro Acebes

Centro de realización y ubicación

Dept. Cell Biology, Physiology and Immunology, Institute of Neurosciences, Universitat Autònoma de Barcelona.
Av. Can Domènech, Edif. M, Campus UAB, 08193 Bellaterra, Barcelona (España). Email: Xavier.navarro@uab.cat

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Una de las líneas del grupo se centra en la terapia celular mediante trasplante de células mesenquimales y de células progenitoras para la reparación de lesiones traumáticas de la médula espinal.

Una segunda línea se centra en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para enfermedades degenerativas de motoneuronas (ELA) mediante terapia celular y terapia génica.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Terapia celular con trasplante de células de la médula ósea en un modelo preclínico de ELA (ratón transgénico SOD1), en colaboración con grupos de Salvador Martínez y Rosario Osta.
- Terapia génica dirigida a neuregulinas para prevenir la degeneración de motoneuronas, en colaboración con grupo de JM García-Verdugo.
- Terapia celular con células mesenquimales para la reparación de lesiones de médula espinal, con grupos de Joan García y de Joan Vidal.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Rando A, Pastor D, Viso-León MC, Martínez A, Manzano R, Navarro X, Osta R, Martínez S. Intramuscular transplantation of bone marrow cells prolongs the lifespan of SOD1(G93A) mice and modulates expression of prognosis biomarkers of the disease. *Stem Cell Res Ther* 2018; 9(1):90.
- Gonzalez-Perez F, Hernández J, Heimann C, Phillips JB, Udina E, Navarro X. Schwann cells and mesenchymal stem cells in laminin or fibronectin aligned matrices support regeneration across a critical size defect of 15 mm in the rat sciatic nerve. *J Neurosurg Spine* 2018, 28:109-118.
- Mancuso R, Martínez-Muriana A, Leiva T, Gregorio D, Ariza L, Morell M, Esteban-Pérez J, García-Redondo A, Calvo AC, Atencia-Cibreiro G, Corfas G, Osta R, Bosch A, Navarro X. Neuregulin-1 promotes functional improvement by enhancing collateral sprouting in SOD1G93A ALS mice and after partial muscle denervation. *Neurobiol Dis* 2016, 95:168-178.
- López-Serrano C, Torres-Espín A, Hernández J, Alvarez-Palomo AB, Requena J, Gasull X, Edell MJ, Navarro X. Effects of the spinal cord injury environment on the differentiation capacity of human neural stem cells derived from induced pluripotent stem cells. *Cell Transplant* 2016, 25: 1833–1852.
- Torres-Espín A, Redondo-Castro E, Hernández J, Navarro X. Immunosuppression of allogenic mesenchymal stem cells transplantation after spinal cord injury improves graft survival and beneficial outcomes. *J Neurotrauma* 2015, 32:367-380.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0026****Investigador principal**

José Manuel García Verdugo

Centro de realización y ubicación

Laboratorio de Neurobiología Comparada. Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva, Universidad de Valencia. C/ Catedrático José Beltrán nº2. 46980 - Paterna (Valencia) (España). Email: j.manuel.garcia@uv.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

La principal línea de investigación de nuestro grupo consiste en el estudio de la neurogénesis adulta en diversos grupos de vertebrados, incluida la especie humana, además del análisis del comportamiento de las células madre neurales en diversas condiciones patológicas del sistema nervioso central.

Colaboración establecida dentro de la Red

Actualmente estamos llevando a cabo una colaboración con el grupo del Dr. Felipe Prósper que trata sobre la investigación en terapia celular y génica para un posible tratamiento de la esclerosis múltiple utilizando como herramienta el sistema CRISPR-Cas9. Por otra parte, colaboramos con el grupo del Dr. Xavier Navarro en el análisis ultraestructural de un modelo de terapia génica/celular dirigido a la ELA.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, James D, Mayer S, Chang J, Auguste KI, Chang EF, Gutierrez AJ, Kriegstein AR, Mathern GW, Oldham MC, Huang EJ, Garcia-Verdugo JM, Yang Z, Alvarez-Buylla A. Nature. 2018 Mar 15;555(7696):377-381. doi: 10.1038/nature25975.
- Adult Neurogenesis Is Sustained by Symmetric Self-Renewal and Differentiation. Obernier K, Cebrian-Silla A, Thomson M, Parraguez JI, Anderson R, Guinto C, Rodas Rodriguez J, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cell Stem Cell. 2018 Feb 1;22(2):221-234.e8. doi: 10.1016/j.stem.2018.01.003.
- Radial Glial Fibers Promote Neuronal Migration and Functional Recovery after Neonatal Brain Injury. Jinnou H, Sawada M, Kawase K, Kaneko N, Herranz-Pérez V, Miyamoto T, Kawase T, Miyata T, Tabata Y, Akaike T, García-Verdugo JM, Ajioka I, Saitoh S, Sawamoto K. Cell Stem Cell. 2018 Jan 4;22(1):128-137.e9. doi: 10.1016/j.stem.2017.11.005.
- Unique Organization of the Nuclear Envelope in the Post-natal Quiescent Neural Stem Cells. Cebrián-Silla A, Alfaro-Cervelló C, Herranz-Pérez V, Kaneko N, Park DH, Sawamoto K, Alvarez-Buylla A, Lim DA, García-Verdugo JM. Stem Cell Reports. 2017 Jul 11;9(1):203-216. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.05.024.
- Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe. Paredes MF, James D, Gil-Perotin S, Kim H, Cotter JA, Ng C, Sandoval K, Rowitch DH, Xu D, McQuillen PS, Garcia-Verdugo JM, Huang EJ, Alvarez-Buylla A. Science. 2016 Oct 7;354(6308). pii: aaf7073.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0036****Investigador principal**

Joan Vidal Samsó

Centro de realización y ubicación

Institut Guttmann
 Camí de Can Ruti, s/n, 08916 Badalona, Barcelona (España). Email: jvidal@guttmann.com

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Se ha colaborado con un grupo de la Red TERCEL, el BST (Banco de Sangre y Tejidos) en la realización de un ensayo clínico (RCT):

A prospective open-label, Intrathecal injection single-dose, phase I/IIa pilot study to assess the safety and to obtain preliminary efficacy results of autologous bone marrow transplantation in patients with Spinal Cord Injury (SCI). El Proyecto está codirigido por 2 miembros de la Red TERCEL y se basa en la realización de un estudio piloto de seguridad basado en el trasplante de células mesenquimales (MSCs) de cordón umbilical en pacientes afectados de una lesión medular traumática

Colaboración establecida dentro de la Red

La colaboración establecida, propone realizar un ensayo clínico con WJ-MSC, como tratamiento novedoso, prometedor y seguro, accesible para los pacientes, que puede minimizar el impacto de los efectos de una lesión medular mediante una combinación de neuroprotección, antiinflamación y efectos de regeneración axonal a través de su acción paracrina. Hemos desarrollado una base de datos basada en la información de la clasificación de pacientes a nivel clínico (funcional y estructural); subclínico (neurofisiológico y neuroimagen) que sirve para la selección de candidatos para este tipo de estudio.

Actividad destacada en los últimos 5 años**PUBLICACIONES:**

- Kumru, Hatice; Benito-Penalva, Jesus; Kofler, Markus; Vidal, Joan. Analgesic effect of intrathecal baclofen bolus on neuropathic pain in spinal cord injury patients. BRAIN RESEARCH BULLETIN Volumen: 140 Páginas: 205-211
- R.Coll, J.Vidal, H.Kumru, J.Benito, M.Valles, N.Ribó, M.Codinach, M.Blanco, S.G.Gómez, J.Vives, S.Querol, L.Rodríguez, J.García. Intrathecal administrati. CYTOTHERAPY Volumen: 20 Número: 5 2018.
- Gunduz, Aysegul; Rothwell, John; Vidal, Joan; Kumru, Hatice. Non-invasive brain stimulation to promote motor and functional recovery following spinal cord injury. NEURAL REGENERATION RESEARCH Volumen: 12 Número: 12 Páginas: 1933-1938

ENSAYOS CLÍNICOS:

- Antibodies against Nogo-A to enhance plasticity, regeneration and functional recovery after acute spinal cord injury, a multicenter European clinical proof of concept trial "NISCI".: H2020-PHC-2015-681094 Horizon. 2020
- A prospective, open-label, Intrathecal injection single-dose, phase I/IIa pilot study to assess the safety and to obtain preliminary efficacy results of allogenic stem cells from umbilical cord transplantation in patients with complete chronic traumatic spinal cord injury. Fundació Marató TV3. (2013-2015)

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0012****Investigador principal**

Josep M. Canals Coll

Centro de realización y ubicación

Departamento de Biomedicina. Creatio, production and validation center of advance therapies. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. IDIBAPS-Universitat de Barcelona
Carrer Casanova 143, 08036 Barcelona (España). Email: info.creatio@ub.edu

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Investigación de neurodesarrollo del núcleo estriado, tanto en condiciones normales como en modelos de la enfermedad neurodegenerativa de Huntington.
- Posibilidades terapéuticas ofrecidas por la neuroprotección e investiga el potencial de células mesenquimales para ser usado en terapia génica ex vivo para proteger las neuronas estriatales para la enfermedad de Huntington.
- Establecimiento de protocolos válidos y robustos para la diferenciación de células madre en neuronas específicas para enfermedades neurodegenerativas.
- Recapitulación de los circuitos cerebrales mediante la diferenciación de células madre en sistemas de brain-on-chip que reproducen las conexiones funcionales.
- Producción de medicamentos de terapias avanzadas en colaboración con empresas o entidades públicas.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Estudio de estrategias de neuroprotección para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas Proyecto co-financiado por un proyecto Europeo.
- Estudio del estrés de retículo endoplasmático en neuronas derivadas de células madre pluripotentes humanas obtenidas de pacientes con la enfermedad de Huntington.
- Estudio de la implicación de factores de transcripción en el desarrollo de núcleos cerebrales.
- Desarrollo de un sistema de caracterización molecular estandarizado de células madre mesenquimales.
- Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para enfermedades neurodegenerativas. Proyecto co-financiado por un proyecto Europeo.

Actividad destacada en los últimos 5 años**PUBLICACIONES:**

- García-Díaz Barriga G, Giralt A, Anglada-Huguet M, Gaja-Capdevila N, Orlandi JG, Soriano J, Canals JM, Alberch J. 7,8-dihydroxyflavone ameliorates cognitive and motor deficits in a Huntington's disease mouse model through specific activation of the PLCy1 pathway. *Hum Mol Genet.* 2017 26:3144-3160.
- Pardo M, García Díaz-Barriga AG, Straccia M, Sanders P, Alberch J, Canals JM. (HD iPSC Consortium). Developmental alterations in Huntington's disease neural cells and pharmacological rescue in cells and mice. *Nat Neurosci.* 2017 20:648-660.
- Martín-Ibáñez R, Pardo M, Giralt A, Miguez A, Guardia I, Marion-Poll L, Herranz C, Esgleas M, Garcia-Díaz Barriga G, Edel MJ, Vicario-Abejón C, Alberch J, Girault JA, Chan S, Kastner P, Canals JM. Helios expression coordinates the development of a subset of striatopallidal medium spiny neurons. *Development.* 2017 144:1566-1577.

ENSAYOS CLÍNICOS:

- Producción de partículas lentivirales para el estudio piloto de la infusión de linfocitos T diferenciados autólogos de sangre periférica expandidos y transducidos con un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti CD19 (A3B1) conjugado con las regiones coestimuladoras 4-1BB y CD3z (células ARI-0001) en pacientes con leucemia o linfoma CD19+ resistente o refractaria a tratamiento (N. EudraCT 2016-002972-29); promotor IDIBAPS.
- Producción del medicamento para el ensayo clínico de vacuna de células dendríticas para infectados con HIV-1 (NCT00402142); promotor Hospital Clínic de Barcelona.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0032****Investigador principal**

Alberto Martínez Serrano

Centro de realización y ubicación

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Laboratorio 305. UAM-Campus Cantoblanco
C/Nicolás Cabrera 1. 28049, Madrid (España). Email: amserrano@cbm.csic.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Desde 1996 nuestro grupo ha estado interesado en el estudio de la biología básica y posibles aplicaciones terapéuticas de células troncales neurales humanas, obtenidas de tejido fetal. Hemos llevado a cabo numerosos estudios encaminados a entender su proliferación en cultivo, su potencial de diferenciación, principalmente hacia neuronas.

El sistema modelo de estudio es la enfermedad de Parkinson (EP) (en roedor), y buena parte de nuestros esfuerzos se han encaminado a la generación de neuronas dopaminérgicas, funcionales, y con propiedades genuinas de sustancia negra. Estas neuronas se han trasplantado en roedores, revirtiendo los síntomas de EP.

En la actualidad trabajamos con células troncales humanas pluripotentes, neurales y mesenquimales, y estamos desarrollando bioimplantes controlables para la reposición neuronal y provisión de factores tróficos al cerebro dañado, así como organoides cerebrales que pudiesen proporcionar una fuente de tejido alternativa.

Colaboración establecida dentro de la Red

Las principales colaboraciones dentro de TerCel han sido con JL Labandeira-García (manipulación farmacológica de genes implicados en neurogénesis), Salvador Martínez (análisis histológico de cerebros de monos trasplantados), Antonio Bernad (senescencia de células madre mesenquimales, un artículo enviado), J Josep Canals (con quien estamos implicados en dos redes Marie S. Curie del programa H2020 de la UE, para la formación en nuestro caso de cinco doctores en total, el desarrollo de bioimplantes de distintos tipos de neuronas y células con propiedades tróficas, así como estudios moleculares de diferenciación fenotípica de distintos tipos de células madre, principalmente pluripotentes y neurales, y especificación regional en organoides). Por último, mantenemos una colaboración con el Prof. Ernest Arenas (miembro del advisory board) (estudio de nuevos genes implicados en la generación de neuronas dopaminérgicas, artículo en preparación).

Actividad destacada en los últimos 5 años

PUBLICACIONES: 5 Publicaciones desde 2013 (incluido):

- Formentini L, Pereira MP, Sánchez-Cenizo L, Santacatterina F, Lucas JJ, Navarro C, Martínez-Serrano A and Cuezva JM (2013) In vivo inhibition of the mitochondrial H⁺-ATP synthase in neurons promotes metabolic preconditioning. *EMBO Journal*, 2014 Apr 1;33(7):762-78. doi: 10.1002/embj.201386392. IF: 10.434
- Amato, L., Heiskanen, A., Caviglia, C., Shah, F., Zór, K., Skolimowski, M., ... & Emnéus, J. (2014). Pyrolysed 3D-Carbon Scaffolds Induce Spontaneous Differentiation of Human Neural Stem Cells and Facilitate Real-Time Dopamine Detection. *Advanced Functional Materials*, 24(44), 7042-7052. doi:10.1002/adfm.2014-00812. IF: 11.805
- Pino-Barrio MJ, García-García E, Menéndez P and Martínez-Serrano A (2015) V-myc immortalizes human neural stem cells in the absence of pluripotency-associated traits. *PLoS One*, 2015 Mar 12;10(3):e0118499. doi: 10.1371/journal.pone.0118499. eCollection 2015. IF: 3.234
- Ramos-Gómez M., Seiz Emma G. and Martínez-Serrano A (2015) Optimization of the Magnetic labeling of human neural stem cells and MRI visualization in the hemiparkinsonian rat brain. *J. Nanobiotechnology*, 13, 20. DOI: 10.1186/s12951-015-0078-4. IF: 4.115
- Martínez-Serrano A, Pereira MP, Avaliani N, Nelke A, Kokaia M and Ramos-Moreno T (2016) Short-term grafting of human neural stem cells: electrophysiological properties and motor behavioral amelioration in experimental Parkinson's disease. *Cell Transplantation*, *Cell Transplant.* 2016 Dec 13;25(12):2083-2097. doi: 10.3727/096368916X692069. IF 3.427

PATENTE: "Método para inducir un aumento en la génesis de neuronas dopaminérgicas en una población celular de células troncales fetales o adultas obtenidas de un mamífero". **P201531576**. Solicitada en el Registro de la Oficina Española de Patentes el 3 nov 2015

Inventores, por orden: Martínez Serrano A., Liste I., Ramos Gómez M., Seiz E.G., Courtois E.T.C., Moreno B., García López S., Pérez Pereira M. Sponsor: UAM

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: NEUROCEL**RD16/0011/0023****Investigador principal**

Jesús Vaquero Crespo

Centro de realización y ubicaciónHospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda
Calle Manuel de Falla, 1, 28222 Majadahonda, Madrid (España)**Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre**

- Terapia celular con células mesenquimales estromales en pacientes con Discapacidad Neurológica.

Colaboración establecida dentro de la Red

- En trámite con varios grupos de la Red TerCel.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Instauración de un Programa de Terapia Celular para Discapacidad Neurológica en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid
- Desarrollo de 6 ensayos clínicos no comerciales: ClinicalTrials.gov NCT01909154. ClinicalTrials.gov NCT02165904. ClinicalTrials.gov NCT02570932. Eudra CT 2015-002383-16. EUDRA: CT 2017-000975-10. EudraCT:2017 001824-23

PUBLICACIONES:

- PERILESIONAL INTRATHECAL ADMINISTRATION OF AUTOLOGOUS BONE MARROW STROMAL CELLS ACHIEVES FUNCTIONAL IMPROVEMENT IN PIGS SUFFERING CHRONIC PARAPLEGIA. M. Zurita, C. Aguayo, C. Bonilla, A. Rodríguez, J. Vaquero. *Cytotherapy* 15: 1218-1227, 2013.
- AN APPROACH TO PERSONALIZED CELL THERAPY IN CHRONIC COMPLETE PARAPLEGIA: THE PUERTA DE HIERRO PHASE I/II CLINICAL TRIAL. J. Vaquero, M. Zurita, Miguel A. Rico, et, for the Neurological Cell Therapy Group. *Cytotherapy* 18: 1024-1035, 2016.
- REPEATED SUBARACHNOID ADMINISTRATIONS OF AUTOLOGOUS MESENCHYMAL STROMAL CELLS SUPPORTED IN AUTOLOGOUS PLASMA IMPROVE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS SUFFERING INCOMPLETE SPINAL CORD INJURY. J. Vaquero, M. Zurita, M. A. Rico, et al, and the Puerta de Hierro Neurological Cell Therapy Group. *Cytotherapy* 19: 349-359, 2017.
- INTRATHECAL ADMINISTRATION OF AUTOLOGOUS BONE MARROW STROMAL CELLS IMPROVES NEUROPATHIC PAIN IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY. J. Vaquero, M. Zurita, M.A. Rico, et al. *Neurosci. Lett.* 670: 14-18. 2018.
- INTRATHECAL ADMINISTRATION OF AUTOLOGOUS MESENCHYMAL STROMAL CELLS FOR SPINAL CORD INJURY: SAFETY AND EFFICACY OF THE 100/3 GUIDELINE J. Vaquero, M. Zurita, M.A. Rico, C. et al, and The Neurological Cell Therapy Group from de Puerta de Hierro-Majadahonda Hospital. *Cytotherapy* 20: 806-818, 2018.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0001****Investigador principal**

José María Moraleda Jiménez

Centro de realización y ubicación

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB. Universidad de Murcia
Carretera Madrid-Cartagena s/n. El Palmar. 30107. Murcia (España). Tlf +34 968369532. Email: jmoraled@um.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Trasplante de células madre hematopoyéticas y terapia celular con subpoblaciones de células T y NK para tratamiento de neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes. Células madre y hemostasia.
- Estudios preclínicos y ensayos clínicos con células mononucleares de médula ósea, y células madre mesenquimales estromales de diferentes fuentes, así como con micropartículas y productos de ingeniería tisular.
- Estudios preclínicos y ensayos clínicos de células madre mesenquimales estromales modificadas mediante fucosilación enzimática para expresar HCELL, y mejorar su tránsito a los tejidos y su funcionalidad.
- Estudios preclínicos y ensayos clínicos con CAR-T cells.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboraciones en estudios preclínicos con los grupos de Salvador Martínez, Agustín Zapata, Jose Carlos Segovia, Damián García Olmo, Elisabeth Engel, José Becerra y Jorge Sierra.
- Colaboración en ensayos clínicos con los grupos de Salvador Martínez (ELA), Javier García-Sancho, Fermín Sánchez Guijo, Felipe Prósper (EC artrosis), estos grupos y el de Bernat Soria y Damián García Olmo en ensayos clínicos de isquemia y heridas en pie diabético, Fermín Sánchez Guijo, Felipe Prósper y JA Perez Simón en EICH.
- Colaboración con el Prof. Robert Sackstein de la Universidad de Harvard (asesor científico externo de TerCel).

Actividad destacada en los últimos 5 años**ENSAYOS CLÍNICOS:**

- Terapia celular en ELA. EudraCT: 2006-003096-12 y EudraCT: 2011-004801-25. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00855400. NCT01254539. NCT02286011. EC convocatoria Carlos III 2018, ELA MSC im fase II.
- Tratamiento de la discopatía degenerativa lumbar con células Mesenquimales alogénicas. EudraCT:2012-004444-30. NCT01860417.
- Tratamiento de la osteoporosis con fractura vertebral con células madre mesenquimales de médula ósea fucosiladas. EudraCT:2012-005814-20. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02566655.
- Ensayo multicéntrico ARTROCELL con otros 7 grupos de TerCel. Inclusión de pacientes y producción celular.
- Ensayo multicéntrico NOMA con otros 7 grupos de TerCel. Inclusión de pacientes y producción celular.
- Ensayo multicéntrico ELA im, con otro grupo de TerCel. Inclusión de pacientes y producción celular.

PUBLICACIONES:

- Blanquer M et al. Neurotrophic bone marrow cellular nests prevent spinal motoneuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis patients: a pilot safety study. *Stem Cells*. 2012; 30(6):1277-85.
- García Santos JM et al. Spinal cord infusion of stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: Magnetic resonance spectroscopy shows metabolite improvement in the precerebral gyrus. *Cytotherapy* 2016; 18(6):785-96.
- Noriega et al. Intervertebral disc repair by allogeneic mesenchymal bone marrow cells: a randomized controlled trial. *Transplantation*. 2017; 101(8):1945-51.
- Castellanos Get al. Amniotic membrane for the healing of chronic wounds-ulcers. *Placenta*. 2017; 59:146-153.
- Valdor R et al. Glioblastoma progression is assisted by induction of immunosuppressive function of pericytes through interaction with tumor cells. *Oncotarget*. 2017 Aug 2;8(40):68614-68626.
- Bernabé-García A et al. Amniotic membrane promotes focal adhesion remodeling to stimulate cell migration. *Sci Rep*. 2017; 7(1):15262. doi: 10.1038/s41598-017-15509-z
- Lozano Rivas N et al. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018; 77(Suppl 2): AB1011.
- Giraldo A et al. Percutaneous contrast echocardiography-guided intramyocardial injection and cell delivery in a large preclinical model. *J Vis Exp*. 2018 Jan 21;(131). Doi:10.3791/56699.
- Lopez-Lucas MD et al. Production via good manufacturing practice of exofucosylated human mesenchymal stromal cells for clinical applications. *Cytotherapy* 2018 Aug29. Doi:10.1016/j.jcyt.2018.07.001.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0015****Investigador principal**

Fermín Sánchez-Guijo Martín

Centro de realización y ubicación

Unidad de Terapia Celular. Servicio de Hematología. IBSAL-Hospital Universitario de Salamanca.
Paseo de San Vicente 58-182, 37007, Salamanca (España). Email: fermings@usal.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Análisis del papel de las células mesenquimales y sus vesículas extracelulares en la hematopoyesis normal y leucémica.
- Estudio preclínico y clínico del potencial de las células mesenquimales en el tratamiento de complicaciones postrasplante de progenitores hematopoyéticos (enfermedad injerto contra huésped, citopenias), en otras enfermedades inflamatorias, patología osteoarticular y cardio vascular.
- Producción celular en condiciones GMP: optimización y gestión de la calidad.

Colaboración establecida dentro de la Red

Las mismas que se indican en las líneas de investigación del grupo:

- Análisis del papel de las células mesenquimales y sus vesículas extracelulares en la hematopoyesis normal y leucémica (A. Zapata, F. Prósper, JM Moraleda, JC Segovia).
- Estudio preclínico y clínico del potencial de las células mesenquimales en el tratamiento de complicaciones postrasplante de progenitores hematopoyéticos (enfermedad injerto contra huésped, citopenias), en otras enfermedades inflamatorias, patología osteoarticular y cardio vascular (F. Prósper, JM Moraleda, JA Pérez Simón, J. García-Sancho, B. Soria, D. García-Olmo, J. Canals, J Becerra).
- Producción celular en condiciones GMP: optimización y gestión de la calidad (F. Prósper, J. García-Sancho, J.M. Moraleda, J. Canals).

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Ramos TL, Sánchez-Abarca LI, Redondo A, Hernández-Hernández A, Almeida AM, Rodríguez C, Ortega R, Puig N, Preciado S, Rico A, Muntión S, González-Porras JR, del Cañizo C, Sánchez-Guijo F. HDAC8 overexpression in mesenchymal stromal cells from JAK2+ myeloproliferative neoplasm: a new therapeutic target?. *Oncotarget* 2017; 8:28187-28202.
- Preciado S, Muntión S, Rico A, Pérez Romasanta LA, Ramos TL, Ortega R, Borrajo J, Corchete LA, Rodríguez C, Díez-Campelo M, Sánchez-Abarca LI, del Cañizo MC, Sánchez-Guijo F. Mesenchymal stromal cell irradiation interferes with the adipogenic/osteogenic differentiation balance improving their hematopoietic-supporting ability. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 443-451;
- Ibáñez-Fonseca A, Ramos T, González de Torre I, Sánchez-Abarca LI, Muntión S, Arias FJ, del Cañizo MC, Alonso M, Sánchez-Guijo F, Rodríguez-Cabello. JC. Biocompatibility of Two Model Elastin-Like Recombinamer-Based Hydrogels Formed Through Physical or Chemical Crosslinking for Various Applications in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *J Tissue Eng Regen Med* 2018; 12: e1450-e1460.
- Blanco JF, García-Briñón J, Benito L, Pescador D, Muntión S, Sánchez-Guijo F. Human bone marrow mesenchymal stromal cells promote bone regeneration in a xenogenic rabbit model: a preclinical study. *Stem Cells Int* 2018 (Epub 5 Julio).
- Ensayo clínico "Treatment of severe steroid-refractory acute GvHD with mesenchymal stromal cells. A phase III randomized double-blind multi-center HOVON study"; Código EudraCT: 2012-004915-30; Código ensayo: HOVON-113-MS; Fase III; Promotor: Grupo HOVON (en España Co-Promotor Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca -IBSAL); Fármaco en estudio: células mesenquimales alogénicas; Indicación: enfermedad injerto contra huésped refractaria; IP en España: Dr. F. Sánchez-Guijo

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/00013****Investigador principal**

Damián García Olmo

Centro de realización y ubicación

Instituto de Investigación Sanitario Fundación Jiménez Díaz-U.A.M.
Avda. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid (España). Email: damian.garcia@uam.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Estudios de seguridad de células troncales mesenquimales derivadas del lipoaspirado.
- Modelos experimentales de diferentes patologías.
- Estudio de las capacidades de las células troncales mesenquimales derivadas del lipoaspirado modificadas mediante fucosilación o mRNA bicistrónico en diferentes modelos experimentales.
- Terapia celular mediante ensayos clínicos y usos compasivos. Especial énfasis en patología fistulosa.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboración con el grupo RD16/0011/0001 y grupo RD16/0011/0002 en el análisis del efecto de las ASC fucosiladas en un modelos de Sepsis y en un modelo de enfermedad de Crohn (Proyecto financiado por el ISCIII)
- Colaboración con los grupos RD16/0011/0015 y RD16/0011/0005 en un ensayo clínico fase III para el tratamiento de la patología fistulosa perianal. Financiado por el ISCIII
- Colaboración con el grupo RD16/0011/0011 en el análisis del efecto de las ASC modificadas mediante mRNA en modelos de patologías inflamatorias (Proyecto financiado por la Com. Autónoma de Madrid)
- Colaboración con los grupos RD16/0011/0034, RD16/0011/0015, RD16/0011/0005 y RD16/0011/0003 en 2 ensayos clínicos financiados por el ISCIII en la convocatoria del año 2018.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- 60 publicaciones en los últimos 5 años, de las cuales 47 están relacionadas con las células troncales y destacando: Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. Panés J, García-Olmo D.; ADMIRE CD Study Group Collaborators. Lancet. 2016, 24;388(10051):1281-90.
- 4 patentes renovadas sobre células mesenquimales derivadas del tejido adiposo.
- 11 ensayos clínicos en los que ha participado en los últimos 5 años mediante tratamientos con células troncales.
- 8 proyectos de investigación financiados en convocatorias competitivas nacionales o de la UE en los últimos 5 años.
- 6 acuerdos de colaboración con empresas relacionados con el sector de las células.
- Participación como líderes en el primer medicamento de terapia celular que ha superado Fase III y aprobado por la EMA (Alofisel®).

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0003****Investigador principal**

Javier García-Sancho Martín

Centro de realización y ubicación

Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid.
Calle Sanz y Fores, 3, 47003 Valladolid (España)

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Uso clínico de Células Mesenquimales de Médula Ósea (MSV) para enfermedades osteo-articulares.
- Tratamiento de artrosis con MSV
- Tratamiento de discopatía lumbar con MSV
- Tratamiento de lesiones corneales con células del limbo corneal
- Tratamiento de lesiones corneales con células mesenquimales de Valladolid (MSV)

Colaboración establecida dentro de la Red

- Colaboraciones con los nodos de Barcelona-Teknon, Murcia, Pamplona y Salamanca, principalmente en torno a tratamiento de lesiones osteoarticulares (artrosis, discopatía), con participación en el ensayo clínico paneuropeo RESPINE (H2020) y el nacional ARTROCELL, impulsado por una ayuda del ISCIII.
- Colaboración con el grupo del Dr. Becerra en temas de osificación.

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Tratamiento de la gonartrosis con células mesenquimales alogénicas (MSV). EudraCT: 2011-005321-51 and NCT01586312 Vega et al (2015) Transplantation 99:1681-1690.
- Tratamiento de la **discopatía degenerativa lumbar** con células Mesenquimales alogénicas (MSV). **EudraCT:2012-004444-30** and NCT01860417. Noriega et al., (2017) Transplantation 101:1945–1951; García-Sancho et al (2017) Transplant Direct 3: e205.
- Treatment Of **Maxillary Bone Cysts** With Autologous Bone Mesenchymal Stem Cells (MSV-H) (BIOMAX) **EudraCT 2010-024246-30** and NCT01389666. Redondo et al. (2018) 1. J Craniomaxillofac Surg. 46:222-229
- Concesión EC pan-europeo **RESPINE (H2020)** Grupo Coordinador de la Producción Celular. Ref. 732163. Regenerative therapy of intervertebral disc... (RESPINE)
- Concesión EC multicéntrico **ARTROCELL** con otros 7 grupos de TerCel. Aporta protocolo de producción celular

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0035****Investigador principal**

José A. Pérez Simón

Centro de realización y ubicación

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS).
Avenida de Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla (España). Email: josea.perez.simon.sspa@juntadeandalucia.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

Terapia celular en el contexto del trasplante hematopoyético y el tratamiento de las hemopatías malignas:

- Tcar: modelos preclínicos y ensayos clínicos
- Treg: modelos preclínicos y ensayo clínico (en el contexto de un proyecto H2020)
- Mesenquimales: ensayo clínico
- Proyecto "hemojuvenation": rejuvenecimiento del SNC mediante trasplante hematopoyético, modelos preclínicos; estudio del envejecimiento de los progenitores hematopoyéticos, modelos preclínicos

Colaboración establecida dentro de la Red

- Tcar: colaboración en ensayo clínico independiente coordinado por Clinic con otros 9 centros de la red
- Treg: colaboración con centros europeos fuera de la red
- Mesenquimales: colaboración en ensayo clínico independiente con otros 3 centros de la red

Actividad destacada en los últimos 5 años

Bejarano-García JA, Millán-Uclés Á, Rosado IV, Sánchez-Abarca LI, Caballero-Velázquez T, Durán-Galván MJ, Pérez-Simón JA, Piruat JI. Sensitivity of hematopoietic stem cells to mitochondrial dysfunction by SdhD gene deletion. *Cell Death Dis.* 2016 Dec 8;7(12):e2516. doi: 10.1038/cddis.2016.411

Del Rio ML, Bravo Moral AM, Fernandez-Renedo C, Buhler L, Perez-Simon JA, Chaloin O, Alvarez Nogal R, Fernandez-Caso M, Rodriguez-Barbosa JI. Modulation of cytotoxic responses by targeting CD160 prolongs skin graft survival across major histocompatibility class I barrier. *Transl Res.* 2016 Sep 15. pii: S1931-5244(16)30201-8. doi: 10.1016/j.trsl.2016.09.004. F.I 4.557 Q.1

García-Guerrero E, Pérez-Simón JA, Sánchez-Abarca LI, Díaz-Moreno I, De la Rosa MA, Díaz-Quintana A. The Dynamics of the Human Leukocyte Antigen Head Domain Modulates Its Recognition by the T-Cell Receptor. *PLoS One.* 2016 Apr 28;11(4):e0154219. doi: 10.1371/journal.pone.0154219.

Sánchez-Abarca LI, Hernández-Galilea E, Lorenzo R, Herrero C, Velasco A, Carrancio S, Caballero-Velázquez T, Rodríguez-Barbosa JI, Parrilla M, Cañizo CD, Miguel JS, Aijón J, Pérez-Simón JA. Human bone marrow stromal cells differentiate into corneal tissue and prevent ocular graft-versus-host disease in mice. *Cell Transplant.* 2015 Feb 18

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-Simón JA. Sequential third-party MSC therapy for refractory acute graft-versus-host disease *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Jun 18. pii: S1083-8791(14)00365-6. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.015

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0022****Investigador principal**

José Becerra Ratia

Centro de realización y ubicación

Universidad de Málaga. Dpto. Biología Celular, Genética y Fisiología. Facultad de Ciencias.
 Campus de Teatinos. 29071, Málaga (España)
 Email: becerra@uma.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Terapia celular para la regeneración de hueso y cartílago
- Proteínas recombinantes y péptidos osteoinductores
- Biomateriales osteoconductores
- Diferenciación de MSC
- Secretoma de MSC
- Terapias celulares en clínica veterinaria

Colaboración establecida dentro de la Red

- Biodistribución de MSC fucosiladas (Jerónimo Blanco y JM^a Moraleda - E. Engel).
- Efecto del secretoma en un modelo murino de cicatrización de úlceras crónicas diabéticas
- Transfección de MSC de grasa de perro con el gen HIF-1alfa para mejorar el secretoma producido (Pilar Sepúlveda)
- Ingeniería tisular para lesiones del cartílago articular en oveja, con MSC autólogas de médula ósea y un scaffold polimérico (M. Monleón)

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Villatoro AJ, Claros S, Fernandez V, Alcoholado C, Fariñas F, Moreno A, Becerra J, Andrades JA. 2018. Safety and efficacy of the mesenchymal stem cell in feline eosinophilic keratitis treatment. BMC Vet Res, Mar 27;14(1):116. doi: 10.1186/s12917-018-1413-4.
- Gustavo A. Rico-Llanos, Jose Becerra, Rick Visser. 2017. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) enhances the osteogenic activity of bone morphogenetic protein-6 (BMP-6) in vitro and in vivo, and together have a stronger osteogenic effect than when IGF-1 is combined with BMP-2. J Biomed Mater Res A. 105(7):1867-1875.
- Rick Visser, Gustavo Adolfo Rico-Llanos, Hertta Pulkkinen, Jose Becerra. 2016. Peptides for bone tissue engineering. J Control Release. Dec 28; 244(Pt A):122-135.
- Orgaz F, Dzika A, Szychta O, Amat D, Barba F, Becerra J, and Santos-Ruiz L. Surface nitridation improves bone cell response to melt-derived bioactive borosilicate glass scaffolds. Acta Biomaterialia, 29:424-434. 2016.
- Felipe Orgaz, Leonor Santos Ruiz, Barba Martfn-Sonseca, Maria Flora, José Becerra, Daniel Amat. P201400570, 571 y 572. Bioactive glasses, bioactive glass scaffolds, and cell-seeded bioactive glass scaffolds; preparation methods; and uses thereof. Nº 10/07/2014. UMA, CSIC y Ciber-bbn.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0028****Investigador principal**

Jorge Sierra Gil

Centro de realización y ubicación

Institut de Recerca Sant Pau-Banc de Sang i Teixits – Institut Josep Carreras, Barcelona

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

1. Célula madre en LLA MLLr y célula infiltradora en el SNC.
2. Estroma anti-inflamatorio en LMA y resistencia a quimioterapia.
3. BMSC y modelos de Chrons/inflammatory bowel disease.
4. CARTs para LLA-T, LLA-B y LMA: nuevos CARs, biospecíficos y estrategias suicidas.
5. Enriquecimiento de células CAR T “stem” de memoria y ensayos clínicos (CD19, CD30, CD44v6).
6. Modelos murinos de xenotransplante.
7. Edición génica en stem cells.
8. BMSC e inflamación.
9. Infusión de linfocitos alogénicos como prevención o tratamiento de las recaídas leucémicas.
10. Terapia con linfocitos T específicos de las infecciones virales y fúngicas resistentes.
11. Nuevas modalidades de trasplante hematopoyético.

Colaboración establecida dentro de la Red

Creación y coordinación (Javier Briones, coordinador asociado del grupo Español de CAR (GECAR)). Participación en sus reuniones y presentación de proyectos. Participación en la actividad del grupo de Criobiología y Terapia Celular de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Participación en las reuniones de la Red-Tercel. Participación en la solicitud del proyecto de terapia CAR solicitado al ISCIII.

Diversos trabajos en colaboración con otros grupos de la Red:

Dr. Xavier Navarro (UAB), proyecto interno IP Ruth Coll para el estudio del efecto de dosis en modelo murino de lesión medular.

Dr. Antoni Bayès-Genís (IGTP), proyecto interno IP Luciano Rodríguez para el desarrollo de un medicamento de ingeniería tisular para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y proyectos competitivos externos PERIS 2017 y RETOS 2018 (PERICORD).

Dr. Ángel Raya (CMRB), proyectos RETOS 2018 (iSPANIA).

Actividad destacada en los últimos 5 años

Producción estandarizada de líneas celulares específicas de virus bajo las BPL, determinando los parámetros de cultivo críticos y caracterizando extensivamente el producto. Financiación RETOS 2017 para el proyecto T CelBanc.

2018_ PATENTE EUROPEA Núm. 17382614.0 "COMPOSITION FOR REGENERATING BONY TISSUE, METHOD FOR PREPARATION AND USE THEREOF" Joaquim Vives et al.

Publicaciones: Roura S. Stem Cell Res&Ther 8: 238. Reyes-Moreno et al. Cytotherapy 2017. Bueno C et al Leukemia 2016, Diaz de la Guardia R Stem Cell Reports 2017, Diaz de la Guardia R Haematologica 2018, Lopez-Millan B Oncoimmunology 2018, Escribà L Oncoimmunology 2018

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0002****Investigador principal**

Agustín G. Zapata González

Centro de realización y ubicación

Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología, Universidad Complutense, 28040 Madrid (España).
T: 34913944979; Fax: 34913944981; Email: zapata@ucm.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Caracterización de los microambientes de los órganos linfo-hematopoyéticos, especialmente médula ósea y timo, con particular énfasis en el fenotipo y función de las células mesenquimales (MSC) de la primera y en el epitelio tímico.
- Papel jugado por Eph/Ephrinas y BMPs en el estroma de la médula ósea en condiciones normales y en distintas patologías hematológicas.
- Análisis de las propiedades inmunomoduladoras de las MSC.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Efectos de la señalización Eph/Ephrinas sobre la biología de las MSC de médula ósea en condiciones normales (Colaboración con grupo RD16/0011/0011, CIEMAT, Madrid) y en neoplasias mieloproliferativas (Colaboración con grupos RD16/0011/0011 y RD16/0011/0015, Salamanca)
- Análisis de las propiedades inmunomoduladoras de MSC de médula ósea y en modelos experimentales in vivo (Colaboración con grupos RD16/0011/0011 y RD16/0011/0015, Salamanca)
- Estudio del papel de MSC fucosiladas y no fucosiladas en un modelo experimental murino de sepsis (Colaboración con grupos RD16/0011/0013, Fundación Jiménez Díaz, Madrid y RD16/0011/0001, Murcia)

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Alfaro D, Zapata AG. (2018) Eph/Ephrin-mediated stimulation of human bone marrow mesenchymal stromal cells correlates with changes in cell adherence and increased cell death. *Stem Cell Res Ther.*9:172. doi: 10.1186/s13287-018-0912-3.
- Bednarek D, González-Rosa JM, Guzmán-Martínez G, Gutiérrez-Gutiérrez Ó, Aguado T, Sánchez-Ferrer C, Marques IJ, Galardi-Castilla M, de Diego I, Gómez MJ, Cortés A, Zapata A, Jiménez-Borreguero LJ, Mercader N, Flores I. (2015) Telomerase Is Essential for Zebrafish Heart Regeneration. *Cell Rep.*12:1691-703. doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.064
- García-Ceca J, Alfaro D, Montero-Herradón S, Tobajas E, Muñoz JJ, Zapata AG. (2015) Eph/Ephrins-Mediated Thymocyte-Thymic Epithelial Cell Interactions Control Numerous Processes of Thymus Biology. *Front Immunol.*6:333. doi: 10.3389/fimmu.2015.00333.
- Entrena A, Varas A, Vázquez M, Melen GJ, Fernández-Sevilla LM, García-Castro J, Ramírez M, Zapata AG, Vicente Á (2015) Mesenchymal stem cells derived from low risk acute lymphoblastic leukemia patients promote NK cell antitumor activity. *Cancer Lett.* 363:156-65. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.012.
- Mirones I, Angel Rodríguez-Milla M, Cubillo I, Mariñas-Pardo L, de la Cueva T, Zapata A, González C, Ramírez M, García-Castro J (2014) Dopamine mobilizes mesenchymal progenitor cells through D2-class receptors and their PI3K/AKT pathway. *Stem Cells* 32:2529-38. doi: 10.1002/stem.1745.

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0034****Investigador principal**

Bernat Soria Escoms

Centro de realización y ubicación

Departamento de Regeneración y Terapia Celular. Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER). Avda. Américo Vespucio Nº 24, Parque Científico y Tecnológico Cartuja. 41092, Sevilla (España).
Email: bernat.soria@cabimer.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Terapia celular de la diabetes mellitus
- Biología de las células pluripotentes humanas
- Diferenciación celular
- Producción GMP de medicamentos celulares
- Ensayos clínicos

Colaboración establecida dentro de la Red

Grupos participantes (Bernat Soria, Damián García-Olmo, José María Moraleda, Javier García Sancho, Fermín Sánchez-Guijo, Felipe Prósper, Agustín Gregorio Zapata, Salvador Martínez, Josep María Canals):

- Participación en la elaboración de un protocolo consensuado para la producción de un MEI.
- Participación en una nueva propuesta de diseño de un Ensayo Clínico multicéntrico de Terapia Celular para la Isquemia Crítica del Miembro Inferior (Proyecto NOMA).

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Cobo-Vuilleumier N et al., LRH-1 agonism favours an immune-islet dialogue which protects against diabetes mellitus. *Nat Commun.* 2018;9(1):1488.
- Fernández O et al., Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: A triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. *PLoS One.* 2018;13(5): e0195891.
- Ensayos Clínicos del Programa de Investigación Clínica Independiente en Terapias Avanzadas. Proyecto NOMA: No-More-Amputations - PIC18/00010)
- Trasplante de Células Troncales Mesenquimales Autólogas de origen adiposo para el tratamiento del keratocono corneal (PI17/00523)
- Patentes: WO2017/021535; WO2016/038038; WO2016/042041; WO2015/014988; WO2014/195426

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL

RD16/0011/0008

Investigador principal

Elisabeth Engel López

Centro de realización y ubicación

Instituto de Bioingeniería de Cataluña

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

1. Biomateriales como soporte, liberador y activador de las células madre del huésped.
2. Biomateriales que modifican el microambiente celular, activando las células madre para promover la regeneración en tejidos como el hueso, el cartílago, la piel, el nervio y la vascularización.

Colaboración establecida dentro de la Red

- Utilización de la bioluminiscencia para el seguimiento de las células fucosiladas y su anidación en el hueso (grupo del Dr. Moraleda).
- Utilización de andamios para la regeneración ósea con factores de crecimiento utilizando la bioluminiscencia y análisis del efecto del secretoma de células madre para la cura de úlceras de la piel (con el grupo del Dr. Becerra).

Actividad destacada en los últimos 5 años

- Claudia Navarro-Requena; et al. PEG Hydrogel Containing Calcium-Releasing Particles and Mesenchymal Stromal Cells Promote Vessel Maturation. *Acta Biomater*, 2018, Vol. 67, p. 53-65
- Vila OF, et al. Real-Time Bioluminescence Imaging of Cell Distribution, Growth, and Differentiation in a Three-Dimensional Scaffold Under Interstitial Perfusion for Tissue Engineering. *Tissue Eng Part C Methods*. 2016 Sep;22(9):864-72
- Aitor Sanchez-Ferrero, et al. Development of tailored and self-mineralizing citric acid-crosslinked hydrogels for in situ bone regeneration. *Biomaterials* 68 (2015) 42-53
- Levato R, Planell JA, Mateos-Timoneda MA, Engel E. Role of ECM/peptide coatings on SDF-1 alpha triggered mesenchymal stromal cell migration from microcarriers for cell therapy. *Acta Biomater*. 2015 May;18:59-67.
- Inventors (by order of signature): Engel Lopez, Elisabeth; Castaño Linares, Oscar; Martí Muñoz, Joan; Planell Estany, Josep Anton Planell. Title: CONTROLABLE ION RELEASE CALCIUM PARTICLES, METHOD FOR PRODUCING SAME AND USE THEREOF
Application no.: 17382325.3-1466 Priority country: Spain Priority date: 01.06.2017 Title-holder entity: IBEC
Countries to which it has been extended: AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: OSHICEL**RD16/0011/0011****Investigador principal**

José Carlos Segovia Sanz

Centro de realización y ubicación

Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas, CIEMAT.
Avenida Complutense, 40. 28040 Madrid (España). Tlf: +34 913 466 268. Email: jc.segovia@ciemat.es

Líneas de investigación e interés en el ámbito de las células madre

- Investigación en terapias innovadoras de terapia génica y terapia celular para el tratamiento de enfermedades genéticas que afectan al sistema hematopoyético, como la Deficiencia en Piruvato Quinasa, y al metabolismo hepático, en concreto la Hiperoxaluria Primaria tipo I.
- Desarrollo de vectores lentivirales y de herramientas de edición génica basadas en CRISPR/Cas9 para su corrección génica.
- Uso de la reprogramación directa para la obtención de hepatocitos autólogos. Investigación en células mesenquimales estromales para la mejora de injerto hematopoyético.

Colaboración establecida dentro de la Red

Colaboración con diferentes grupos de la red para el desarrollo de vectores lentivirales expresando proteínas de interés para el estudio de la biología de factores neurotróficos (grupo de J.M. Canals), efrinas (grupo de A. Zapata). Desarrollo de modelos celulares mediante el uso de la tecnología CRISPR/Cas9 (grupo de J. Becerra). Estudio de las propiedades inmunomoduladoras de células mesenquimales estromales modificadas genéticamente (grupos de A. Zapata y de C. del Cañizo).

Actividad destacada en los últimos 5 años**CONTRATOS DE RELEVANCIA CON EMPRESAS:**

- Título: Gene therapy clinical trial for a metabolic red cell disease: Pyruvate Kinase Deficiency; Entidad: Rocket Pharmaceuticals (ForGeTPKD); De 2016 a 2021; Investigador Principal: Jose C. Segovia; Cuantía: 4.190.000€

DESIGNACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS:

- Inventores: Juan Bueren, Paula Río, Susana Navarro, África González, Guillermo Guenechea, José Carlos Segovia, José Antonio Casado; Título: Desarrollo de medicamento huérfano con designación de la Agencia Europea del Medicamento: Participación en el desarrollo del medicamento huérfano denominado: Lentiviral vector carrying the fanconi anaemia-a (FANCA) gene for the treatment of fanconi anaemia Type A. Nº: EMA/COMP/662962/2010
- Inventores: José C. Segovia, María García-Gomez, Susana Navarro, Néstor W. Meza, Juan A. Bueren, María García-Bravo. Título: Lentiviral vector containing the red-cell type Pyruvate Kinase (RPK) gene for the therapy of Pyruvate Kinase Deficiency (Orphan Drug). Nº: EMA/COMP/865665/2014 (EU/3/14/1330). Priority country: Europe; Application date: 21-05-2014; Priority date (designation date): 22-08-2014; Holder entity: CIEMAT / CIBERER / IIS-FJD; Companies that are licensing it: ROCKET PHARMACEUTICALS
- Inventores: José C. Segovia, María García-Gomez, Susana Navarro, Néstor W. Meza, Juan A. Bueren, María García-Bravo; Título: Lentiviral vector containing the human liver and erythroid pyruvate kinase (PKLR) gene for the therapy of Pyruvate Kinase Deficiency (MERILEN) (Orphan Drug). FDA# DRU-2016-5168; Priority country: USA; Application date: 18-12-2015; Priority date (designation date): 23-03-2016; Holder entity: CIEMAT / CIBERER / IIS-FJD; Companies that are licensing it: ROCKET PHARMACEUTICALS

PATENTES:

- Inventores: José C. Segovia, Oscar Quintana-Bustamante, Zita Gárate, Juan A. Bueren, Brian R. Davis; Título: Knock-In Induced Pluripotent Stem Cells (Ipscs) Derived From Peripheral Blood Mononuclear Cells And Uses Thereof. Application form Nº: EP15382545; Priority country: EUROPE. Application date: 05-11-2015; Holder entity: CIEMAT / CIBERER / IIS-FJD.
- Inventores: José C. Segovia, María García-Gomez, Susana Navarro, Néstor W. Meza, Juan A. Bueren, María García-Bravo; Título: Compositions and methods for enhanced gene expression of pklr; Application form Nº: RTWI-001/00US (326219-2001); Priority country: USA; Application date: 20-04-2016; Holder entity: CIEMAT; Companies that are licensing it: ROCKET PHARMACEUTICALS