

Cuestiones no resueltas en la evaluaci3n de los proyectos de investigaci3n que involucran c3lulas madre de pluripotencia inducida (iPS) / Unresolved issues in the evaluation of research projects involving induced pluripotent stem cells (iPS)

*Profa. Dra. Mar3a Casado**

Catedr3tica de Universidad. Especialidad Filosof3a del Derecho, Moral y Pol3tica. Directora del Observatori de Bio3tica i Dret-C3tedra UNESCO de Bio3tica de la Universitat de Barcelona (Barcelona, Espa3a)

*Profa. Dra. Itziar de Lecuona***

Profesora Asociada del Departamento de Salud P3blica e Investigadora del Observatori de Bio3tica i Dret-C3tedra UNESCO de Bio3tica de la Universitat de Barcelona (Barcelona, Espa3a)

Sumario / Summary: 1. Introducci3n. 2. Apuesta pol3tico-econ3mica y marco 3tico-jur3dico de la investigaci3n en medicina regenerativa y terapia celular en Espa3a. 3. Conflictos en la evaluaci3n de los proyectos de investigaci3n que involucran c3lulas madre de pluripotencia inducida. 4. Conclusiones y propuestas. 5. Protocolo de verificaci3n —o *checklist*—, que se propone para la revisi3n de proyectos de investigaci3n biom3dica que involucren c3lulas madre de pluripotencia inducida (iPS)

Resumen / Abstract: El presente trabajo identifica los problemas y analiza los conflictos que se plantean en la evaluaci3n de los proyectos de investigaci3n que involucran la obtenci3n y el uso de c3lulas madre humanas de pluripotencia inducida (iPS) en Espa3a. La regulaci3n actual conlleva problemas de

interpretación, remisiones normativas innecesarias, inseguridad y dilaciones indebidas. Una situación que puede revertir en un inadecuado control y seguimiento e, incluso, cierta parálisis de la investigación en medicina regenerativa y terapia celular, por la que hoy, no obstante, se apuesta. El análisis de la normativa vigente y de la reflexión bioética que la acompaña, permite concluir que la evaluación de la investigación con iPS no puede ser asimilada a la investigación con células madre embrionarias humanas (hESC). En este contexto, se propone que los correspondientes Comités de Ética de la Investigación evalúen la investigación con células iPS y que sea la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos quien revise tal evaluación. Asimismo, se hace necesaria una efectiva articulación del Registro de Proyectos de Investigación para que sea accesible. Finalmente, se propone un modelo de Protocolo de verificación —o checklist— para la revisión de proyectos de investigación biomédica que involucren células madre iPS.

This paper identifies problems and analyzes those conflicts posed by the evaluation of research projects involving the collection and use of human induced pluripotent stem cells (iPS) in Spain. Current legislation is causing problems of interpretation, circular and unnecessary referrals, legal uncertainty and undue delays. Actually, this situation may cause a lack of control and monitoring, and even some paralysis in regenerative medicine and cell therapy research, that is a priority nowadays. The analysis of the current legislation and its bioethical implications, led us to conclude that the review of iPS research projects cannot be assimilated to the evaluation of research projects that involve human embryonic stem cell (hESC). In this context, our proposal is based on the review by the Research Ethics Committees and the checkout by the Spanish Commission of Guarantees for Donation and Use of Human Cells and Tissues (CGDUCTH) of human iPS cells research projects. Moreover, this article claims for a more transparent research system, by effectively articulating the Registry on Research Projects. Finally, a model of verification protocol (checklist) for checking out biomedical research projects involving human iPS cells is suggested.

Palabras clave / Keywords:

Investigación biomédica en medicina regenerativa y terapia celular / Células madre de pluripotencia inducida (iPS) / Bioética / Derechos humanos / Comités de ética en investigación biomédica / Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos / Registro de Proyectos de Investigación / Comités de Ética de la Investigación / Muestras biológicas de origen humano.

Biomedical research in regenerative medicine and cell therapy / Human induced pluripotent stem cells (iPS) / Bioethics / Human rights / Ethics Committees in biomedical research / Guarantees Commission for the Donation and Use of Human Cells and Tissues / Register of Research Projects / Research Ethics Committees / Biological samples of human origin.

1. Introducción

El presente trabajo identifica los problemas y analiza los conflictos no resueltos que se plantean en la evaluación de los proyectos de investigación biomédica, que involucran la obtención y el uso de células madre de pluripotencia inducida (iPS)¹. Para ello, como cuestión previa, es necesario poner de manifiesto que promover y potenciar la investigación con muestras biológicas de origen humano —y más específicamente con células madre pluripotentes—, constituye una prioridad de las políticas públicas de nuestro país; así se establece en la normativa vigente², y en los programas nacionales de investigación³. Esta opción, tanto desde la perspectiva económica como científica, ha implicado una apuesta en medicina regenerativa y terapia celular⁴, de gran envergadura y de enorme proyección que está siendo llevada a la práctica en diversos países de

¹ Es decir, aquellas células madre pluripotentes humanas obtenidas por reprogramación celular. S. YAMANAKA obtuvo el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 2012, por haber reprogramado desde el estadio de células adultas, células madre de pluripotencia inducida en ratones. Posteriormente, YAMANAKA también consiguió generar células iPS desde células adultas de humanos. Véanse los artículos de referencia: TAKASHI, K. / YAMANAKA, S., "Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and adult Fibroblast Cultures by Defined Factors", *Cell*, Núm. 126, Vol. 4, 2006, pp. 663-676. YAMANAKA, S. / TAKAHASHI, K. / TANABE, K. / OHNUKI, M. / NARITA, M. / ICHISAKA, T. / TOMODA, K. / YAMANAKA, S., "Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors", *Cell*, Núm. 131, Vol. 5, 2007, pp. 861-872. Para obtener más información y conocer la historia de las células iPS, integrando los aspectos éticos, jurídicos y sociales a los puramente científicos, visítese el portal web del proyecto europeo de divulgación científica, con el soporte del 7º programa marco de la Comisión Europea en el que participamos desde el Observatori de Bioètica i Dret UB. Disponible en: www.eurostemcell.org [Última consulta: 5 de noviembre de 2013].

² *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y 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.*

³ Véase, por ejemplo, la información sobre investigación en reprogramación celular disponible en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Disponible en: <http://www.cnio.es/es> [Última consulta: 5 de noviembre de 2013].

⁴ Véase el sitio web de la Subdirección General de Medicina Regenerativa y Terapia Celular del Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-ejecucion/fd-programas-investigacion/investigacion-terapia-celular-medicina-regenerativa.shtml> [Última consulta: 5 de noviembre de 2013].

nuestro contexto por idénticas razones⁵. Sin embargo, la regulación actual provoca problemas de interpretación, remisiones normativas innecesarias, obscuridad y, en suma, falta de seguridad y dilaciones indebidas.

Por ello, nuestro trabajo examina la situación jurídica —integrando la reflexión bioética que ha acompañado el desarrollo de la investigación con células madre, al menos en el último decenio—, a partir de los hechos científicos y de la información sobre el estado de la investigación en células madre de pluripotencia inducida en la actualidad⁶. La normativa aplicable, si previamente no se ha realizado un cuidadoso esfuerzo siste-

⁵ Véase, por ejemplo, el sitio web del Registro Europeo de Células Madre Embrionarias (HESCREG), creado con el soporte del 6º Programa Marco de la Comisión Europea. Disponible en: <http://www.hescreg.eu> [Última consulta: 5 de noviembre de 2013]. El Registro contiene un apartado específico para líneas celulares iPS y se pueden conocer los grupos de investigación del contexto europeo e internacional que han registrado tales líneas. Entre otros, el Banco de Líneas Celulares del Centro de Medicina Regenerativa Barcelona y la Universidad Paris Sud 11. También se pueden consultar los proyectos financiados por la Unión Europea a través del portal CORDIS. Disponible en: <http://cordis.europa.eu/> [Última consulta: 5 de noviembre de 2013].

⁶ Sobre la reflexión bioética que ha acompañado el desarrollo de la investigación con células madre en el último decenio, véanse a título de ejemplo: CASADO, M., "Reproducción humana asistida: los problemas que suscita desde la bioética y el derecho", *Papers: Revista de Sociología*, Núm. 53, 1997, pp. 37-44, CAMBRÓN, A. (Coord.), *Reproducción asistida: promesas, normas y realidad*, Trotta, Madrid, España, 2001; COMISSIÓ AESSORA DE TÈCNQUES DE REPRODUCCIÓ HUMANA ASSISTIDA, *Document de posicionament sobre la utilització d'embrions*, de 2 de octubre de 2001; COMISIÓN NACIONAL DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA, *La investigación con embriones humanos sobrantes*, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España, 2002; COMITÉ ASESOR DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA, *La investigación con células troncales*, FECYT, Madrid, España, 2003; EUROPEAN GROUP ON ETHICS IN SCIENCE AND NEW TECHNOLOGIES, *Opinion n°16: Ethical aspects of patenting inventions involving human stem cells*, de 7 de mayo de 2002; MAYOR ZARAGOZA, F. / BEDATE, C. A. (Coords.), *Gen-ètica*, Ariel, Madrid, España, 2003; SÁNCHEZ-CARO, J. / ABELLÁN, F. (Coords.), *Investigación biomédica en España*, Comares, Granada, España, 2007; CASADO, M. (Coord.), *Reedición y análisis del impacto normativo de los Documentos publicados por el Observatori de Bioètica i Dret UB sobre reproducció humana asistida*, Signo, Barcelona, España, 2008; BARKER, R. A. / BEAUFORT, I., "Scientific and ethical issues related to stem cell research and interventions in neurodegenerative disorders of the brain", *Progress in Neurobiology*, Núm. 110, 2013, pp. 63-73; ZARZECZNY, A. / SCOTT, C. / HYUN, I. / BENNETT, J. / CHANDLER, J. / CHARGÉ, S. / HEINE, H. / ISASI, R. / KATO, K. / LOVELL-BADGE, R. / MCNAGNY, K. / PEI, D. / ROSSANT, J. / SURANI, A. / TAYLOR, P. L. / OGBOGU, U. / CAULFIELD, T. / "iPS Cells: Mapping the Policy Issues Cell", *Cell*, Núm. 11, Vol. 139, 2009, pp. 1032-1037; BLASCO, M. / SERRANO, M. / FERNÁNDEZ-CAPITILLO, O., "Genomic instability in iPS: time for a break", *The EMBO Journal*, Núm. 30, Vol. 6, 2011, pp. 991-993 y ABAD, M. / MOSTEIRO, I. / PANTOJA, C. / CAÑAMERO, M. / RAYON, T. / ORS, I. / GRAÑA, O. / MEGÍAS, D. / DOMÍNGUEZ, O. / MARTÍNEZ, D. / MANZANARES, M. / ORTEGA, S. / SERRANO, M., "Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features", *Nature*, Núm. 502, octubre de 2013, pp. 340-345.

matizador e integrador, no permite determinar a los investigadores qué requisitos deben cumplir los proyectos de investigación, ni tampoco facilita que los diversos comités de ética —establecidos por ley para la evaluación de dichos proyectos⁷—, identifiquen qué cuestiones específicas deben ser objeto de análisis —no sólo metodológico, sino también ético y jurídico—, en función del tipo de investigación a desarrollar⁸.

Precisamente, nuestro propósito en este trabajo es realizar tal sistematización e identificar cuáles son los conflictos que la normativa vigente plantea ante la realidad investigadora actual. De esta forma será posible llegar a conclusiones y propuestas acordes con los principios, derechos y garantías que guían la ordenación jurídica en investigación en España. Se trata de alcanzar un equilibrio entre la promoción y el desarrollo de la investigación biomédica —para su posterior aplicación— y la protección de las personas implicadas; como, por ejemplo, los titulares de las muestras biológicas donadas para tal fin⁹, de las que posteriormente se derivan células madre de pluripotencia inducida que aquí nos ocupan.

⁷ La *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica* establece, junto al Comité de Bioética de España, los Comités de Ética de la Investigación (CEI) y la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos (CGDUCTH). Tal como indica la Disposición Transitoria Tercera, en tanto no se creen los Comités de Ética de la Investigación, sus funciones las asumirán los Comités de Ética de Investigación Clínica (CEIC). Los CEIC se establecieron para evaluar y efectuar un seguimiento de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios de uso humano (*Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos* y por la *Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*).

⁸ Para un análisis de la investigación biomédica en España desde los diversos comités de ética que se establecen para su evaluación y control, véase DE LECUONA, I., *Los Comités de Ética como mecanismos de protección en investigación Biomédica: análisis del régimen jurídico español*, Civitas Thomson Reuters, Cizur Menor, Pamplona, España, 2011.

⁹ Tal como define la *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica*. Artículo 3. v) «Sujeto fuente»: individuo vivo, cualquiera que sea su estado de salud, o fallecido del que proviene la muestra biológica. En desarrollo de la LIB, véase el *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*. Véase también CASADO, M. / DE LECUONA, I., "Bioética y Biobancos en España. Especial referencia a los bancos de sangre de cordón umbilical", *Biobanche e informazioni genetiche. Problemi etici e giuridici*, FARALLI, C. / GALLETI, M. (Coords.). Ed. Aracne, 2011, pp. 59- 84 y CASADO DA ROCHA, A. / SEONE, J.A., "Consentimiento, biobancos y ley de investigación biomédica", *Revista de Derecho y Genoma Humano / Law and the Human Genome Review*, Ed. Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano, Núm. 29, Bilbao, España, 2008, pp. 131-150.

2. Apuesta político-económica y marco ético-jurídico de la investigación en medicina regenerativa y terapia celular

Es objetivo del Estado ser competitivo en investigación biomédica, fomentando la creación de redes de investigación mixtas, donde se aúnen iniciativa pública y privada bajo los mismos parámetros de evaluación y control¹⁰. Redes orientadas a liderar la investigación en medicina regenerativa y terapia celular, así como a promover la investigación traslacional¹¹. El fin es alcanzar resultados beneficiosos, tanto en términos de aumento del conocimiento científico y su aplicación en terapias e intervenciones —que permitan tratar los problemas de salud que afectan a los ciudadanos—, como en términos de prestigio y beneficios económicos. Así, en España, la *Ley de Investigación Biomédica* (LIB) del año 2007 no sólo vino a cubrir el vacío legal existente en la regulación de la investigación en seres humanos, sino que promueve la medicina traslacional para revertir resultados en beneficio de la colectividad, siendo la investigación la base del sistema sanitario español¹².

A efectos operativos y para fomentar no sólo la investigación —con los debidos controles, de los que luego hablaremos— sino también, para generar confianza por parte del investigador en el sistema y de la sociedad

¹⁰ Véanse, en este sentido, la LIB y la *Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación*.

¹¹ Tal como señala la LIB, uno de los objetivos es promover el paso de la investigación básica a su aplicación clínica. Es decir, que el conocimiento científico generado en investigación básica se traduzca en intervenciones terapéuticas beneficiosas para los pacientes.

¹² Tal como señalaba el derogado art. 106.1 de la *Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad*. Asimismo otros referentes normativos del sistema investigador son: la *Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal* y el *Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal*; la *Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*; la *Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud*; la *Ley 26/2011, de 1 de agosto, de adaptación normativa a la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad* y *Real Decreto 1276/2011, de 16 de septiembre, de adaptación normativa a la Convención Internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad*, por los cambios que ha provocado en el ámbito asistencial e investigador. Recientemente, la *Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública* y el controvertido *Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones*.

en su conjunto, el Banco Nacional de Líneas Celulares (BNLC)¹³ registra las líneas celulares de células madre embrionarias humanas (hESC) y de células iPS. El BNLC se articula mediante un sistema de nodos en red, que garantiza su disponibilidad para destinarlas a investigación biomédica. De acuerdo con el modelo español en terapia celular y medicina regenerativa, el nodo central coordinador, radicado en Granada (Banco Andaluz de Células Madre), está adscrito al Instituto de Salud Carlos III —organismo vertebrador de la investigación biomédica en España—, y se integra en la Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa¹⁴. A esta última también está adscrito el Registro Nacional de Biobancos¹⁵. El resto de los nodos se sitúan en las Comunidades Autónomas de Cataluña (Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona-Banco de Líneas Celulares), País Vasco (Inbiobank) y Valencia (Centro de Investigación Príncipe Felipe).

Por la significación que la sociedad y la normativa vigente otorgan a las muestras biológicas de origen humano, esta apuesta plantea delicadas cuestiones especialmente, en cuanto a la obtención de células de carácter embrionario (hESC) para fines investigadores. Así por ello, además de tener en cuenta el marco jurídico común de principios, derechos y garantías en investigación, la evaluación de los proyectos con células iPS requiere contextualizarse y analizarse con precisión, para concretar cuáles son los parámetros que deben aplicarse y qué garantías establecerse en cada momento. No es lo mismo obtener células madre embrionarias de

¹³ Orden SCO/393/2006, de 8 de febrero, por la que se establece la organización y funcionamiento del Banco Nacional de Líneas Celulares, en relación al Real Decreto 2132/2004, de 29 de octubre, por el que se establecen los requisitos y procedimientos para solicitar el desarrollo de proyectos de investigación con células troncales obtenidas de preembriones sobrantes. Véanse también los artículos 41 y 42 de la LIB.

¹⁴ Véase el artículo 83.2 de la LIB y el sitio web del Banco Nacional de Líneas Celulares. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-ejecucion/fd-programas-investigacion/fd-investigacion-terapia-celular-medicina-regenerativa/banco-nacional-lineas-celulares.shtml> [Última consulta: 5 de noviembre de 2013].

¹⁵ Artículo 67 y Disposición final tercera de la LIB y 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. En el caso de las Comunidades Autónomas, a título de ejemplo, recientemente se ha promulgado el Decreto 234/2013, de 15 de octubre, por el que se regulan la autorización para la constitución y el funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica en Cataluña y la Red Catalana de Biobancos.

“pre-embriones”¹⁶ sobrantes de procesos de reproducción humana asistida¹⁷, que reprogramar células humanas adultas al estado de pluripotencia, habiendo obtenido tales células adultas de muestras biológicas de origen humano, cedidas a tales fines por el sujeto fuente o titular de la muestra¹⁸.

La libertad de investigación —como derecho fundamental reconocido constitucionalmente¹⁹—representa el punto de partida para articular el marco ético y jurídico de la investigación biomédica que involucre células madre embrionarias y de pluripotencia inducida humanas. Pero, asimismo, es preciso hacer hincapié en que buena parte de las muestras biológicas de origen humano²⁰, empleadas como material básico en este tipo de investigaciones, posee una especial consideración ética a causa de su carácter embrionario, como ya se ha apuntado en el caso de la investigación hESC. No es baladí el hecho de que gran parte de la población les otorgue un estatuto moral relevante²¹. En consecuencia, ha habido un importante debate a propósito del uso de preembriones en investigación y una de las razones por las que se ha optado por potenciar la investigación en

¹⁶ LIB. Artículo 3 s) «Preembrión»: el embrión constituido in vitro formado por el grupo de células resultante de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde.

¹⁷ CASADO, M., “En torno a células madre, pre-embriones y pseudoembriones”, *Revista de Bioética y Derecho*, Núm. 19, Mayo de 2010, pp.17-32.

¹⁸ Como es sabido, las células iPS son similares a las hESC, pero no idénticas, ni por su modo de obtención —crucial para el debate bioético y su tratamiento jurídico— ni por sus características, cualidades, posibilidades o problemas de seguridad. Si bien tales investigaciones en células madre iPS y hESC comparten objetivos comunes, desde la investigación básica y su posterior aplicación en la clínica, las condiciones a cumplir, los cauces a seguir y los proyectos de investigación que las involucren son distintos. Conviene recordar aquí que toda investigación debe desarrollarse siguiendo los principios de precaución, calidad, trazabilidad y protección de la confidencialidad. Y es tan necesaria la preceptiva evaluación previa, como el seguimiento durante el desarrollo y en la finalización de las investigaciones, especialmente mediante el Registro de Proyectos de Investigación. Véase YAMANAKA, S., “A Fresh Look at iPS Cells”, *Cell*, Núm. 123, Vol. 4, 2009, pp. 13-17.

¹⁹ La libertad de investigación enmarcada en el artículo 20 de la Constitución Española de 1978, también se halla reconocida en la LIB en el artículo 2 Principios y garantías de la investigación biomédica. d) Se garantizará la libertad de investigación y de producción científica en el ámbito de las ciencias biomédicas.

²⁰ Según define la LIB en el artículo 3 o) «Muestra biológica»: cualquier material biológico de origen humano susceptible de conservación y que pueda albergar información sobre la dotación genética característica de una persona.

²¹ BEDATE, C.A., “El estatuto ético del embrión humano: una reflexión ante propuestas alternativas”, *Gen-ética*, MAYOR ZARAGOZA, F. / BEDATE, C.A. (Coords.) *op. cit.*, pp. 19-66.

células iPS, es que genera menos preocupación e inquietud social y permite respetar las diversas sensibilidades presentes en la sociedad, siempre partiendo de la evidencia científica de cada momento y de las posibilidades que se plantean para saber más y poder tratar enfermedades así como mejorar, en definitiva, la calidad de la vida de las personas²². Esta situación, compartida en el contexto de los países de nuestro entorno, ha sido una de las más poderosas razones que han impulsado líneas de investigación que inicialmente no necesitasen el empleo de tales células madre embrionarias humanas; este es el caso de las células iPS que aquí nos ocupan, y que se originan por reprogramación de células somáticas adultas de origen humano.

Las garantías establecidas por la normativa vigente parten de una concepción gradualista de la protección a otorgar²³ y, se basan en la consideración este tipo de investigaciones con muestras biológicas de naturaleza embrionaria o similar tiene una significación especial. Por ello, se establece un régimen de protección reforzado²⁴. Es relevante constatar que nuestro sistema investigador apuesta también por las investigaciones que

²² A pesar de la apuesta por la investigación con células iPS, la comunidad científica recuerda que la investigación con células madre embrionarias (hESC) debe continuar. Véase por ejemplo. HYUN, I. / HOCHEDLINGER, K. / JAENISCH, R. / YAMANAKA, S., "New Advances in iPS Cell Research Do Not Obviate the Need for Human Embryonic Stem Cells", *Cell Stem Cell*, Núm. 4, Vol. 11, 2007, pp. 367-368.

²³ Tal como señala la exposición de motivos de la LIB, "La Ley prohíbe explícitamente la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación, de acuerdo con la concepción gradualista sobre la protección de la vida humana sentada por nuestro Tribunal Constitucional, en sentencias como la 53/1985, la 212/1996 y la 116/1999, pero permite la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales embrionarias humanas con fines terapéuticos o de investigación que no comporte la creación de un preembrión o de un embrión exclusivamente con este fin y en los términos definidos en la Ley. Respecto a la utilización de embriones supernumerarios de las técnicas de reproducción humana asistida, el punto de partida lo constituye el régimen legal que dispone la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, que prohíbe expresamente la llamada clonación humana reproductiva".

²⁴ Sirva de ejemplo que la LIB establece "la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos le corresponde, por su parte, evaluar e informar preceptivamente y con carácter favorable los proyectos de investigación que requieran la obtención o utilización de tejidos, células troncales embrionarias u otras semejantes de origen humano obtenidas por diversas técnicas de reprogramación celular que ya existan o puedan descubrirse en el futuro, así como desarrollar otras funciones sobre aspectos científicos, éticos y jurídicos", tal como señala la Exposición de Motivos, y que se regula en el Título IV. Asimismo, los CEI (CEIC) deben evaluar la investigación biomédica que tenga lugar en el Estado español con carácter previo a su desarrollo (artículos 2 y 12 de la LIB).

no usan células embrionarias humanas y que apuntan resultados análogos, sin el inconveniente de la destrucción de embriones²⁵, y cuenta con la ventaja añadida de disponer de una amplia y diversa reserva de muestras biológicas de origen humano almacenadas en biobancos con fines de investigación biomédica²⁶. Ambas razones coadyuvan y explican dicha apuesta por la células iPS como opción viable.

²⁵ Véanse CASADO, M. / EGOZCUE, J. (Coords), *Documento sobre Investigación con Embriones*, Signo, Barcelona, España, 2000, y CASADO, M. / EGOZCUE, J. (Coords.), *Documento sobre células madre embrionarias*, Signo, Barcelona, España, 2003. Disponibles en formato pdf en catalán, español e inglés en: www.bioeticayderecho.ub.edu [Última consulta: 5 de noviembre de 2013].

²⁶ *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.*

CUADRO 1.

Regulación de la investigación con células madre de pluripotencia inducida (iPS) en España (* en cursiva la referencia a las células iPS)

Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica

Artículo 12. Comités de Ética de la Investigación. (...)

2. El Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro ejercerá las siguientes funciones: (...)

e) Informar, previa evaluación del proyecto de investigación, toda investigación biomédica que implique intervenciones en seres humanos o utilización de muestras biológicas de origen humano, sin perjuicio de otros informes que deban ser emitidos. No podrá autorizarse o desarrollarse el proyecto de investigación sin el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.

Artículo 35. Informe de la Comisión de Garantías para la Donación y la Utilización de Células y Tejidos Humanos.

1. Requerirán el informe previo favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, los proyectos de investigación que versen en todo o en parte sobre las siguientes materias:

a) La investigación con preembriones humanos para la derivación de líneas celulares, para la investigación embriológica y para otros usos de investigación, excepto aquellos relacionados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida.

b) La investigación con células troncales embrionarias humanas.

c) La activación de ovocitos mediante transferencia nuclear para su uso con fines terapéuticos o de investigación.

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.

e) La investigación con células o tejidos embrionarios obtenidos por cualquiera de los procedimientos señalados en el artículo 33.2.

f) Cualquier otra línea de investigación que incluya material celular de origen embrionario humano u otro funcionalmente semejante.

g) La investigación con líneas de células troncales embrionarias que provengan de otro país, intracomunitario o extracomunitario. Dicho origen vendrá especificado en el proyecto presentado a informe.

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

Artículo 6. Proyectos de investigación y actividades sujetos a informe.

1. Requerirán el informe previo favorable de la Comisión los proyectos de investigación que versen en todo o en parte sobre las siguientes materias:

a) La investigación con preembriones humanos para la derivación de líneas celulares, para la investigación embriológica y para otros usos de investigación, excepto aquellos relacionados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida.

b) La investigación con células troncales embrionarias humanas.

c) La activación de ovocitos mediante transferencia nuclear para su uso con fines terapéuticos o de investigación.

- 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.*
- e) La investigación con células o tejidos embrionarios obtenidos por cualquiera de los procedimientos señalados en el artículo 33.2 de la Ley 14/2007, de 3 de julio.
- f) *Cualquier otra línea de investigación que incluya material celular de origen embrionario humano u otro funcionalmente semejante. (...)*

En definitiva, la investigación con iPS, por su potencial científico y como opción factible —por resultar menos conflictiva y porque permite aprovechar, en el mejor de los sentidos, el amplio repositorio de muestras almacenadas²⁷—, se proyecta exponencialmente pero debe seguir un sistema de garantías, que se basa en la intervención de los correspondientes *Comités de Ética de la Investigación* (CEI) y de la *Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos* (CGDUCTH), para evaluar los proyectos de investigación en iPS. Un sistema complejo, que pretende ser garantista, y que introduce una doble evaluación previa a que la “autoridad competente”²⁸ en autorizar la investigación apruebe el proyecto²⁹. Una doble evaluación que conviene revisar para plantear que se trata de un proceso de evaluación por el correspondiente CEI, más la revisión por la CGDUCTH. Ante la falta de claridad de los caminos a seguir y los largos tempos establecidos para efectuar tal evaluación, el resultado puede ser no sólo enlentecimiento sino la paralización de la investigación en iPS de manera infundada³⁰.

²⁷ Con un régimen distinto para las muestras obtenidas y almacenadas antes y después de la entrada en vigor de la LIB (2007). Véase Disposición Transitoria segunda de la LIB.

²⁸ Tal como indica la LIB sin especificar más. Véanse las indicaciones del Instituto de Salud Carlos III en este sentido “Autoridad competente para autorizar los proyectos de investigación”. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-ejecucion/fd-programas-investigacion/fd-investigacion-terapia-celular-medicina-regenerativa/fd-comision-garantias-donacion-utilizacion-celulas-tejidos-humanos/autorizacion-proyectos-comision-de-garantias.shtml> [Última consulta: 5 de noviembre de 2013].

²⁹ Véase ROMEO CASABONA, C.M. / NICOLÁS JIMÉNEZ, P., *Controles éticos en investigación biomédica*, Instituto Roche, Madrid, España, 2009 y DE LECUONA, I., “Régimen jurídico de la investigación biomédica en terapia celular y medicina regenerativa desde una perspectiva bioética”, *Marco Jurídico Europeo relativo a la Investigación Biomédica en Transferencia Nuclear y Reprogramación Celular*, GARCÍA SAN JOSÉ, D. (Coord.), Civitas, Cizur Menor, Pamplona, España, 2012, pp. 67-92.

³⁰ LIB. Artículo 40. Promoción y coordinación. (...) 2. Los proyectos de investigación que deban ser informados por la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos serán remitidos a ésta por la autoridad competente, a través del Instituto de Salud Carlos III, por el procedimiento que se establezca reglamentariamente. El tiempo establecido para la evaluación de la comisión es con carácter general de 3 meses (LIB, artículo 38.2).

Ante esta situación, se da la paradoja que, en el procedimiento de evaluación por parte de la CGDUCTH se trata de idéntica forma a las Hesc y a las iPS "por si acaso" (véase Cuadro 1), rompiéndose aquel principio que parecía inspirar a la ley y que mencionamos anteriormente: que la protección que se otorga debe tener una intensidad variable en función del objetivo que se persigue y los derechos e intereses implicados. Así, el proceso de evaluación al que se someten estas investigaciones en células iPS es, actualmente, igual al que se sigue en la evaluación de proyectos que usan células madre embrionarias humanas (hESC), siendo distintas entre sí, en realidad, se parecen pero no son lo mismo; procedimiento que no está clara ni específicamente definido y que resulta complejo y lento para los investigadores. A nuestro juicio, resulta además contradictorio que los científicos escojan para trabajar para un mismo fin una opción alternativa porque se expone a menos conflictos éticos que el uso de células madre embrionarias, para que después se les apliquen exactamente las mismas pautas de evaluación, sin ventaja alguna para las garantías del proceso.

Este planteamiento no obvia tener en cuenta el principio de precaución, los principios de seguridad, calidad y trazabilidad³¹, así como la preservación de la confidencialidad, para un adecuado funcionamiento del sistema investigador, y la protección de las personas que consienten, de forma autónoma y altruista, donar sus muestras biológicas³². En nuestra opinión, la calidad y la seguridad son los pilares del sistema, y ello implica cumplir con parámetros metodológicos, jurídicos y, por supuesto, éticos, y contar con un régimen de controles coherente, que no puede centrarse en los miedos frecuentemente presentes en la investigación que conducen a prohibir por si acaso y sin establecer los necesarios matices y distinciones, que atiendan a las especificidades de cada caso, sino mas bien colocando todo en un mismo saco de hipotéticos peligros; todo obstáculo generado ahora de manera infundada revierte negativamente en la generación de conocimiento y su aplicación; resulta, pues, necesario alcanzar un equilibrio.

³¹ Véase LIB. Artículo 2 Principios y garantías de la investigación biomédica f) La investigación se desarrollará de acuerdo con el principio de precaución para prevenir y evitar riesgos para la vida y la salud y artículo 8. Trazabilidad y seguridad. Principio también aplicable en el contexto del Banco Nacional de Líneas Celulares tal como indica el artículo 42 de la misma Ley.

³² Véase artículo 35 de la LIB.

3. Conflictos en la evaluación de los proyectos de investigación que involucren células madre de pluripotencia inducida (iPS)

Siguiendo lo anteriormente expuesto, los proyectos de investigación con células iPS son evaluados por la CGDUCTH, que desarrolla su actividad no solo en el ámbito de la investigación con células madre sino en un contexto más amplio que incluye la investigación y experimentación con ovocitos, preembriones, embriones no viables y embriones y fetos humanos muertos —o en sus estructuras biológicas—, con muestras biológicas de naturaleza embrionaria humana y células semejantes. La CGDUCTH es un órgano colegiado de ámbito estatal, de carácter consultivo y con funciones evaluadoras previstas en la LIB en el Capítulo III, dentro del Título IV: “Sobre la obtención y uso de células y tejidos de origen embrionario humano y de otras células semejantes”, que establece las condiciones en las que se puede realizar tal actividad y los criterios —independencia y la imparcialidad—, que deben guiar el ejercicio de las funciones que se le asignan.

La composición, funciones y procedimientos de la CGDUCTH se regulan en el ya citado *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*, en el que también se establece el Registro de Proyectos de Investigación, previsto por la LIB, pieza fundamental de las garantías específicas establecidas por la normativa. El RD 1527/2010 no consigue solventar todos los interrogantes planteados sobre tales investigaciones, especialmente, las condiciones en las que deben desarrollarse y hasta dónde debe ejercer sus funciones la CGDUCTH.

El análisis del marco normativo aplicable a las investigaciones objeto de este artículo, permite constatar la tendencia excesiva —que genera mayor opacidad—, a establecer nuevas instancias de carácter multidisciplinar por parte del legislador para evaluar los aspectos éticos, científicos y jurídicos de la investigación biomédica y para su control³³. Figuras que, sin embargo, no se llegan a crear, remitiéndose la norma a una Comisión o Comité ya en funcionamiento. La *Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos*, que ha asumido las funciones de la CGDUCTH —estable-

³³ En este sentido, véase DE LECUONA, I., *Los comités de ética como mecanismos de protección en investigación biomédica*, op. cit.

cida por la LIB en 2007— hasta su creación en 2012³⁴, a su vez, sucede a la *Comisión Nacional de Donación y Utilización de Embriones y Fetos*³⁵, también establecida por ley, pero que ni tuvo desarrollo reglamentario ni llegó a establecerse, asumiendo entonces sus funciones la *Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida*³⁶. Se trata de un galimatías de consecuencias no banales, ya que ni los mismos responsables de articular el sistema han sido capaces de activarlo en su integridad, circunstancia que es preciso poner de manifiesto. La CGDUCTH está adscrita al Instituto de Salud Carlos III, al que la LIB encomienda la promoción y la coordinación de las investigaciones antes enumeradas.

El Real Decreto 1527/2010 establece que la CGDUCTH debe desarrollar un sistema que, en el caso de que se apliquen células madre embrionarias en humanos, garantice su seguimiento, remitiéndose con este fin al *Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, 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*

³⁴ *Orden del Ministerio de Economía y Competitividad de 8 de agosto de 2012 por la que se nombra a los miembros que componen la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos*. Desde el sitio web de la Subdirección General de Medicina Regenerativa y Terapia Celular del Instituto Carlos III, ya citada, se puede consultar la actual composición.

³⁵ Sobre la *Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos* véase Disposición Transitoria Primera de la LIB "Entretanto se crea la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos prevista en el artículo 37 y siguientes de esta Ley, asumirá sus funciones previstas en el artículo 38, velando por el cumplimiento de las garantías y requisitos establecidos en el artículo 34 y 35 de esta norma legal, la Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos a la que se refiere el Real Decreto 2132/2004, de 29 de octubre, por el que se establecen los requisitos y procedimientos para solicitar el desarrollo de proyectos de investigación con células troncales obtenidas de preembriones sobrantes". Y véase Disposición Transitoria primera del Real Decreto 1527/2010 "La Comisión de Seguimiento y Control de Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos continuará en el desempeño de sus funciones hasta que se constituya la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos". Sobre la Comisión de Seguimiento y Control de Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos véase Disposición Adicional única de la derogada *Ley 45/2003, de 21 de noviembre, por la que se modifica la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida*. "Dependiendo del Centro Nacional, habrá una Comisión de Seguimiento y Control de Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos. Sus competencias, requisitos de creación y funcionamiento serán establecidos reglamentariamente. Dicha Comisión sustituirá a la Comisión Nacional de Donación y Utilización de Embriones y Fetos prevista en la Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos".

³⁶ *Real Decreto 42/2010, de 15 de enero, por el que se regula la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida*.

distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos, en el que dicha función se asigna a la *Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y utilización de Células y Tejidos Humanos*, a la *Organización Nacional de Trasplantes* y a los responsables del BNLC. Una función de rastreabilidad que también forma parte de los cometidos de la CGDUCTH.

Para que las investigaciones biomédicas con iPS se lleven a cabo, se requiere en primer lugar el dictamen favorable del CEIC del centro donde se efectúen; a ello debe añadirse también el dictamen favorable de la CGDUCTH. Para obtener este dictamen favorable, es necesario remitir el proyecto de investigación al Instituto de Salud Carlos III —con el mencionado informe favorable del CEIC y otros requisitos—; para que, a continuación, la “autoridad competente en autorizar” pueda aprobar la investigación. El hecho de que en este ámbito de la investigación biomédica se deba contar con el informe favorable del CEI-CEIC y de la CGDUCTH en situación de dependencia, supone el establecimiento de un doble control por parte de los mecanismos que la LIB dispone, pues tanto la CGDUCTH como el CEI-CEIC ejercen las mismas funciones de evaluación —en distintos momentos—, para analizar y comprobar que el proyecto cumple con los requisitos metodológicos, ético-jurídicos legalmente requeridos, y que se efectúa en base a los principios de pertinencia, factibilidad e idoneidad del investigador principal y a su equipo y, también, de las instalaciones en las que va a desarrollarse. Aplicar esta doble evaluación, que puede ser adecuada en razón de la especial naturaleza de ciertos tejidos fetales o incluso embrionarios, carece de proporcionalidad para el caso de las células iPS.

Según la LIB, la CGDUCTH tiene también asignadas funciones de seguimiento. Para ello, la autoridad competente en autorizar dichas investigaciones debe comunicar a la CGDUCTH las modificaciones que acontezcan y la revocación de las autorizaciones. Asimismo, la CGDUCTH puede solicitar a la autoridad competente en autorizar el proyecto la revocación de la autorización concedida, cuando considere que la modificación del proyecto de investigación inicialmente aprobado no cumple con los requisitos éticos, legales establecidos³⁷.

Por otra parte, el Capítulo IV de la LIB, —relativo a la promoción y coordinación investigaciones con células y tejidos de origen embrionario

³⁷ Artículo 9 del Real Decreto 1527/2010.

humano, dentro del Título IV sobre obtención y uso de células y tejidos de origen embrionario humano y de otras células semejantes—, contempla el establecimiento de un Registro de Proyectos de Investigación. La LIB y el Real Decreto 1537/2010 —que, como ya se ha avanzado, no sólo regula la CGDUCTH sino también el Registro de Proyectos de Investigación³⁸—, permiten concretar las funciones de la CGDUCTH, especialmente en la finalización de las investigaciones. Los proyectos de investigación con células y tejidos de origen embrionario deben inscribirse en dicho Registro, gestionado por la Subdirección de Terapia Celular y Medicina Regenerativa del Instituto de Salud Carlos III, que se nutre de los datos remitidos por las autoridades competentes en autorizar las investigaciones en España. El Registro debe contener, entre otras cuestiones, tanto el informe emitido por la CGDUCTH —para que la autoridad competente pueda autorizar la investigación—, como el informe final de evaluación. Registro que debe permitir el seguimiento por parte de la CGDUCTH, durante el desarrollo de las investigaciones y en su finalización, con el objetivo de contribuir a la transparencia en la investigación biomédica que se desarrolle en España. El Registro debe también contener información actualizada sobre el registro de preembriones, ovocitos y líneas celulares disponibles en los centros de fecundación *in vitro*, el *Registro Nacional de Donantes* y el BNLC. La normativa sobre protección de datos es aplicable a aquéllos de carácter personal contenidos en los asientos del Registro.

En cuanto a los procedimientos de la CGDUCTH, ésta se rige por la *Ley 30/1992, de 26 de noviembre de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y de Procedimiento Administrativo Común*, en tanto que órgano colegiado. A fecha de hoy, la CGDUCTH no se ha dotado aún de reglamento propio, en contra de lo que establece el RD 1527/2010³⁹. Conviene tener presente que el RD 1527/2010 indica que la CGDUCTH, para el desarrollo de sus funciones, establecerá los criterios de orientación que considere adecuados. También debe elaborar una memoria anual de actividades, de todos los proyectos de investigación biomédica por ella evaluados. En nuestra opinión, la elaboración del reglamento de funcionamiento de la CGDUCTH, constituye una ocasión para concretar la pauta de funcionamiento adecuada para la investigación en iPS, aportando claridad y sistematización, como se propone en las conclusiones de este trabajo. En orden a la labor de simplificación de trámites, cuya necesidad

³⁸ Artículo 10 del Real Decreto 1527/2010.

³⁹ Artículo 5.6 del Real Decreto 1527/2010.

se argumenta aquí, la LIB establece un plazo de tres meses para que la CGDUCTH emita informe —una vez ha recibido la solicitud a tal efecto de la autoridad competente en autorizar a través del Instituto Carlos III—. Plazo que, a nuestro entender es excesivo, teniendo en cuenta los tiempos establecidos en otros ámbitos como los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios de uso humano, para el desarrollo de la investigación que se adecúa a las pautas establecidas.

Desde que recibe la solicitud, la CGDUCTH, podrá requerir —en el plazo de veinte días— a la autoridad competente a quien corresponda la autorización, la documentación “complementaria, aclaratoria o ampliatoria”, que considere oportuna para poder evaluar y emitir informe. También, se establece el plazo de un mes, cuando se requiera la participación de expertos para evaluar determinadas investigaciones, desde que la CGDUCTH les remite el proyecto y la documentación complementaria⁴⁰. La CGDUCTH puede emitir un informe provisional cuando se trate de proyectos de investigación que no permiten, por su naturaleza, presentar los consentimientos informados de los donantes del material biológico humano o cuando no se disponga del material biológico necesario para la investigación en el momento de solicitar el informe. En cuanto se subsanen las citadas cuestiones, la CGDUCTH debe emitir informe definitivo. Todos estos plazos son máximos legalmente establecidos, es importante no olvidarlo en orden a la agilidad que preconizamos.

Se constata que la normativa es de una complejidad confusa, que acarrea conflictos internos, lleva a cabo remisiones farragosas a diversas comisiones; reenvía a registros que aun no están adecuadamente articulados, ni existe información de referencia visible, y añade innecesaria premiosidad a revisiones y evaluaciones que, pudiendo simplificarse, no por ello serían menos garantistas, bien al contrario, redundarían en mayor claridad del sistema. Todo ello genera situaciones no resueltas, dependencias implícitas entre comités éticos evaluadores, autoridades competentes y organismos implicados de forma circular, que provoca opacidad e indefinición, y que son luego los causantes de enlentecer y dilatar el proceso y hacerlo más inseguro para todos, tanto investigadores, como donantes y otros agente implicados y, en definitiva, entorpece el correcto desarrollo de la investigación biomédica y no permite alcanzar los objetivos que se persiguen en beneficio de la salud y bienestar de los ciudadanos.

⁴⁰ Artículo 38.2 de la LIB y artículos 7 y 8 del Real Decreto 1527/2010.

En buena medida se ha conseguido precisamente el efecto contrario al buscado por una norma absolutamente necesaria como la LIB, pues cubría un vacío legal en investigación biomédica —aquella distinta a los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios de uso humano—, con intención de aportar unidad y claridad al sistema antes, durante y después de la investigación. Todos estos objetivos actualmente se encuentran en entredicho con el régimen existente. La falsa seguridad que las medidas enmarañadas llevan consigo solo logran entorpecer y desincentivar la investigación.

No parece haber datos oficiales publicados del estado de la evaluación de la investigación biomédica en células iPS ni en los países del entorno, ni en la Unión Europea, ni tampoco en Estados Unidos. Así las cosas, emprendimos una sucinta investigación de campo que, mediante consultas a los responsables de diversas instancias e instituciones implicadas, no permitió obtener más que resultados circulares. Los países de nuestro entorno consultados arrojan datos que permiten comprobar que o bien carecen de normas, o bien las que existen son anteriores a la técnica de iPS. Preguntados a continuación científicos que actualmente están trabajando con iPS, todos ellos indican que en sus países no existe una regulación específica en ausencia de la cual, para la evaluación de estos proyectos de investigación, nunca se utiliza el criterio de hacer “como si” fueran células de origen embrionario, ni se asimila su circuito de control y seguimiento. Ante tal situación consideran los interesados que “no hay ley aplicable”, o bien que la existente se refiere a células hESC y no es aplicable a las células iPS.

En España se hace una interpretación puramente gramatical y restrictiva de la LIB —también anterior a la utilización generalizada de las iPS— y, en teoría, se aplica a estos proyectos la legislación sobre evaluación de proyectos de investigación que utilizan muestras biológicas de naturaleza embrionaria, de la forma más estricta. Es crucial no perder de vista que esta es la teoría, porque la realidad es bien distinta. Ya que la primera evaluación, que corresponde a los CEIC, se pasa frecuentemente de forma laxa, dado que buen número de sus miembros carecen del necesario conocimiento específico y, además, consideran que los CEIC se establecen para evaluar ensayos clínicos y no otros tipos de investigaciones biomédicas. Así, habitualmente y con la salvedad de CEIC-CEI de referencia de centros muy especializados en este tipo de investigación, un buen número de éstos no entran a fondo en la investigaciones que impliquen uso de muestras biológicas pues muchos miembros consideran que, “dado que no hay que cumplir requisitos de los ensayos clínicos”, es como si no hubiera otros; de hecho, el resultado puede ser una aprobación masiva.

A continuación debería entrar la CGDUCTH a revisar pero, ciertamente, lo que ahí sucede es el eje de los argumentos de este trabajo y que se recogen en nuestras conclusiones. El problema más grave de fondo es la falta de concreción de las funciones de los CEIC reconvertidos en CEI en el momento de evaluar estos tipos de investigaciones; problemática que se arrastra desde el *Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos*.

4. Conclusiones y propuestas

El eje y pivote de la garantía que la ley pretende es que los derechos de las personas queden protegidos, así como su seguridad, y que la investigación se efectúe adecuadamente cumpliendo con las garantías científicas, éticas y jurídicas. La libertad de investigación es un derecho fundamental al que pueden ponerse límites, pero que han de justificarse razonablemente. En este sentido, las previsiones que la normativa actual establece sobre evaluación de proyectos de investigación que utilizan muestras biológicas, tejidos y células de origen humano se encaminan a garantizar los principios de autonomía (consentimiento), gratuidad, transparencia, aprovechamiento compartido, confidencialidad de los datos y precaución.

Paralelamente, es preciso realizar una correcta interpretación del artículo 35 de la LIB y artículo 6 del RD 1527/2010, que tenga en cuenta todos los criterios interpretativos de forma conjunta, y no sólo el gramatical; es decir, se ha de llevar a cabo a una interpretación integral, teleológica y sistemática, que contemple, asimismo, los principios éticos y los derechos humanos internacionalmente reconocidos que informan nuestro ordenamiento jurídico. Consideramos que la interpretación que se realiza en estos momentos es inadecuada y errónea por excesivamente literal, y se basa en una interpretación restrictiva que aplica a la investigación que se lleva a cabo con iPS, todos y cada uno de los requisitos previstos para investigaciones con células madre humanas de naturaleza embrionaria. Además, esa interpretación es incongruente con la forma en que se interpretan otros mandatos de la LIB y el RD 1527/2010 sobre idéntica materia; señeramente, la obligación de contar con el Registro de Proyectos de Investigación previsto en el artículo 10 RD 1527/2010 y, de igual manera, la obligación de elaborar de un reglamento interno de funcionamiento de la CGDUCTH según artículo 6.6 RD 1527/2010.

Asimismo, la concepción gradualista en la protección de la vida humana es un principio jurídico acrisolado y recogido en todo nuestro sistema

jurídico, que debe aplicarse también a la evaluación de proyectos de investigación de carácter biomédico en muestras biológicas de naturaleza embrionaria humana. No es lo mismo investigar con tejidos somáticos que germinales, ni es lo mismo hacer estudios en el que participen personas, que aquellos que requieren sus muestras biológicas, donadas a tal fin, que con células madre. Tampoco son iguales las células madre embrionarias (hESC), que las de pluripotencia inducida (iPS) y, por ende no pueden establecerse los mismos requisitos y cautelas en todos estos diversos tipos de investigación biomédica.

La evaluación de la investigación por comités de ética es una *conditio sine qua non* para llevar a cabo investigación biomédica en España, tanto pública como privada y, en el caso de la investigación en medicina regenerativa y terapia celular se requiere, además, una doble evaluación por distintas instancias. No obstante, la sobrecarga de trabajo de los diversos comités de ética en investigación y la indefinición sobre sus funciones ante los nuevos tipos de investigaciones biomédicas, dificulta sobremanera que realmente se evalúen los temas en el pleno y, de esta forma, las decisiones recaen de manera habitual en las comisiones permanentes.

La CGDUCTH debería tener un estatuto de funcionamiento que aún no se ha desarrollado, y que tiene competencias para dotarse a sí misma pautas de evaluación que, sin contradecir lo dispuesto en la normativa, agilicen su informe en los casos en que el material utilizado sea —según el conocimiento que hoy ya tenemos—, claramente menos conflictivo que el procedente de embriones humanos. Se requiere un procedimiento definido y específico para evaluar proyectos que involucran células iPS, actualmente asimilado al que se utiliza para los tejidos humanos y las células madre embrionarias, cuando el estándar del conocimiento científico hoy indica claramente que no lo son. Interpretar la normativa en el sentido de pretender que la ley prevea realidades científicas del porvenir es persistir en el error, cuando no sólo sabemos que las normas que se refieren a cuestiones científicas y bioéticas deben ser permanentemente actualizadas y revisadas, sino que es una regla clásica del derecho que las normas deben ser interpretadas de acuerdo con la realidad social del tiempo en que han de ser aplicadas.

La realidad indica que —pese a la teórica doble evaluación que supone recabar el informe del CEI y de la CGDUCTH, para que después autorice la investigación la “autoridad competente”—, *de facto*, no entra en el fondo ninguna instancia puesto que los cometidos de los CEI que la LIB establece, recaen en la actualidad sobre los tradicionales CEIC, que la soslayan ya

que no son ensayos clínicos —que son su cometido habitual—, mientras confían en que la investigación biomédica ya será evaluada por otros, o es “menos importante desde el punto de vista de sus implicaciones éticas” por no existir un desarrollo reglamentario y unas condiciones bien definidas, como ocurre en los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios de uso humano. Las instancias específicas resultan poco ágiles ya que se encuentran sobrecargadas de trabajo y, como consecuencia, se alargan innecesariamente los plazos de emisión de los informes y, a la vez, se relaja el efectivo análisis, lo que aconseja un acortamiento de los plazos reales. Por ello, resulta del todo necesario simplificar y establecer distintos protocolos en función del tipo de material biológico humano a utilizar y el objetivo que se persigue.

En la actualidad no es posible acceder al Registro previsto por la LIB, ya en 2007, y por el RD 1527/2010 de desarrollo en 2010, aun siendo la auténtica garantía de transparencia para el ciudadano y que proporciona la posibilidad real a los investigadores -públicos y privados- de conocer los proyectos de investigación y los resultados obtenidos, además de compartir las líneas celulares creadas por los diferentes grupos —públicos privados— y la información aparejada desde el respeto por la confidencialidad. Consideramos que la existencia de un registro público —y accesible— de proyectos en este ámbito de la investigación biomédica, permitiría —además de transparencia y rastreabilidad—, conocer la situación de la investigación en España, posibilitar los intercambios de líneas celulares y contribuir a la confianza del ciudadano en las investigaciones que se desarrollan. Finalmente, conviene recordar que el Estado y las Comunidades Autónomas pueden solicitar a la CGDUCTH que emita informes sobre la situación actual en este tipo investigación en IPS, especialmente sobre sus aplicaciones clínicas. En el mismo sentido, y en orden a la transparencia, deberían ser accesibles los informes anuales de la CGDUCTH sobre los proyectos de investigación que se realizan.

5. Protocolo de verificación —o *checklist*—, que se propone para la revisión de proyectos de investigación biomédica que involucren células madre de pluripotencia inducida (iPS)

1. DOCUMENTACIÓN INICIAL NECESARIA PARA INICIAR EL PROCESO DE REVISIÓN POR LA Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos (CGDUCTH)

¿Se adjunta la solicitud del investigador principal para que el proyecto de investigación sea evaluado por la CGDUCTH?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Se adjunta el informe favorable del CEI-CEIC del centro en el que va a desarrollarse el proyecto de investigación o del CEI-CEIC al que esté adscrito el centro?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Se adjunta la autorización de la dirección del centro donde va a desarrollarse el proyecto de investigación?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

2. DOCUMENTACIÓN A COMPROBAR E INFORMACIÓN A REVISAR POR LA CGDUCTH PARA EMITIR DICTAMEN PRECEPTIVO PARA EL DESARROLLO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN QUE INVOLUCREN iPS

Sobre el investigador principal y los participantes en el proyecto:

¿Incluye el proyecto de investigación la identidad y cualificación profesional del investigador principal?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Incluye el proyecto de investigación la identidad y cualificación profesional del resto de participantes en el proyecto?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Incluye la declaración y compromiso de ausencia de lucro del proyecto de investigación?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Se indican conflictos de intereses de los miembros del proyecto de investigación?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Sobre el centro de investigación que alberga el proyecto:

¿Incluye los datos identificativos del centro donde se desarrollará el proyecto?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
--	---

Sobre el proyecto de investigación:

¿Se describe el proyecto de investigación?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Se describen las fases del proyecto?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Se describen los plazos del proyecto?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Incluye información sobre los conocimientos científicos en el ámbito del proyecto de investigación?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

¿Incluye la información y el consentimiento informado del donante de la muestra biológica?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Se justifica la necesidad de obtener o utilizar material biológico de origen humano?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Incluye el compromiso escrito de aportar la información necesaria sobre la conservación de las líneas celulares que se puedan derivar de la investigación?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Incluye el compromiso de cesión gratuita que se efectuará de las líneas celulares obtenidas?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Es un proyecto de investigación básico?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Incluye justificación?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Incluye objetivos?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Es un proyecto de investigación de extensión al ámbito clínico de aplicación?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Incluye justificación?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Incluye objetivos?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Para el desarrollo del proyecto:	
¿Se describen los medios materiales?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Se describen los medios humanos?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Se describen los recursos disponibles?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Sobre los aspectos económicos del proyecto:

¿Se describen las condiciones financieras?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Se describe el presupuesto económico?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Sobre la información y el consentimiento informado (CI) del sujeto fuente o donante de la muestra biológica para fines investigadores a un proyecto concreto que involucra células iPS:

¿Se remiten copias de las hojas de información y de los consentimientos informados de los donantes?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Se justifican las razones por las que NO se incluyen los CI en la solicitud? En caso negativo, la CGDUCTH emitirá informe parcial hasta que se reciban todos los consentimientos informados (en caso de que NO se presenten todos los CI de los donantes de la muestra a la CGDUCTH, el tiempo NO computa hasta que NO se hayan recibido).	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Es un proyecto de investigación que implica la utilización de células iPS procedentes de países de la Unión Europea?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

¿Incluye documento de cesión del organismo de origen para su utilización en el proyecto concreto?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Es un proyecto de investigación que implica la utilización de células iPS procedentes de países NO parte de la Unión Europea?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Incluye la documentación que acredita el origen, los procedimientos y garantías en la obtención y tratamiento de las líneas celulares?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Incluye la normativa vigente del país de origen en la materia?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Solicitud de información a la autoridad competente en autorizar el proyecto de investigación:

¿Solicita la CGDUCTH información complementaria, aclaratoria o ampliatoria del proyecto?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
--	---

El plazo para solicitarlas es de 20 días.

Participación de expertos ajenos al proyecto de investigación:

¿Es necesaria la consulta o participación de expertos ajenos al proyecto a solicitud de la CGDUCTH para la emisión de dictamen sobre el proyecto que se presenta?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
---	---

El plazo es de 30 días desde que la CGDUCTH les remita el proyecto y la documentación necesaria.

FECHA DE RECEPCIÓN DE LA SOLICITUD POR LA CGDUCTH.	dd/mm/año
FECHA DE ADMISIÓN DE LA SOLICITUD POR LA CGDUCTH.	dd/mm/año
El plazo para la emisión de informe es de 3 meses (90 días). La CGDUCTH debe remitir informe a la autoridad competente.	
FECHA DE INTRODUCCION DEL EXPEDIENTE CON LA DOCUMENTACIÓN DEL PROYECTO EN EL REGISTRO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN POR LA CGDUCTH. Registro de Proyectos de Investigación dependiente del Subdirección General de Terapia Celular y Medicina Regenerativa del Instituto de Salud Carlos III, Madrid.	dd/mm/año
FECHA DE EMISIÓN DE INFORME POR LA CGDUCTH.	dd/mm/año
FECHA DE INTRODUCCIÓN DE INFORME FAVORABLE EN EL REGISTRO DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN POR LA CGDUCTH.	dd/mm/año

3. SEGUIMIENTO Y FINALIZACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Informe anual facilitado por la autoridad competente	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Se ha modificado el proyecto?	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
En caso de revocación de la autorización, se revoca ...por la autoridad competente a petición de la CGDUCTH. Descripción de las causas:	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
...por la autoridad competente en autorizar el proyecto. Descripción de las causas:	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
Informe final de la CGDUCTH una vez concluido el proyecto de investigación y registro	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

OBSERVACIONES DE LA CGDUCTH: