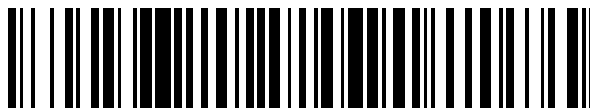


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 191**

21 Número de solicitud: 201500236

51 Int. Cl.:

**A61L 27/38** (2006.01)

**A61L 27/02** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

**25.03.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**03.07.2017**

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓN CENTRO DE CIRUGÍA DE MÍNIMA  
INVASIÓN JESÚS USÓN (100.0%)**

**Carretera Nacional 521, Km. 41,8**

**10071 Cáceres ES**

72 Inventor/es:

**BLÁZQUEZ DURÁN, Rebeca;**

**GARCIA CASADO, Javier;**

**ÁLVAREZ PÉREZ, Verónica y**

**SÁNCHEZ MARGALLO, Francisco Miguel**

74 Agente/Representante:

**NOBLEJAS CASTELLANOS, Miguel**

54 Título: **Soporte quirúrgico con actividad biológica inmunomoduladora**

57 Resumen:

Material quirúrgico consistente en un soporte quirúrgico convencional en forma de malla que ha sido modificado con una sustancia química y recubierto con células madre mesenquimales. Este soporte modificado se recubre con una suspensión de células madre mesenquimales o de cualquier otro tipo de célula madre que exprese al menos uno de los marcadores CD73, CD90, CD105 y posean capacidad de diferenciación osteogénica y/o adipogénica y/o condrogénica, de forma que le proporciona actividad biológica y puede ser conservado y almacenado para implantarse en el momento que sea necesario. Esta invención reducirá las complicaciones derivadas de la inflamación que se produce de manera frecuente al emplear los soportes quirúrgicos convencionales.

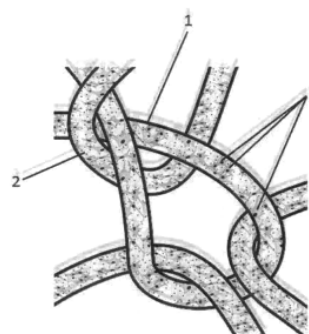


Fig. 3

SOPORTE QUIRÚRGICO CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA INMUNOMODULADORA

DESCRIPCIÓN

5 Objeto de la invención

La presente invención consiste en un soporte quirúrgico convencional de tipo malla modificado para ser recubierto con células madre mesenquimales.

- 10 Concretamente, se trata de un soporte quirúrgico implantable de tipo malla, que ha sido modificado químicamente, que posteriormente, es recubierto con células madre mesenquimales para proporcionar actividad biológica inmunomoduladora al soporte, actuando de forma beneficiosa contra las complicaciones derivadas de la inflamación que se produce de manera frecuente en los procedimientos quirúrgicos donde se
- 15 utilizan este tipo de implantes. Una vez recubierto con células madre mesenquimales, el soporte puede ser crioconservado y almacenado para implantarse en el momento que sea necesario.

- 20 La invención se enmarca dentro del sector biomédico; más concretamente, en el ámbito de aplicación de la terapia celular, describiendo específicamente el uso combinado de mallas quirúrgicas y células madre mesenquimales.

Estado de la técnica

- 25 Las estructuras o soportes de tipo malla, tejidas a partir de material biológico o no biológico, absorbible o no absorbible, han sido utilizadas en reparaciones quirúrgicas durante más de un siglo. Sin embargo, no fue hasta el desarrollo de la malla de polímero sintético cuando estas técnicas fueron adoptadas en el ámbito quirúrgico
- 30 ampliamente. Los primeros en describir el uso de una malla de nylon son los cirujanos franceses Acquaviva y Bourret en 1948, para la reparación de una hernia.

- Este tipo de soporte quirúrgico está diseñado en material estéril para la implantación permanente en el organismo durante una cirugía abierta o en procedimientos de
- 35 cirugía mínimamente invasiva. Una amplia gama de soportes de malla están disponibles, pero todos ellos tienen dos funciones principales: estabilizar y reforzar los defectos de tejidos blandos, y actuar como cabestrillo para dar apoyo a órganos y vísceras prolapsados. Cuando se usan para reparar tejidos, el soporte refuerza mecánicamente la zona debilitada al mismo tiempo que proporciona estabilidad a
- 40 largo plazo, al actuar como andamio para el crecimiento de nuevo tejido.

Este tipo de soporte, es el comprendido en la descripción de la patente US2014296885, *Surgical Mesh with integrated threads*, que consiste en una malla quirúrgica compuesta por material de recubrimiento plano con múltiples hilos integrales que se extienden hacia afuera para permitir el agarre por el instrumental quirúrgico.

5

Actualmente, la utilización de los soportes tipo malla se han estandarizado en la mayoría de los países de forma preferente a la sutura primaria para la contención del prolapso de órganos pélvicos, incontinencia urinaria de esfuerzo y reparaciones de hernias.

10

A pesar de las mejoras introducidas a lo largo de los años, las mallas implantadas siguen provocando complicaciones como la recurrencia, la infección y la formación de adherencias. Especialmente grave es el problema de la infección, porque es difícil de erradicar sin la eliminación de la malla.

15

Por otro lado, la actividad inmunomoduladora de las células madre mesenquimales (MSCs) ha sido objeto de múltiples estudios clínicos. Estos estudios demuestran que el tratamiento con MSCs provoca la aparente disminución de la reacción inflamatoria aguda, al disminuir la presencia de neutrófilos y aumentar la infiltración de macrófagos.

20

Según esto, es evidente que la combinación entre soportes de tipo malla y MSCs, con características inmunomoduladoras, provocará la reducción de la reacción inflamatoria y del dolor posterior a la implantación de la malla, al mismo tiempo que mejorará las funcionalidades de la misma, potenciando el efecto andamio para la regeneración del tejido afectado.

25

En el estado de la técnica se encuentran numerosos ejemplos de implantes u otro tipo de materiales quirúrgicos a los que se incorporan células madre multipotenciales o sustancias que contienen éstas. Un ejemplo es la patente número EP0952792 denominada *Biomatriz para la regeneración de tejidos*, que protege un implante en forma de hebra o sutura en cuya parte central está dispuesta una matriz de colágeno que contiene células madre.

30

En este mismo sentido, la patente con número de solicitud P200402083, titulada *Biomaterial para sutura*, describe un material para sutura fisiológicamente compatible, recubierto de una población celular que contribuye a la regeneración y cicatrización del tejido.

35

Estas invenciones, así como el resto de las analizadas en el estado de la técnica, utilizan únicamente las suturas como soporte de las células madre multipotenciales, con lo que, a diferencia de la invención descrita en esta memoria técnica, sólo pueden usarse en el cierre de heridas o en la reparación de tejido, y no estarían indicadas para las mismas intervenciones quirúrgicas y tratamientos indicados para los soportes de tipo malla.

Otra diferencia con las descripciones de las patentes anteriores, así como con la mayoría de las analizadas, consiste en que sólo contemplan la realización de trasplantes autólogos de células madre multipotenciales, mientras que la presente invención puede incluir soportes recubiertos concretamente con células madre mesenquimales del propio individuo, de donantes de su misma especie y/o procedentes de otra especies.

Por último, cabe señalar que el método para favorecer el recubrimiento del soporte con la población celular incluye elementos no contemplados hasta ahora en el estado de la técnica, como la modificación mediante un pretratamiento químico de la estructura de tipo malla antes de su recubrimiento con células madre mesenquimales.

## 20 Ventajas

1. La modificación del material del soporte mejora la incorporación e interacción de células madre mesenquimales a su superficie;
2. El uso combinado del soporte quirúrgico con células madre mesenquimales mejora el tratamiento del prolapso de órganos pélvicos, la incontinencia urinaria, las hernias y, en general, de todas aquellas patologías donde se recomienda la implantación de soportes quirúrgicos;
3. Reducir el tiempo de curación de las intervenciones quirúrgicas en las que se utilice;
4. Reducir los efectos secundarios comúnmente asociados a la implantación de una malla quirúrgica, como la inflamación y el dolor;
5. La posibilidad de criopreservar y almacenar este tipo de implantes recubiertos con células madre mesenquimales, permite el uso de estos biomateriales como producto sanitario en el mismo momento de la intervención quirúrgica.

Explicación de la invención

5 Teniendo en cuenta todo lo anterior, la presente invención viene a llenar el vacío en el estado de la técnica anteriormente expuesto, incorporando y describiendo el uso combinado de soportes quirúrgicos de tipo malla y células madre mesenquimales, aprovechando el potencial inmunomodulador de éstas, para reducir la reacción inflamatoria tras la implantación de la malla, al mismo tiempo que mejorará las funcionalidades de la misma, potenciando el efecto andamio para la regeneración del tejido tratado.

10

La actividad inmunomoduladora que poseen las células madre, según múltiples estudios, reduce el infiltrado inflamatorio característico de la fase aguda inicial tras el implante, especialmente de células multinucleadas, modulando la activación y diferenciación de células T e induciendo las células T reguladoras (descritas en la bibliografía como poseedoras de alto potencial antiinflamatorio).

15

De esta forma, para describir la presente invención hay que hablar de dos elementos: el soporte quirúrgico tejido en forma de malla que ha sido modificado con una sustancia química, y las células madre mesenquimales que lo recubrirán.

20

En primer lugar, las estructuras implantables de tipo malla pueden suministrarse en diferentes formas, entre la cuales pueden referirse láminas circulares, ovales, elípticas, y rectangulares, disponibles en una gama de tamaños que pueden ser utilizados en su totalidad o cortados a medida según sea necesario.

25

También están disponibles en formas prediseñadas como por ejemplo: en forma de Y para el tratamiento del prolapso de órganos pélvicos; o con aberturas para dar cabida a las especificidades anatómicas, como el cordón espermático en la reparación de hernias, para asegurar el correcto sellado de los bordes de la prótesis; o en forma de cono y formas tridimensionales curvadas anatómicamente -los llamados tapones de malla plisada- que generalmente sólo son adecuados para su uso en los procedimientos abiertos.

30

En cuanto a su composición, los soportes pueden estar fabricados en materiales sintéticos como polipropileno, polietileno-tereftalato, politetrafluoroetileno o fluoruro de polivinilideno, sin excluir otros de origen biológico.

35

El elemento soporte de la presente invención puede tener todas las formas y diseños señalados, así como estar fabricado en materiales orgánicos, sintéticos, absorbibles o no absorbibles dependiendo del tratamiento o intervención en la que se vaya a utilizar como estructura o andamio para su recubrimiento con células madre mesenquimales.

40

Otro de los aspectos de la invención, se refiere a la modificación del soporte de tipo malla con algún compuesto químico, que se realizará de forma previa a su recubrimiento con una población de células madre. Esta modificación se realiza para favorecer la incorporación e interacción de las células madres sobre el material inerte y, en consecuencia, propiciar la presencia de un mayor número de células en la superficie de la malla, lo que se traduce en un mayor efecto biológico.

En este sentido, aunque en el modo de realización preferente se detalla un protocolo preferido para realizar esta modificación, la invención permite incluir todas las alteraciones encaminadas a mejorar el recubrimiento celular, como por ejemplo aquellos que incluyan los homopolímeros poli-L-lisina o poli-D-lisina.

Por último, la invención contempla el recubrimiento del soporte alterado químicamente con una suspensión de células madre, incluyendo todas aquellas células que expresen al menos uno de los marcadores CD73, CD90, CD105 y posean capacidad de diferenciación osteogénica y/o adipogénica y/o condrogénica, ya se trate de una suspensión homogénea o heterogénea de células.

Las células madre pueden ser obtenidas del paciente al que va destinado el implante (autólogas) o ser obtenidas de un donante familiar del paciente o no (alógicas) o de otra especie (xenogénico); y pueden proceder de tejidos corporales, como la médula ósea, tejido adiposo, músculo, o del resto de tejidos biológicos en los cuales se ha descrito la presencia de células madre mesenquimales.

El hecho de que las células madre mesenquimales puedan proceder de un banco de líneas celulares y ser trasplantadas de forma alogénica o xenogénica, permite que los soportes de tipo malla recubiertos con las células madre mesenquimales puedan ser utilizados como producto sanitario criopreservado para su inmediato uso clínico.

### Descripción de los dibujos

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de la invención, se acompaña a la presente memoria, como parte integrante de la misma, de un juego de dibujos, en los que con carácter ilustrativo y no limitativo se ha representado lo siguiente:

La figura 1 muestra una sección de un soporte quirúrgico convencional de tipo malla.

La figura 2 representa el soporte quirúrgico tras la modificación con una sustancia química, que preferiblemente será un homopolímero del aminoácido L-lisina.

La figura 3 presenta una visión aumentada del tejido que compone el soporte quirúrgico tipo malla modificado y recubierto con células madre mesenquimales.

## 5 Realización preferente de la invención

En base a los dibujos que se acompañan a esta memoria técnica, a continuación, se describen las sucesivas fases de un ejemplo de realización preferido para la invención objeto de la misma. Este modo de realización no es exclusivo, estando abierto a posibles modificaciones contempladas en la descripción y reivindicaciones de la presente memoria.

La presente invención está compuesta por dos elementos: un soporte (1) quirúrgico tejido en forma de malla que ha sido modificado mediante una sustancia química (2) para favorecer la incorporación e interacción de células madre mesenquimales y su posterior recubrimiento con dichas células madre (3).

El soporte quirúrgico podrá estar fabricado en cualquier tipo de material sintético convencional, optándose por el más conveniente para su implantación mediante cirugía abierta o procedimientos de cirugía de mínima invasión. También, tendrá el diseño y tamaño preferido dependiendo del tejido donde vaya a implantarse o la patología a tratar.

En un ejemplo preferido de realización de la invención, el soporte (1) sería una malla quirúrgica de material sintético como, por ejemplo, polipropileno, mientras que para su modificación se utilizaría un producto químico como la poli-L-lisina o similar (2). Por último, las células madre usadas para el recubrimiento serían células madre mesenquimales (3) que provendrían de la médula ósea o del tejido adiposo de un donante de la misma especie.

El método para modificar y recubrir el soporte de tipo malla, según este ejemplo preferido de realización, tendría las etapas descritas a continuación:

### Modificación del soporte quirúrgico de tipo malla con poli-L-lisina o producto similar.

En primer lugar, el soporte (1) de tipo malla se sumergirá en una solución del homopolímero poli-L-lisina o similar (2) en un tampón adecuado durante el tiempo necesario en función del tamaño de la malla y la concentración de poli-L-lisina o similar (2) utilizado, en condiciones de esterilidad. De esta forma, se mejora la incorporación e interacción de las células madre mesenquimales (3) con el material de soporte.

Tras el tratamiento con poli-L-lisina o similar (2), el soporte (1) se sumergirá varias veces en una solución salina o tampón adecuado.

Aislamiento de células madre mesenquimales.

5

Las células madre mesenquimales (3) contempladas en la presente invención engloban aquellas procedentes de diferentes tejidos corporales, como médula ósea, tejido adiposo, músculo, y del resto de tejidos biológicos en los cuales se ha descrito la presencia de este tipo de células.

10

En este ejemplo de realización preferido, las células madre mesenquimales (3) aisladas provendrán de la médula ósea o del tejido adiposo de diferentes donantes y serán utilizadas de manera alogénica.

15

El aislamiento de las células madre mesenquimales (3) se realizará conforme a los protocolos descritos en la bibliografía para cada tipo de tejido en concreto, y se llevará a cabo su expansión en incubadores idóneos para asegurar su proliferación.

Recubrimiento del soporte quirúrgico modificado con células madre mesenquimales.

20

Las células madre mesenquimales (3) expandidas tras su aislamiento se despegarán de los frascos de cultivo mediante cualquiera de los métodos habituales utilizados. Posteriormente, se contarán y ajustarán a la concentración deseada, preferentemente al  $2 \times 10^6$  células/mL de un total de 2 mL.

25

Las células madre mesenquimales (3) resuspendidas en el medio de cultivo adecuado se incubarán en esterilidad junto con el soporte (1) modificado con el homopolímero poli-L-lisina o similar (2), preferentemente en rotación continua para favorecer la distribución uniforme de las células por toda la superficie del soporte.

30

Asimismo, podrían emplearse diferentes tiempos de incubación para asegurar la incorporación e interacción de un elevado número de células madre mesenquimales (3).

35

Almacenamiento y conservación.

40

Por último, la presente invención contempla, tras el desarrollo del protocolo previamente descrito, su utilización quirúrgica inmediata. En este sentido, para la conservación de la malla modificada y recubierta con células mesenquimales (3) se incluye el uso de cualquier medio de congelación apto para la criopreservación de células madre.



- En el presente ejemplo de realización preferente, la utilización de células madre mesenquimales (3) alogénicas para el recubrimiento del soporte (1) modificado con poli-L-lisina o similar (2), y su almacenamiento mediante criopreservación, permite su disponibilidad inmediata como producto sanitario para ser implantado en todo tipo de intervenciones quirúrgicas que lo requieran, incluyendo las de urgencia.
- 5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Soporte quirúrgico con actividad biológica inmunomoduladora caracterizada por consistir en un soporte (1) biológico o sintético tejido en forma de malla que ha sido modificado mediante un tratamiento químico con una solución del homopolímero del aminoácido lisina (2), y recubierto, posteriormente, con una población de células madre mesenquimales (3) de cualquier tipo.
- 10 2. Soporte quirúrgico con actividad biológica inmunomoduladora, según la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia química con la que es tratado el soporte (1) es la poli-L-lisina.
- 15 3. Soporte quirúrgico con actividad biológica inmunomoduladora, según la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia química con la que es tratado el soporte (1) es la poli-D-lisina.

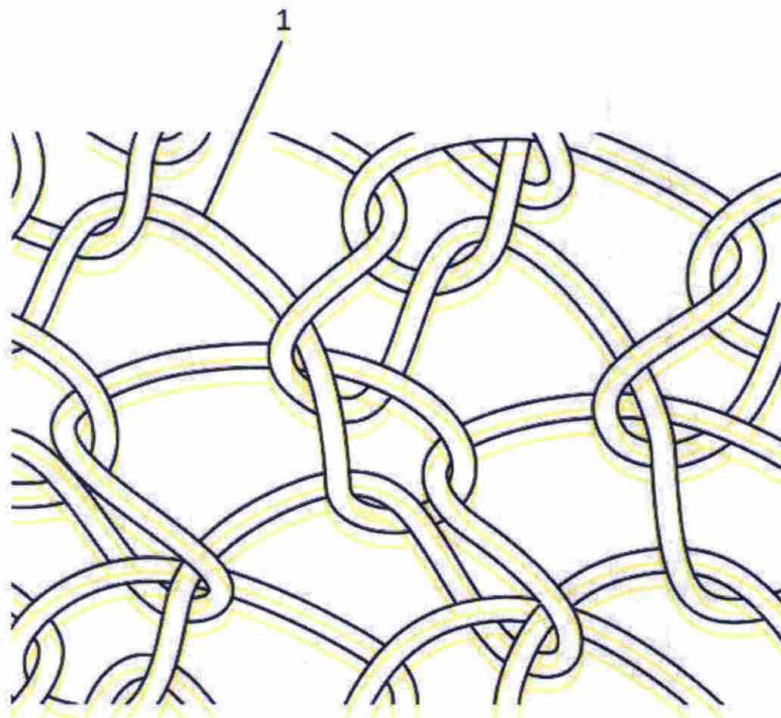


Fig. 1

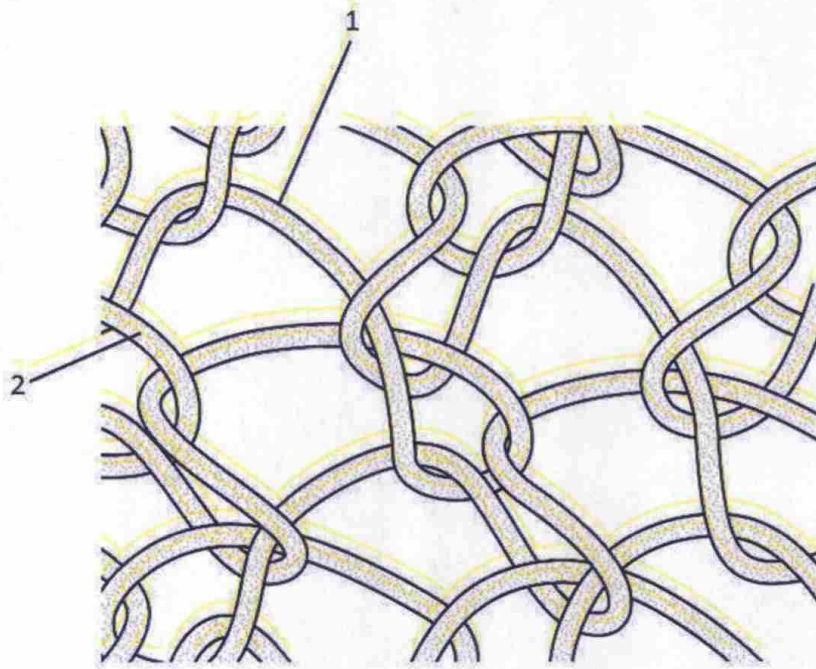


Fig. 2

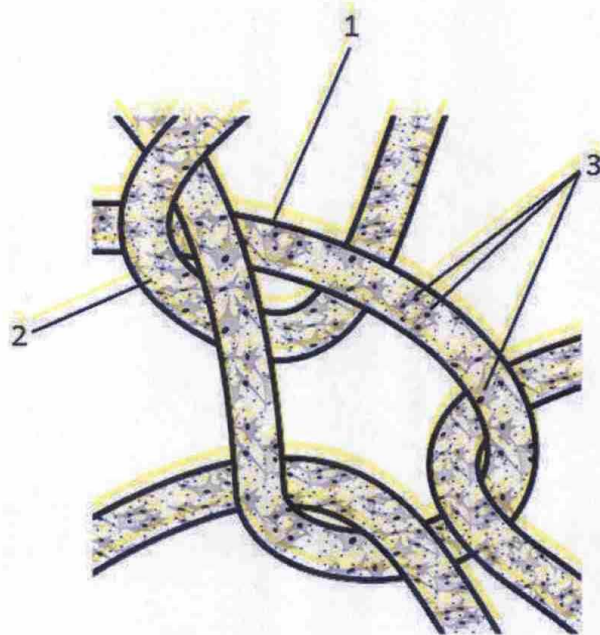


Fig. 3