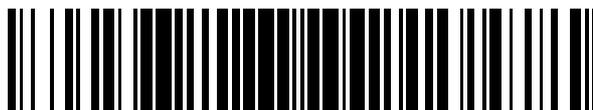


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 993**

51 Int. Cl.:
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07765378 .0**
96 Fecha de presentación: **12.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2040754**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54 Título: **Utilización de fracciones celulares del tejido adiposo para la regeneración tisular post-irradiación**

30 Prioridad:
12.06.2006 FR 0605190

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.04.2012

73 Titular/es:
**INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE
SÛRETÉ NUCLÉAIRE
31 AVENUE DE LA DIVISION LECLERC
92260 FONTENAY AUX ROSES, FR**

72 Inventor/es:
**TAMARAT, Radia y
BENDERITTER, Marc**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 377 993 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Utilización de fracciones celulares del tejido adiposo para la regeneración tisular post-irradiación.

- 5 La presente invención se refiere a la utilización de células que resultan de la fracción del estroma vascular del tejido adiposo extramedular, para favorecer la regeneración de la piel tras lesiones causadas por irradiación.

10 El proceso cicatricial necesita la utilización de mecanismos biológicos y moleculares complejos y perfectamente organizados, tales como la migración celular, la proliferación celular, o el depósito de matriz extracelular. Una lesión inducida constituye el punto de partida de una cascada de acontecimientos que comprenden unas interacciones entre factores de crecimiento locales, regionales y sistémicos, así como la participación a nivel celular de diferentes agentes tales como las células cepas de la médula ósea. Una perturbación en estos mecanismos complejos tiene consecuencias incapacitantes para los sujetos afectados, en particular unas consecuencias físicas o en su calidad de vida y pueden incluso provocar la muerte. Es el caso cuando aparecen infecciones y conducen, en los casos más graves, a amputaciones de miembros, o más generalmente a intervenciones quirúrgicas graves.

20 En el campo de las lesiones cutáneas, una herida provoca una destrucción más o menos profunda de los tejidos, y una hipoxia que conduce a una regulación de factores de crecimiento, una activación de la degradación de la matriz y una estimulación de la angiogénesis. Después de solamente algunas horas, la migración y la proliferación de células epidérmicas y dérmicas constituyen los factores que activan la re-epitelialización. La formación de una nueva red vascular es asimismo necesaria para sostener los tejidos nuevamente formados. Sin embargo, se ha demostrado que numerosas situaciones patológicas conducen a disfuncionamientos en la angiogénesis, a la pérdida de queratinocitos y deterioran así la regeneración de la piel.

25 Las terapias utilizadas actualmente recurren esencialmente a la cirugía, acompañadas a veces de la administración de medicamentos adaptados tales como antibióticos. También se han previsto unas terapias que recurren a unos factores de crecimiento, en particular con la administración de PDGF-BB y de bFGF, o también el recurso a terapias celulares. Éstas permiten favorecer la reparación de las heridas y se pueden utilizar solas o como complemento de otras terapias o cirugías. Unas técnicas que aplican unas células regeneradoras han experimentado un éxito relativo. Consisten en utilizar la habilidad de las células cepas para auto-renovarse indefinidamente, y para diferenciarse en células y tejidos maduros especializados. Sin embargo, estos métodos requieren unas tecnologías punta y generan costes muy importantes debido a la disponibilidad de las materias primas, a su obtención y a su purificación. Son asimismo muy dependientes de eventuales fenómenos de contaminación por microorganismos y de plazos relativamente importantes para la preparación de las materias primas. Estas terapias celulares parecen ser las más prometedoras.

40 Así, la solicitud US 2003/0082152 (1) describe de manera bastante general unos procedimientos de preparación de células cepas derivadas del tejido adiposo, así como su carácter pluripotente y el interés de estas células para la ingeniería tisular, la reparación de las heridas y la regeneración tisular *in vivo* y *ex vivo*. Los tipos de heridas para las cuales se pueden utilizar estas células para favorecer la cicatrización comprenden sólo unas heridas de origen mecánico. Este documento no indica en ningún sitio que también se puedan tratar unas lesiones inducidas por irradiación.

45 Asimismo, de Vries *et al.* 1995 (2) describe el ensayo de sustitutos dérmicos sembrados con diferentes tipos de poblaciones celulares sobre la cicatrización de lesiones cutáneas inducidas de manera mecánica. Las poblaciones celulares ensayadas incluyen unos fibroblastos autólogos, una población denominada fracción del estroma vascular (SVF) derivada del tejido adiposo, así como esta misma fracción estromal vascular en la que los fragmentos vasculares han sido retirados (SF). Los resultados obtenidos en este artículo muestran que los sustitutos dérmicos sembrados con la población SF, al igual que los sustitutos sembrados con unos fibroblastos autólogos, permiten mejorar la cicatrización de la herida cutánea inducida de manera mecánica. También en este caso, no se describe ni se sugiere que se pudieran tratar de la misma manera unas lesiones inducidas por irradiaciones mucho más complejas.

55 Tal como se ha indicado anteriormente, diferentes estados patológicos perturban los fenómenos de reparación de las lesiones. Es el caso de las irradiaciones que modifican la angiogénesis y la re-epitelialización. Varios estudios han mostrado así que unas radiaciones podían conducir a una descamación seca asociada a una queratinización atípica de la piel, o bien a una pérdida de epidermis acompañada de ulceración. Se producen asimismo unos cambios vasculares, incluyendo unas oclusiones, unos edemas, unas trombosis, o unas pérdidas de vasos. Por ejemplo, a nivel cutáneo, las lesiones son de naturalezas diferentes de las que se observan en el caso de heridas u otras lesiones patológicas. Estos fenómenos se traducen por una ralentización del proceso de cicatrización.

60 En particular, la irradiación local cutánea afecta en gran medida al proceso cicatricial. Unas lesiones precoces, consideradas como procedentes del trastorno de la capa basal proliferante de la epidermis, y tardías, relacionadas con los trastornos de la dermis y de los tejidos subyacentes se manifestarán después de la exposición a fuertes dosis. El primer síntoma que se puede observar es la radiodermatitis, definida como una reacción inflamatoria de la piel, equivalente a una quemadura de primer grado, y después la depilación. La dilatación de los capilares provoca

- asimismo un eritema agudo. Por último, puede aparecer una descamación seca y húmeda algunos días después de una irradiación de 10 a 20 Gray y se caracteriza, por un lado, por una degeneración de los queratinocitos a nivel de la epidermis que conduce a su adelgazamiento y al aplanamiento de las papilas dérmicas y, por otro lado, por el hinchamiento y la proliferación del endotelio vascular. Los efectos tardíos se traducen por una isquemia que procede, probablemente, de la hiperproliferación de las células epiteliales supervivientes que provocan la oclusión localizada o parcial de las arteriolas y por una fibrosis mayor. Estos fenómenos fisiológicos no están presentes en las lesiones cutáneas de tipo herida infligida de manera mecánica, que son, por lo tanto, de un tipo diferente de las causadas por irradiación.
- En particular, el hecho de que un medicamento sea eficaz para mejorar la cicatrización de una herida inducida de manera mecánica no implica necesariamente que este medicamento sea eficaz para el tratamiento de las lesiones, en particular cutáneas, relacionadas con una irradiación, haciendo intervenir la curación de una lesión post-irradiación unos mecanismos mucho más complejos.
- En este contexto post-irradiación, ya sea accidental o provocado por una radioterapia, es por lo tanto muy importante poder utilizar unos mecanismos eficaces de reparación de las lesiones, en particular cutáneas.
- Para la utilización de terapias celulares, se han considerado diferentes fuentes de células cepas. Inicialmente, las células cepas se han aislado a partir de tejidos embrionarios, pero recientemente se ha demostrado la presencia de células cepas pluripotentes en diferentes tejidos adultos tales como la médula ósea, la piel, el cerebro, los músculos y el tejido adiposo. Dichas células cepas están así disponibles más fácilmente que unas células embrionarias, y su utilización no incluye los mismos problemas éticos. La utilización de células cepas está limitada por su bajo número en la mayoría de los tejidos adultos, y por la dificultad de extraerlas y purificarlas. Se han propuesto nuevas vías de acceso (3) para obtener células cepas, en particular a partir del tejido adiposo.
- El tejido adiposo puede constituir en efecto un depósito importante, en el que las células cepas son comparativamente fáciles de aislar, y en unas cantidades relativamente importantes. Permiten además librarse de la existencia de un donante compatible, como es el caso durante la utilización de células que proceden de la médula ósea. Permiten asimismo considerar unos "auto-injertos", evitando así los fracasos relacionados con eventuales rechazos.
- El tejido adiposo existe en diferentes formas en los mamíferos. El tejido adiposo blanco extramedular, órgano principal de reserva del organismo, el tejido adiposo blanco medular, y el tejido adiposo marrón termogénico. El tejido adiposo blanco constituye una fuente abundante de células, fáciles de obtener. Además, su potencial persiste a lo largo de la vida. Está constituido por dos fracciones celulares: una fracción adipocitaria caracterizada por la acumulación de triglicéridos, y compuesta en gran parte por adipocitos diferenciados, y una fracción no-adipocitaria denominada fracción del estroma vascular (FSV) que comprende unas células sanguíneas, unas células endoteliales maduras, unos pericitos, unos fibroblastos y unas células cepas pluripotentes. La fracción del estroma vascular comprende, además de los progenitores adipocitarios, unos progenitores hematopoyéticos y neurogénicos, así como unas células cepas mesenquimatosas capaces de diferenciarse en líneas estrogénicas, condrogénicas y miogénicas (4).
- El tejido adiposo blanco posee unas propiedades angiogénicas que tienen unas aplicaciones en terapia celular autóloga en un contexto post-traumático o patológico. La inyección de tejidos adiposos autóloga se practica particularmente en cirugía para favorecer la re-vascularización de los injertos y la reconstrucción de los tejidos blandos. Unas células procedentes de la FSV han sido administradas asimismo para favorecer la angiogénesis en el tratamiento de patologías isquémicas. Las células de la FSV representan una población heterogénea de células que rodean los adipocitos en los tejidos grasos, e incluyen unas células endoteliales microvasculares maduras. Esta fracción se ha identificado asimismo como fuente importante de células pluripotentes capaces de diferenciarse en fenotipos neurogénicos, cardiomiocitos, y más recientemente como poseedoras de una actividad angiogénica. La FSV interviene en la formación de un modelo de matrigel y aumenta la neovascularización de tejidos isquémicos (5). Además, unas líneas celulares adipocitarias poseen la capacidad de liberar unos factores proangiogénicos importantes tales como el monobutirilo, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la leptina.
- La utilización de células procedentes de la FSV en las terapias celulares presenta por lo tanto un interés principal y reconocido. Así, se han propuesto en el marco del tratamiento de las miopatías, de las cardiopatías y de otras enfermedades en las que se observa una degeneración muscular. Se ha estudiado asimismo su interés en la reconstrucción de redes vasculares funcionales.
- Las células cepas procedentes de fracciones celulares del estroma adiposo se utilizan asimismo en la ingeniería tisular, en particular en la regeneración del cartílago humano, en los injertos vasculares y en la cicatrización de heridas (6).
- La solicitante ha demostrado, de manera sorprendente, que unas células procedentes de la fracción del estroma vascular del tejido adiposo extramedular presentan un interés considerable en el tratamiento de heridas en un contexto preciso de post-irradiaciones.

Así, la presente invención se refiere a la utilización de células procedentes de la fracción del estroma vascular del tejido adiposo extramedular, para la preparación de un medicamento destinado a favorecer la regeneración de la piel tras lesiones causadas por irradiación.

En un aspecto ventajoso, la invención se refiere a la utilización de células procedentes de la fracción del estroma vascular del tejido adiposo extramedular, para la preparación de un medicamento destinado a favorecer la regeneración de los queratinocitos tras lesiones causadas por irradiaciones. Más particularmente, las lesiones son unas heridas cutáneas causadas por irradiaciones.

Hasta ahora, numerosos trabajos han propuesto estimular el proceso de cicatrización de manera farmacológica, mediante la administración de agentes pro-angiogénicos, o de moléculas pro-inflamatorias. Los métodos celulares conocidos recurren a la utilización de células de la médula ósea, o a células de la sangre. En el contexto de cicatrización patológica post-irradiación, no se han utilizado nunca células procedentes del tejido adiposo.

Las lesiones y más particularmente las heridas y/o quemaduras cutáneas causadas por irradiaciones, ya sean accidentales o provocadas por tratamientos de radioterapia, son naturalmente diferentes a la de los traumatismos fisiopatológicos. La epidermis y los queratinocitos están afectados, la elasticidad de los tejidos está disminuida y el proceso de cicatrización está considerablemente ralentizado.

La utilización de células procedentes de la FSV del tejido adiposo extramedular permite actuar acelerando el cierre de las cicatrices, actuando a nivel de la diferenciación de los queratinocitos y/o de la viscoelasticidad de la piel, en particular mediante el aumento de la producción de colágeno. Presenta la ventaja de poder disponer de una cantidad de tejidos y de células muy importante y no plantea problemas éticos particulares. Además, es posible considerar unos injertos homólogos o heterólogos, y la capacidad para tratar varias personas a partir de un solo individuo. La aplicación de la utilización según la invención está facilitada enormemente por la procedencia de las células utilizadas. En efecto, es posible mantener, multiplicar, incluso inmortalizar las células *in vitro* en un medio definido. Se puede considerar mantener las células congeladas y constituir reservas de células disponibles.

Como las lesiones y más particularmente las heridas cutáneas se reparan mucho más rápidamente durante la utilización según la presente invención, los tejidos se protegen más rápidamente de cualquier agente patógeno exterior.

Las ventajas en términos de costes son asimismo importantes. La obtención de las células cepas está facilitada por su procedencia, y los protocolos son más simples y menos costosos. En efecto, habitualmente se destruyen muchas extracciones efectuadas, particularmente durante liposucción o dermolipsectomía. Los métodos de extracción son poco invasivos, y los tiempos de hospitalización y de cuidado que resultan de ellos para los pacientes se encuentran considerablemente reducidos. Todos estos factores contribuyen a disminuir el coste de la utilización de los tratamientos evocados anteriormente.

Se describe asimismo en la presente memoria la utilización de células procedentes de la fracción del estroma vascular del tejido adiposo extramedular para favorecer la regeneración tisular tras lesiones causadas por irradiación, en unos tejidos seleccionados de entre los huesos, el cerebro, el cuello, el intestino, el pecho, el corazón, los pulmones, el útero y el recto.

La utilización de células procedentes de la fracción del estroma vascular del tejido adiposo extramedular destinado a favorecer la regeneración de la piel tras lesiones causadas por irradiación según la presente invención, encuentra una aplicación en numerosos campos. Las radiaciones responsables de las lesiones pueden ser accidentales o bien causadas por unos tratamientos de radioterapia. Este es en particular el caso para los pacientes que padecen cáncer.

Los medicamentos utilizados en el marco de la presente invención se pueden utilizar a título preventivo y administrar antes de la irradiación. Evidentemente, se pueden utilizar asimismo a título curativo, y administrar después de la irradiación.

Las células del tejido adiposo se obtienen directamente a partir de fragmentos de tejidos adiposos extraídos bajo anestesia. Después de la digestión enzimática de la matriz extracelular, las diferentes poblaciones celulares son seleccionadas por diferencia de densidad o por diferencia de expresión de antígenos. Se aísla así la fracción del estroma-vascular utilizada para la aplicación de la presente invención que no contiene los adipocitos.

Según un modo de realización ventajoso de la invención, las células se obtienen mediante las etapas sucesivas siguientes:

- extracción de una muestra de tejido adiposo extra-medular,
- aislamiento según los procedimientos descritos por Bjorntorp *et al.* (7) de la fracción celular del estroma vascular

mediante digestión de la matriz por unas enzimas proteolíticas, y mediante separación según el gradiente de densidad,

- purificación de las células mediante separación física y/o mediante inmunoselección.

5 La separación física se realiza mediante diferencia de adhesión sobre un soporte sólido, y la inmunoselección se realiza con la ayuda de varios anticuerpos específicos de los marcadores expresados por los precursores adipocitarios (CD34+, CD45- y CD31-).

10 Las células procedentes de la FSV del tejido adiposo extramedular se utilizan según la invención para preparar un medicamento que se presenta en forma de una composición farmacéutica que contiene las células procedentes de la fracción del estroma vascular del tejido adiposo extramedular, y por lo menos un vehículo y/o soporte farmacéuticamente aceptable. Esta composición farmacéutica está adaptada a cualquier forma de administración considerada habitualmente. Entre las formas farmacéuticas, se pueden citar más particularmente las que convienen a la administración parenteral, per- o transcutánea, las cremas, las pomadas, los pulverizadores, los geles, las ampollas y/o los solutos inyectables. La posología varía con la edad y el peso del paciente, la vía de administración o los eventuales tratamientos asociados.

20 En un aspecto de la invención, la utilización de células procedentes de la fracción del estroma vascular del tejido adiposo extramedular, está destinada a la preparación de un medicamento en forma de pulverizador, de gel o de soluto inyectable. Estas composiciones farmacéuticas se pueden presentar en particular en forma de aerosoles.

25 En otro aspecto de la invención, las células procedentes de la fracción del estroma vascular del tejido adiposo extramedular se utilizan para la preparación de dermis equivalentes, tal como INTEGRA[®], y están destinadas a favorecer la regeneración tisular tras lesiones causadas por irradiación. Estas dermis equivalentes están destinadas a administrar las células en una matriz de colágeno que constituye INTEGRA[®]. El soporte polimérico o copolimérico es sólido o semi-sólido.

30 INTEGRA[®] es una piel artificial, o estructura de regeneración cutánea. Es un sistema de membrana con doble capa que prevé una sustitución cutánea. La capa de sustitución dérmica se fabrica en particular a partir de una matriz porosa de fibras de colágeno de tendón bovino reticuladas y de un glicosaminoglicano cuya porosidad está controlada y la velocidad de degradación se define durante su fabricación.

35 Más particularmente, en este aspecto, las dermis equivalentes son útiles en el tratamiento de quemaduras causadas por irradiaciones.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero no la limitan de ninguna manera.

Descripción de las figuras

40 Figura 1: Observación de la evolución de la cicatriz de los ratones en un contexto patológico, post-irradiación.

Figura 2: Observación de la evolución de la cicatriz de los ratones en un contexto fisiológico, sin irradiación.

45 Figura 3: Histogramas de las mediciones de la abertura de la cicatriz restante el D14 (figura 3A), y de la viscoelasticidad el D14 (figura 3B).

Ejemplo 1: Obtención y preparación de los tejidos adiposos

50 Se extrae un fragmento de tejido adiposo al nivel del tejido adiposo sub-cutáneo en el ratón bajo anestesia. Después de la digestión de la matriz extra-celular por unas enzimas proteolíticas, a 37°C en colagenasa durante 45 minutos, para permitir la disociación de las células del tejido, se seleccionan las diferentes poblaciones celulares mediante diferencia de densidad según los procedimientos descritos por Bjorntorp *et al* (6) o por diferencia de expresión de antígenos. La fracción celular que no contiene los adipocitos corresponde a la fracción del estroma vascular. Estas células están marcadas CD34+, CD45- y CD31.

Ejemplo 2: Efecto de las fracciones celulares según la invención sobre la cicatrización

60 Una irradiación localizada de 20 Gy se realiza sobre la cara dorsal del animal después de afeitar y anestesiarse los ratones. Esta irradiación se realiza antes de la aplicación de una punción.

* Modelo de cicatrización:

65 Se aplica una punción de 0,8 mm de diámetro en la cara dorsal de ratones machos de 8 semanas de edad (C57B16, Iffa Creddo), con el fin de realizar una herida. Inmediatamente después de la aplicación de la punción, las células obtenidas en el ejemplo 1 se inyectan a nivel local (loc) o por vía intravenosa (iv). Los animales reciben 1×10^6 células

y los controles reciben el disolvente, un tampón fosfato salino.

Cada grupo de experimento está constituido por 5 individuos.

5 Los experimentos se repiten sin irradiación previa de los ratones.

* Evaluación de la técnica de cicatrización:

10 La disminución de la superficie de la herida se evalúa mediante la observación directa en diferentes momentos: D0, D4, D7, D10 y D14. La evolución de la cicatriz de los ratones se sigue mediante fotografía. Los resultados se muestran en la figura 1 (IR, IR Loc, IR iv).

15 Estas observaciones se comparan con la evolución de la misma cicatriz realizada en un contexto fisiológico (CT, CT Loc, CT iv), es decir sin irradiación previa (véase la figura 2).

20 Las mediciones de superficies se realizan con la ayuda de un programa de análisis de imagen (Histolab), en las dos condiciones de cicatrizaciones: fisiológica y patológica. Éstas se indican en la tabla (I) siguiente que proporciona los valores de la abertura de cicatriz restante el D14. Estos valores se expresan en porcentaje restante con respecto al D0 fijado como 100%.

Tabla I

Contexto Animales	PATOLOGÍA IRRADIACIÓN			FISIOLOGÍA SIN IRRADIACIÓN		
	Control	I loc	I iv	Control	I loc	I iv
1	24,9	7,7	11,9	6,3	0,7	1,5
2	55	3,7	8,6	23,8	0,3	6,2
3	31,5	10,59	6,7	10,5	0,3	3,2
4	44,9	7,34	5,3	4,7	0,8	1,4
5	44,15	45,1	34,8	11,1	0,8	5,7
Media	37,4	14,8	13,4	11	0,58	3,6
Desviación estándar	5,3	7,6	5,4	4,3	0,1	1

25 Los histogramas correspondientes están representados en la figura 3A.

* Medición de la calidad de la cicatriz mediante la técnica del cutómetro:

30 Esta medición tiene como objetivo verificar que la regeneración tisular está asociada a una mejora de la calidad del tejido. Al final de proceso de cicatrización, se aplica una sonda de 2 mm para aspirar la piel dorsal del animal y estimar el parámetro de viscoelasticidad cutánea a nivel del tejido regenerado. La aplicación de la sonda permite realizar una succión y después una relajación de la piel. La deformación de la piel se estima con la ayuda de un sistema de medición óptica que permite ofrecer un gráfico con unas mediciones de elasticidad y de relajación cutánea. De la misma manera que anteriormente, las mediciones se realizan en paralelo en un contexto patológico, sobre animales que han sido irradiados, y en un contexto fisiológico, sobre animales que no han sufrido ninguna irradiación previa.

35 Los resultados de las mediciones de viscoelasticidad se indican en la tabla (II) siguiente, expresados en unidades arbitrarias.

40 Tabla II

Contexto Animales	PATOLOGÍA IRRADIACIÓN			FISIOLOGÍA SIN IRRADIACIÓN		
	Control	I loc	I iv	Control	I loc	I iv
1	6,9	14,7	10,7	12,7	14,7	6,9
2	8,83	12,3	13,99	11,8	12,3	10,1
3	9,4	17,2	10	12,6	17,2	12
4	10	13,2	11,5	9	13,2	9,3
5	11,6	10,42	11,7	-	10,42	6,9
Media	9,34	13,36	11,57	11,4	13,56	9,04
Desviación estándar	1,71	1,14	0,6	0,8	1,1	0,9

Los histogramas correspondientes están representados en la figura 3B.

* Conclusión:

5 En ausencia de células de la FSV del tejido adiposo extramedular, la reparación tisular en un contexto post-irradiación se realiza de manera tardía, y la reconstrucción es sólo parcial. En efecto, al final de proceso (D14), la superficie de apertura de la herida sigue siendo importante.

10 Los ratones que han recibido las células de la FSV del tejido adiposo extramedular han reconstituido completamente su piel con un cierre completo de la herida y una mejora de la calidad de la piel, y más precisamente de su viscoelasticidad.

15 La ralentización observada durante el cierre de heridas causadas en un contexto post-irradiación está totalmente suprimida por la utilización de las células de la FSV del tejido adiposo extramedular según la invención, y los valores observados muestran que la aceleración del proceso de cicatrización obtenida después de la administración de estas células en un contexto de irradiación permite obtener una herida comparable a la que se observa en una situación de cicatrización fisiológica normal.

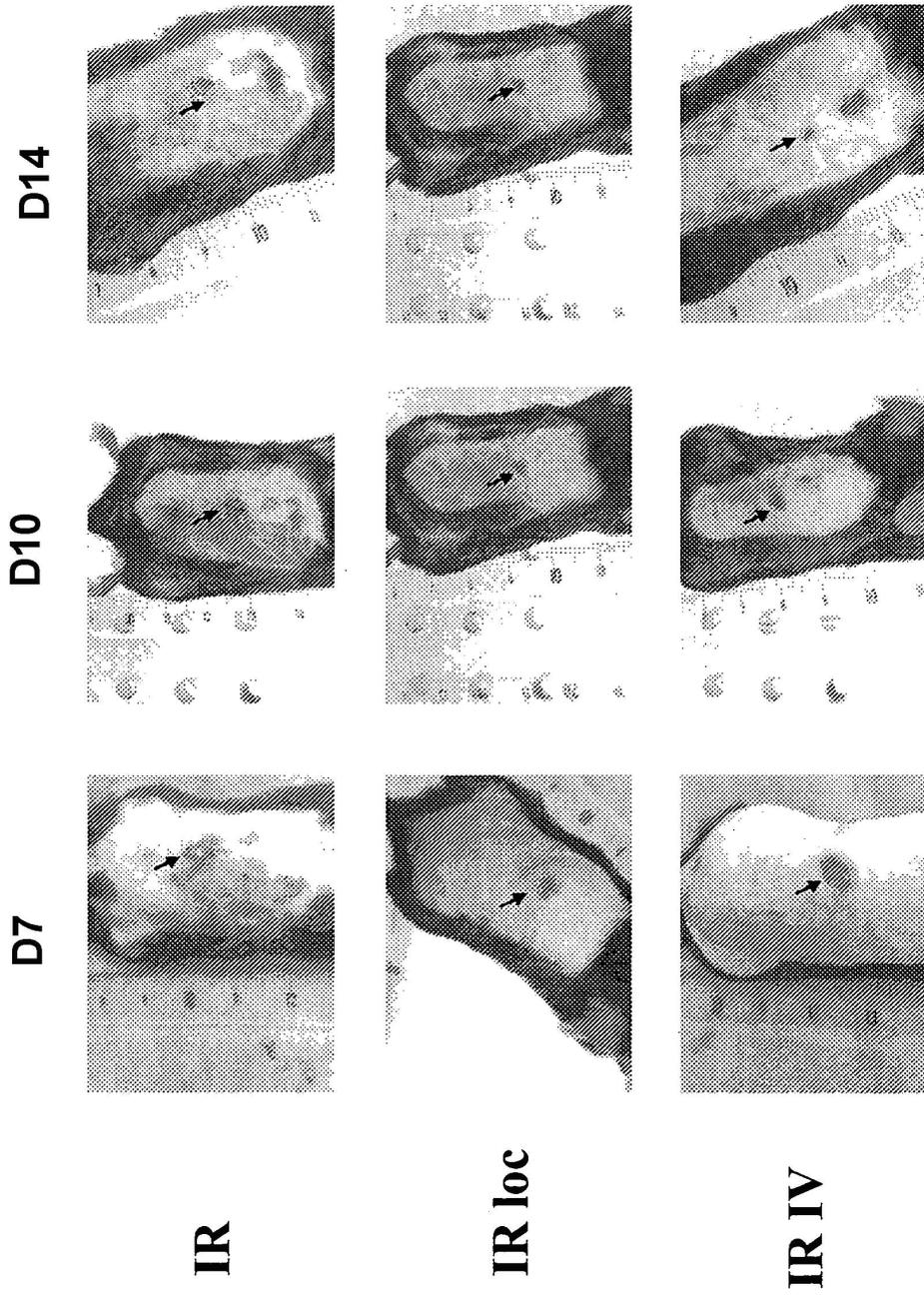
Referencias bibliográficas

- 20 1. US 2003/0082152
2. De Vries *et al.* Lab Invest. Oct. de 1995 , 73(4), p. 532-40
3. WO-2005/035742
4. WO-02/055678
5. WO 2005/025584
25 6. Gimble *et al.* Exp. Opin. Biol. Therap., 2003, 3(5), p. 705-713
7. Bjorntorp *et al.* J. Lipid Res., 1978, 19, p. 316-324

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de células procedentes de la fracción del estroma vascular del tejido adiposo extramedular, para la preparación de un medicamento destinado a favorecer la regeneración de la piel tras unas lesiones causadas por irradiación.
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el medicamento está destinado a favorecer la regeneración de los queratinocitos.
- 10 3. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque las lesiones son unas heridas cutáneas causadas por irradiación.
- 15 4. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque las lesiones están causadas por irradiación consecutiva a una radioterapia.
5. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque las lesiones están causadas por irradiación accidental.
- 20 6. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el medicamento se administra a título preventivo, antes de la irradiación.
7. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el medicamento se administra a título curativo, después de la irradiación.
- 25 8. Utilización según la reivindicación 4, caracterizada porque el medicamento está destinado a ser administrado a pacientes que padecen cáncer.
- 30 9. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el medicamento se presenta en forma de una crema, de una pomada, de un pulverizador, de un gel, de ampollas y/o de solutos inyectables.
10. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el medicamento se presenta en forma de dermis equivalente.
- 35 11. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada porque la dermis equivalente está destinada al tratamiento de las quemaduras causadas por irradiación.

Figura 1



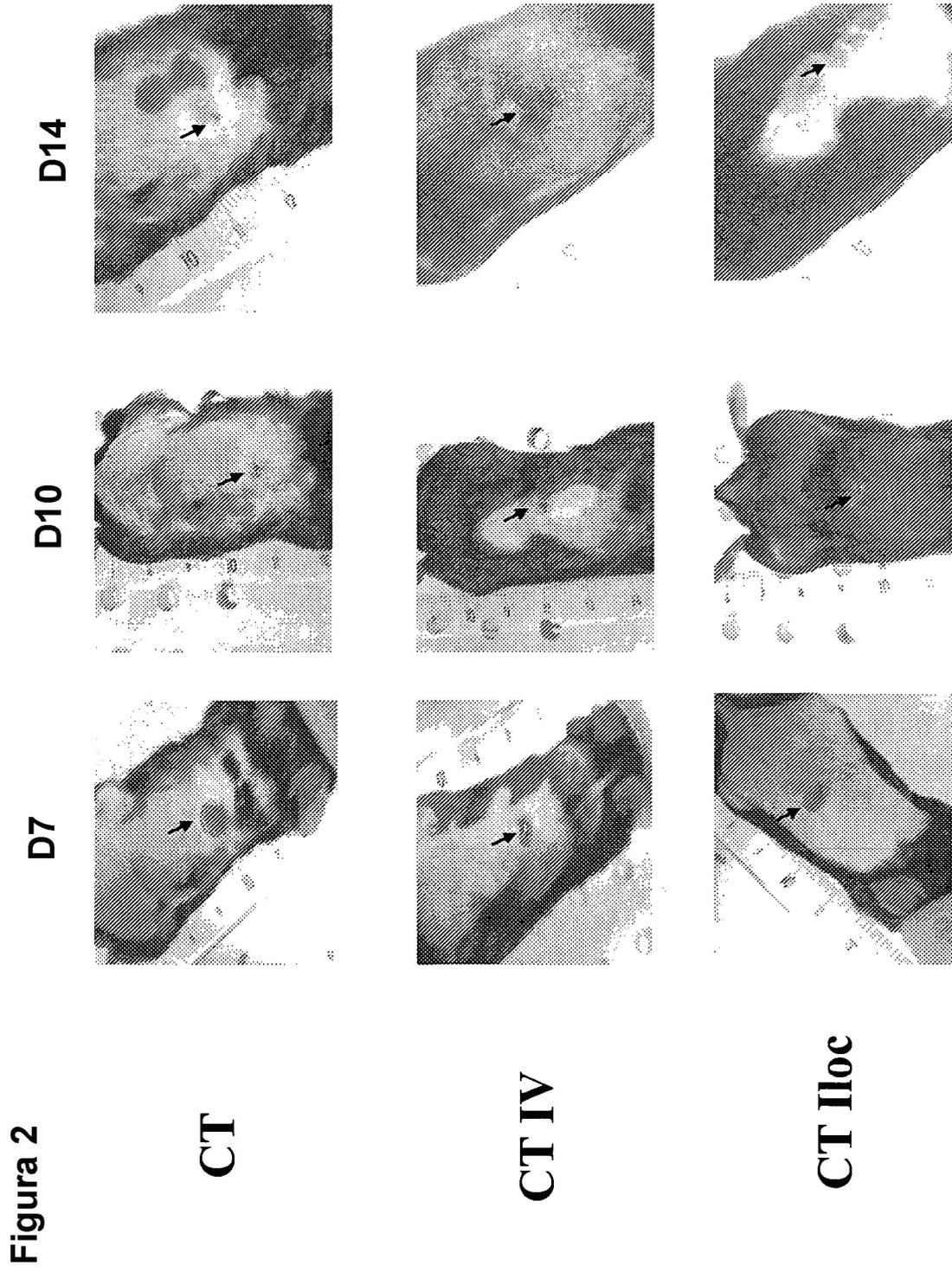


Figura 3A: Abertura restante (D14)

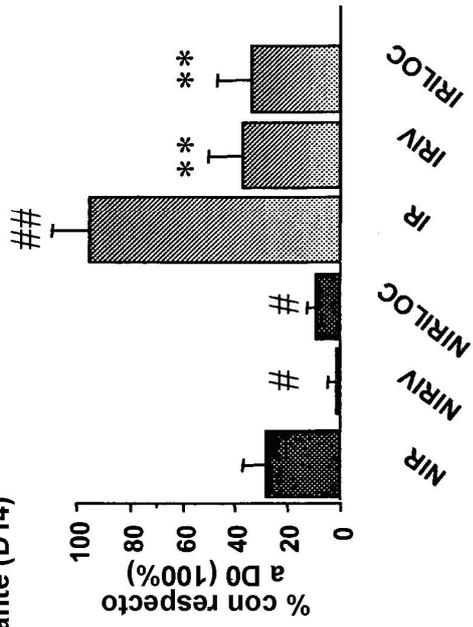
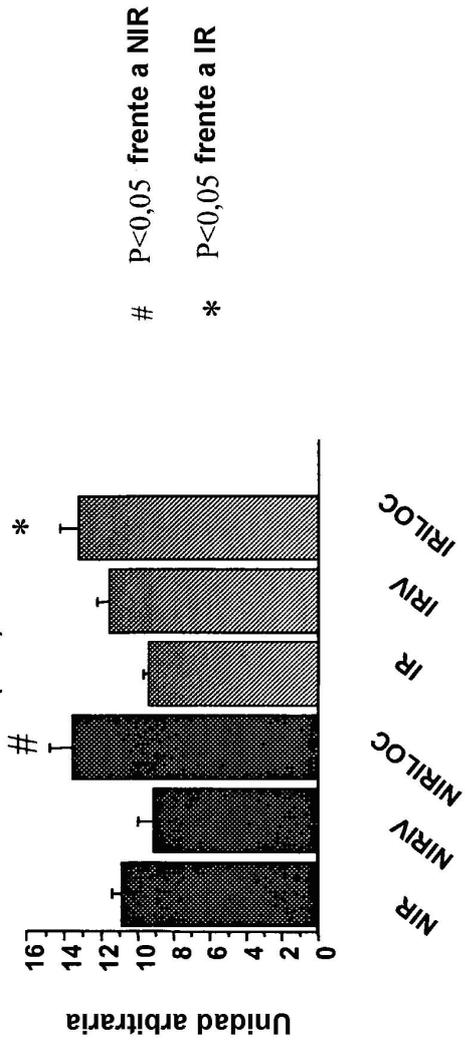


Figura 3B: Medición de la viscoelasticidad cutánea (D14)



P<0,05 frente a NIR
* P<0,05 frente a IR