

Generación de células madre pluripotentes inducidas (iPSC): A propósito de un proyecto de investigación presentado al CEIm del Hospital Central de la Defensa

García-Luque A, Aparicio-Hernández RM

Secretaría técnica del CEIm del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla

Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla

Breve exposición del proyecto

Por parte de una universidad española, con la colaboración de un servicio clínico de un hospital se presentó en el primer semestre del 2022 al CEIm del Hospital Central de la Defensa, un proyecto de investigación **cuyo objetivo era generar células madre pluripotentes inducidas (iPSC)** de pacientes con enfermedad de Parkinson para investigar la fisiopatología de la enfermedad.

En el proyecto de investigación, a excepción de una biopsia de piel, no existían otras pruebas a realizar sobre seres humanos ni extracción de otro tipo de muestra. Tampoco se accedería a las historias clínicas de los pacientes. Por tanto, el reclutamiento-selección de los participantes y la realización de una biopsia de piel se realizarían en el hospital, y el resto del proyecto de investigación se desarrollaría en los laboratorios de la Facultad de Medicina de la Universidad.

Conceptos de interés

A continuación, se relacionan conceptos de interés relacionado con la generación de iPSC¹:

- Reprogramación celular: Proceso mediante el cual una célula adulta retorna al estado de inmadurez similar al de una célula troncal y le confiere la capacidad de convertirse en cualquier otro tipo celular
- Células madre embrionarias: Células inmaduras que nunca se han diferenciado a un tipo celular específico
- Células madre pluripotentes inducidas: Células adultas que se han reprogramado para volver a un estado indiferenciado
- Línea de células madre: Grupo de células que proceden de una sola célula madre original y se cultiva en un laboratorio. Se pueden congelar para su almacenamiento
- Características de las células madre: Indiferencia, autopertuación, posibilidad de diferenciación y proliferación

Marco legislativo

Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos

La **Ley 14/2007 de Investigación Biomédica**² (LIB), abarca tanto la investigación básica como la clínica, y aplica a este tipo de investigación. Merece la pena mencionar que la LIB excluye investigaciones que implican el implante de órganos, tejidos y células en humanos (que tienen una legislación específica, art. 29 del Real Decreto-Ley 9/2014³).

La LIB (art. 37), crea la **“Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos”**, adscrita al Instituto de Salud Carlos III, que debe asegurar las garantías científicas, éticas y legales (art. 38.1) de determinadas investigaciones, a través de **un informe favorable preceptivo**. Entre estas investigaciones se incluye: a) *cualquier técnica que, utilizando en todo o en parte muestras*

biológicas de origen humano, pueda dar lugar a la obtención de células troncales (art. 35.1.d LIB) y b) cualquier otra línea de investigación que incluya material celular de origen embrionario humano u otro funcionalmente semejante (art. 35.1.f LIB).

Tres años después de la publicación de la LIB, se publica el **Real Decreto 1527/2010, por el que se regulan la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos y el Registro de Proyectos de Investigación**⁴, en el artículo 6 se enumeran los proyectos de investigación y las actividades sujetas a informe por esta Comisión, señalando en el apartado d) *cualquier otra técnica que, utilizando en todo o en parte muestras biológicas de origen humano, pueda dar lugar a la obtención de células troncales pluripotentes, incluidas la transferencia nuclear y aquellas que pretendan la reprogramación genética de células no embrionarias para conferirles propiedades de células troncales embrionarias.*

La evaluación de los proyectos por la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos tendrá en cuenta distintos aspectos como: a) la pertinencia y factibilidad de la investigación, b) la justificación de la necesidad de la obtención o utilización del material biológico, c) las aportaciones y relevancia del proyecto, d) la capacidad e idoneidad del equipo de investigación, e) la adecuación de los medios materiales, f) la autorización de la dirección del centro dónde se llevará a cabo la investigación y cumplimiento de los requisitos establecidos en la normativa aplicable, y g) el cumplimiento de las exigencias descritas en la LIB respecto a este tipo de estudios.

La solicitud de informe a la Comisión se realiza por la Autoridad competente a través del Instituto de Salud Carlos III (art. 40.2 de la LIB, art. 7 del RD 1527/2010), y debe incluir una serie de documentación que aparece como anexo en este RD, entre los que cabe destacar un **informe del Comité de Ética de la Investigación (CEI) que corresponda.**

Este dictamen favorable por parte del CEI se sustenta en la propia LIB y en el posterior **RD 1716/2011**⁵ (art. 29): *“Para llevar a cabo una investigación con muestras biológicas de origen humano será preciso, en todo caso, el dictamen favorable de los Comités de Ética de la Investigación del establecimiento en cuyas instalaciones se vayan a utilizar las muestras o, en su defecto, del comité al que esté adscrito el centro para el que preste servicios la persona responsable de la investigación”.*

Algunas Comunidades Autónomas han desarrollado normativa legal sobre este tipo de investigación, y han creado Comités que evalúan estos proyectos, siendo necesario el informe favorable de ellos previo a la autorización del órgano competente en materia de investigación en salud.

Por tanto, un proyecto de investigación que como objetivo principal o secundario implique la generación de iPSC debe tener el informe favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, previamente a la concesión de autorización por la Autoridad competente, siendo esta Autoridad la que debe solicitar el informe, a través del Instituto de Salud Carlos III. Y entre la documentación a aportar a la Comisión de Garantías para la Donación y utilización de Células y Tejidos Humanos para conseguir ese informe preceptivo debe figurar el **Informe del CEI.**

Banco Nacional de Líneas Celulares

La LIB² (art. 42) regula el **“Banco Nacional de Líneas Celulares”** (BNLC), al que reconoce una estructura en forma de red, con un nodo central y la adscripción al Instituto de Salud Carlos III, cuyo objetivo es garantizar la disponibilidad de líneas de células troncales pluripotentes humanas tanto de origen embrionario, como reprogramadas para la investigación biomédica. El BNLC dispone de la **Comisión Técnica del BNLC** que es el órgano colegiado de asesoramiento y seguimiento, encargado de la elaboración de los procedimientos técnicos de funcionamiento de la red y del aseguramiento de los estándares de calidad. Más información sobre el BNLC puede encontrarse en la página web del Instituto de Salud Carlos III⁶.

En la Orden SCO/393/2006⁷, de 8 de febrero, por la que se establece la organización y funcionamiento del BNLC, se señala en su artículo 11 que *todas las instituciones públicas o privadas que en el ámbito nacional obtengan líneas estables de células troncales embrionarias o adultas humanas deben además de declarar su existencia ante las autoridades competentes, depositar en el Banco Nacional una muestra de las mismas para su almacenaje y cesión por éste a cualquier investigador que lo solicite a través de los cauces legales establecidos*. De esta forma, cualquier investigador, nacional o extranjero, con un proyecto de investigación debidamente aprobado por la autoridad correspondiente y que cuente con el informe favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, puede acceder a este tipo de células.

Para el investigador que se enfrenta por primera vez a este tipo de investigación, el BNLC ofrece entre sus funciones el asesoramiento y/o gestión de un proyecto con células troncales pluripotentes humanas. En este sentido, se encarga de asesorar sobre los aspectos éticos, legales y administrativos del proyecto, así como de la gestión de los mismos, facilitando a los investigadores el desarrollo de sus investigaciones.

Por tanto, la obtención de líneas estables de iPSC, implica depositar en el BNLC una muestra de las mismas para su almacenaje y cesión para investigación.

Discusión

Dadas las características de las células reprogramadas pluripotenciales comentadas con anterioridad y los menores problemas éticos que conllevan por no involucrar a embriones, no es infrecuente la realización de estudios con el fin de generar este tipo de células o bien su uso en determinadas patologías, debiendo ser evaluado por un CEI^{2,5,8}.

La LIB protege al participante en este tipo de investigación fundamentalmente mediante: a) el derecho de información del proyecto de investigación, b) la necesidad de consentimiento informado por parte del donante, c) la protección de datos personales, d) la gratuidad de la donación y e) la trazabilidad del material biológico. Estos aspectos deben quedar reflejados **en la hoja de información y consentimiento informado (HI/CI)**, siendo un elemento clave a evaluar por el CEI.

En este sentido existe un documento de **“requisitos que debe cumplir la HI/CI para investigaciones que implique la generación de iPSC”**⁹, del Instituto de Salud Carlos III que resulta de gran utilidad para el CEI, que incluye distintos apartados entre los que cabe destacar un apartado específico sobre **“aspectos de las investigaciones con iPSC”**.

Respecto al **protocolo del proyecto de investigación** debe incluir aspectos que posteriormente también serán evaluados por la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, cuyo informe es preceptivo como se comentó con anterioridad, tales como: a) descripción del proyecto, de sus fases y plazos, así como estado actual de conocimientos científicos actuales, b) justificación, objetivos y especificación de su restricción al ámbito básico o su extensión al ámbito clínico, c) descripción de medios materiales y humanos, d) objetivos, protocolos que se van a utilizar y resultados esperables, e) condiciones financieras del proyecto y su presupuesto, f) declaración y compromiso de ausencia de su carácter lucrativo.

Conclusiones

- Cualquier proyecto de investigación que conlleve la generación de iPSC necesita la aprobación de un CEI, que debe evaluar entre otros documentos, la HI/CI de los participantes de forma pormenorizada, siendo útil un modelo de referencia del Instituto de Salud Carlos III sobre el contenido de esta HI/CI.

- Previo a la autorización por la Autoridad competente, es necesario de forma preceptiva el informe favorable de la “Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos”, que valora aspectos metodológicos, éticos y legales de este tipo de proyectos de investigación.
- Los proyectos de investigación con generación de iPSC deben realizarse siguiendo protocolos establecidos por la Comisión Técnica del BNLC, que asegura estándares de calidad adecuados.
- El proyecto de investigación con generación de iPSC implica el depósito de una muestra en el BNLC, para su cesión a investigadores que lo soliciten, siguiendo los cauces legales establecidos.

REFERENCIAS

1. Cortés JL, García-Pérez JL. Células madre embrionarias y células pluripotentes inducidas: ¿pasado, presente y/o futuro en la medicina regenerativa? Rev Asoc Est Bil Rep 2011; 16 (1): 55-61. Disponible en: <https://revista.asebir.com/celulas-madre-embrionarias-y-celulas-pluripotentes-inducidas-pasado-presente-yo-futuro-en-la-medicina-regenerativa/>
2. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Disponible en: [BOE.es- BOE-A-2007-12945 Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica](BOE.es-BOE-A-2007-12945Ley14/2007,de3dejulio,deInvestigacionbiomedica).
3. Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. Disponible en: [BOE.es- BOE-A-2014-7065 Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos](BOE.es-BOE-A-2014-7065RealDecreto-ley9/2014,de4dejulio,porelqueseestablecenlasnormasdecalidadyseguridadparaladonacion,laobtencion,laevaluacion,elprocesamiento,lapreservacion,elalmacenamientoyladistribuciondecelulasytejidoshumanosyseapruebanlasnormasdecoordinacionyfuncionamientoparasuusoenhumanos).
4. Real Decreto 1527/2010, de 15 de noviembre, por el que se regulan la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos y el Registro de Proyectos de Investigación. Disponible en: [Real Decreto 1527/2010, de 15 de noviembre, por el que se regulan la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos y el Registro de Proyectos de Investigación. \(boe.es\)](RealDecreto1527/2010,de15denoviembre,porelquese regulanlaComisiondeGarantiasparaladonacionyutilizaciondecelulasytejidoshumanosyelregistrodeproyectosdeinvestigacion)
5. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. Disponible en: [BOE.es- BOE-A-2011-18919 Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica](BOE.es-BOE-A-2011-18919RealDecreto1716/2011,de18denoviembre,porelqueseestablecenlosrequisitosbasicosdeautorizacionyfuncionamiento delosbiobancosconfinesindeinvestigacionbiomedicaydeltratamiento delasmuestrasbiologicasdeorigenhumano,yse regulaelfuncionamientoyorganizacion delRegistroNacionaldeBiobancosparainvestigacionbiomedica).
6. Instituto de Salud Carlos III. Biobanco Nacional de Líneas Celulares. Disponible en: [Servicios del BNLC \(isciii.es\)](ServiciosdelBNLC(iscii.es))
7. Orden SCO/393/2006, de 8 de febrero, por la que se establece la organización y funcionamiento del Banco Nacional de Líneas Celulares. Disponible en: [BOE.es- BOE-A-2006-2873 Orden SCO/393/2006, de 8 de febrero, por la que se establece la organización y funcionamiento del Banco Nacional de Líneas Celulares](BOE.es-BOE-A-2006-2873OrdenSCO/393/2006,de8defebrero,porlaqueseestablece laorganizacionyfuncionamiento delBancoNacionaldeLineasCelulares).
8. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Nota informativa: investigación clínica con células y/o tejidos que no tienen la consideración de medicamentos. Disponible en : <http://www.ont.gob.es/infesp/TejidosPHCelulas/NotainformativaONTAEMPSJulio2019investigacioncelulastejidosno.pdf>
9. Instituto de Salud Carlos III. Requisitos que debe cumplir la Hoja de Información a los Participantes y el Consentimiento Informado para investigaciones que impliquen la generación de células Pluripotentes Inducidas (iPSC). Disponible en: [D-5 CEI HIP Ci iPS- español-abril 2020.pdf](D-5CEIHIP_Ci_iPS-espanol-abril2020.pdf)

Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital



Lilly



Menarini



Novartis



Sanofi Aventis