

Aspectos bioéticos de la evaluación de proyectos de investigación con células madre en España*

María Casado** y Itziar de Lecuona***

La investigación con células madre humanas de pluripotencia inducida (iPS) plantea nuevos retos para los Estados y para los agentes implicados en investigación biomédica orientada a la terapia celular y la medicina regenerativa. Desde una concepción de la bioética práctica asociada a la función crítica que los comités de ética en investigación biomédica ejercen en los Estados, se analizan las cuestiones no resueltas en la evaluación de los proyectos de investigación que utilizan células iPS en España. El principal problema objeto de tratamiento es, a nuestro parecer, la equívoca equiparación que se efectúa entre células madre de origen embrionario y células iPS obtenidas de muestras biológicas de células adultas, tanto en la normativa vigente como por parte de los comités de ética encargados de la evaluación y control. De esta forma, el trabajo integra las bases científicas en investigación con

* Artículo publicado en el marco del proyecto de investigación ADNBIOLAW: Aspectos éticos, jurídicos y sociales implicados en la obtención, el uso y el almacenamiento de las muestras de ADN y otras técnicas biométricas de identificación. Ref. DER2011-23303. Investigadora Principal: Dra. María Casado. Duración: 01/12/2012 al 31/12/2014. Ministerio de Economía y Competitividad.

** Catedrática de la Universitat de Barcelona, Especialidad Filosofía del Derecho, Moral y Política, Profesora de Filosofía del Derecho, Facultad de Derecho. Directora del Observatorio de Bioética y Derecho-Cátedra UNESCO de Bioética de la Universitat de Barcelona. Creadora y Directora del Master en Bioética y Derecho de la Universitat de Barcelona. Integró el Comité de Bioética de España y el Comité de Bioética de Cataluña. Miembro de la Comisión Nacional para el Uso Forense del ADN, del Comité Ético del Banco Nacional de ADN y de la Comisión de Bioética de la Universitat de Barcelona. mariacasado@ub.edu

*** Doctora en Derecho y Bioética y Master en Bioética y Derecho, Universitat de Barcelona. Profesora Asociada del Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona. Investigadora del Observatorio de Bioética y Derecho-Cátedra UNESCO de Bioética de la Universitat de Barcelona. Miembro del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Clínico de Barcelona y de la Comisión de Bioética de la Universitat de Barcelona. itziardelecuona@ub.edu

células iPS y las implicaciones éticas, sociales y políticas aparejadas. En especial, se estudia la respuesta jurídica para entender cómo la bioética en acción que aquí se propugna permite una respuesta, si es preciso identificar debilidades e introducir mejoras y plantear propuestas para una correcta evaluación de este tipo de investigaciones. Consideramos que la visión crítica que ofrece este trabajo es fundamental para aportar elementos de debate a la reflexión bioética sobre las nuevas tendencias en investigación biomédica en la actualidad.

Palabras clave: bioética - derecho - comités de ética - células madre de pluripotencia inducida humanas - células madre embrionarias humanas - investigación biomédica

Research on human induced pluripotent stem cells (iPS) raises new challenges for governments and for those biomedical researchers involved in cell therapy and regenerative medicine. Taking as a starting point a conception of bioethics as linked to the critical role of ethics committees in biomedical research, this article examines unresolved issues in the evaluation of research projects using iPS in Spain. We believe that the main problem is that both existing legislation and ethics review boards that evaluate and monitor this research misleadingly identify stem cells obtained from embryos and iPS derived from adult cells obtained from biological samples of human origin. This paper examines the scientific basis on iPS cell research and its ethical, social and political implications. We focus specifically on the legal response to some of these issues, in order to show that the kind of bioethics in action that we defend can provide answers, help us identify weaknesses in existing legislation and can promote a richer discussion and better approaches to achieve to assess this specific type of research. We consider that the critical insight provided by our work is crucial to encourage debate on bioethical reflection on emerging trends in biomedical research today.

Key words: bioethics - law - research ethics committees / institutional review board - human induced pluripotent stem cells - human embryonic stem cells - biomedical research

1. Introducción

El trabajo analiza los problemas no resueltos en un ámbito específico de la biomedicina como es la investigación con células madre de pluripotencia in-

ducida. Para ello, se abordan en primera instancia una serie de cuestiones previas de carácter científico, ético, social y político en torno a la investigación con células madre en la actualidad. A continuación, se hace especial hincapié en la

normativa española aplicable a la evaluación de los proyectos de investigación en los que se utilizan muestras biológicas de origen humano y de naturaleza embrionaria o semejante, con el objetivo de especificar y sistematizar las implicaciones éticas y jurídicas de este tipo de proyectos de investigación. De esta forma, además de aportar una visión crítica sobre el estado de la cuestión será posible llegar a conclusiones y propuestas. En definitiva, se trata de contribuir al debate sobre la investigación con células madre en España, específicamente sobre un nuevo campo para el estudio bioético y jurídico como es la investigación en terapia celular y medicina regenerativa. El propósito es constatar la función crítica que los comités de ética en investigación adquieren para los Estados, en términos de evaluación y control y de protección de las personas, sean participantes o implicadas. Las reflexiones finales giran entorno a la necesidad de formación y capacitación específica de los miembros de comités de ética para poder atender adecuadamente al análisis de los aspectos éticos, metodológicos y jurídicos de las investigaciones, aunque también se trata de una cuestión de tiempo, recursos y un cambio en la concepción de los comités de ética: de instancias burocráticas a mecanismos de protección de los derechos e intereses en juego.

2. Cuestiones previas sobre la investigación con células madre

Potenciar la investigación con muestras biológicas y, en especial, con célu-

las madre de origen humano constituye una prioridad de las políticas públicas de la Unión Europea. Así se establece con claridad en el Programa Marco de la Comisión Europea y en los programas nacionales de algunos países miembros, como en el caso español. Se trata de una enorme apuesta científica, económica y política en medicina regenerativa y terapia celular, que hoy está siendo llevada a la práctica pero que, no obstante, desde la perspectiva bioética y jurídica plantea numerosas cuestiones aún no resueltas.

La libertad de investigación como principio básico para la ciencia y como derecho fundamental reconocido constitucionalmente es el punto de partida a la hora de analizar cualquier investigación. Sin embargo, también es necesario tener en cuenta que buena parte de las muestras empleadas como material básico en este tipo de investigaciones merece, para la sociedad, una especial consideración ética a causa de su carácter embrionario. En consecuencia, como es sabido, ha habido un importante debate a propósito del uso de embriones en investigación.¹ Una parte de la población otorga a este material² un estatuto moral relevante, motivo que ha impulsado líneas de investigación que inicialmente no necesitasen el empleo de tales células madre embrionarias. Éste es el caso de las llamadas células madre de pluripotencia inducida (iPS),³ objeto del trabajo y que se originan por reprogramación de células somáticas adultas de origen humano. Por ello, en ciertos ámbitos, se apostó por este tipo de investigaciones que no usan células embrionarias humanas y

obtienen resultados análogos, sin el inconveniente de la destrucción de embriones, y con la ventaja añadida de disponer de una amplia y diversa reserva de muestras biológicas de origen humano almacenadas en biobancos y colecciones, susceptibles de ser empleados con fines de investigación biomédica. Hoy sabemos que la investigación con células iPS debe ser una vía complementaria, y no sólo una alternativa, por la diferencia intrínseca entre las células madre embrionarias (hESC) y éstas. Es decir, las células madre embrionarias han demostrado que son totipotentes, mientras que las células iPS sólo son pluripotentes, con una capacidad limitada respecto a las primeras.⁴ Asimismo, investigadores como Yamanaka, considerado el padre de las iPS, advierten de los problemas de teratogenia de estas células y aconsejan seguir apostando por la investigación con hESC que no puede abandonarse.⁵

Así, en España, para tratar de conjugar las distintas sensibilidades morales respecto a estas cuestiones con la libertad de investigación científica y los derechos de los donantes de las muestras biológicas de origen humano, existen tanto diversas comisiones y comités ético-científicos como una vasta y compleja normativa para la evaluación, control y registro de tales proyectos de investigación biomédica y sus resultados. Incluso se ha creado la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos (CG), específica para la evaluación y control de la investigación con muestras biológicas de

naturaleza embrionaria o semejante. Fundamentalmente, la CG es la garante de los derechos de las personas involucradas en la investigación como donantes de material biológico, de la idoneidad científica de las investigaciones que se realicen y de su registro y seguimiento. Además, previamente, toda investigación de carácter biomédico que se realice en nuestro país debe haber obtenido el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación (CEIC o CEI) del centro en que se desarrolle o al que éste se encuentre adscrito, que evalúa los aspectos metodológicos, éticos y jurídicos y, así, una vez emitido tal dictamen, la autoridad competente pueda aprobarla.⁶

Las garantías establecidas por la normativa vigente parten de una concepción gradualista de la protección a otorgar,⁷ y se basan en la consideración de que las investigaciones con muestras biológicas de naturaleza embrionaria o similar tienen una significación especial, distinta a la de aquéllas en la que participan directamente seres humanos, como por ejemplo los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios de uso humano. De la misma manera, dentro de las muestras biológicas humanas, se confiere mayor relevancia a las embrionarias y, por ello, la norma establece, como se analizará a continuación, un sistema de garantías reforzadas.

Las investigaciones en medicina regenerativa y terapia celular resultan muy prometedoras, y nuestro país ha apostado por ellas, intentando estar en el grupo líder de países de la Unión Europea. Por el momento, de hecho, nuestros

investigadores han conseguido notables resultados que generan esperanzas fundadas de conseguir este objetivo.⁸ La pretensión del Estado español es ser competitivo en investigación biomédica, creando redes de investigación mixtas que lo sitúen en posición puntera. Con ello se reportan beneficios tanto en términos de conocimiento y su aplicación en medicina regenerativa y terapia celular, como en términos de prestigio y colaboración, así como en cuanto a ganancias económicas. En España, la normativa vigente –fundamentalmente, la Ley de Investigación Biomédica del año 2007– pretende aproximar la investigación básica y clínica para revertir resultados en beneficio de la colectividad, y aunar la investigación pública y privada, a través de un tejido investigador mixto orientado a fomentar y liderar la terapia celular y la medicina regenerativa; siendo la investigación la base del sistema sanitario español.

3. La evaluación de proyectos de investigación con muestras biológicas de origen humano y de naturaleza embrionaria o semejante: normativa aplicable

El marco general lo suministra el Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad humana en relación a las aplicaciones de la biología y la medicina, hecho en Oviedo, en 1997 (CETS 164) –más conocido como Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina– y el Protocolo Adicional sobre Investigación Biomédica, hecho en Estrasbur-

go, en 2005 (CETS 195), del Consejo de Europa.⁹ Ambos son instrumentos jurídicos internacionales vinculantes para aquellos estados que manifiesten el consentimiento al respecto, elaborados por una organización internacional con posición de liderazgo en bioética, que promueven y protegen los derechos fundamentales de las personas en el contexto europeo.

En el derecho español, la regulación viene establecida, en primer lugar, por la *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica* (LIB), que trata de ordenar la investigación biomédica en medicina regenerativa y terapia celular, en especial aquella con muestras biológicas de origen humano. En la redacción de su artículo 35, el legislador, con el objetivo de dar cabida a nuevas posibilidades de investigación, incluye una mención a las células “semejantes” y a las conseguidas por reprogramación celular de células adultas cuando se refiere a “cualquier otra técnica que, utilizando en todo o en parte muestras biológicas de origen humano, pueda dar lugar a la obtención de células troncales”.¹⁰ La LIB parte de considerar la libertad de investigación como derecho fundamental, y consagra principios tales como que los intereses de la sociedad o de la ciencia no prevalecen sobre los del individuo; que resulta primordial salvaguardar la seguridad y bienestar de la persona participante o implicada, su autonomía y consentimiento informado, la intimidad y confidencialidad, así como la no discriminación, la gratuidad de la donación y el recurso al principio de precaución para garantizar la seguridad de las investigaciones.

En segundo lugar, completa la regulación el *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*, que establecen la LIB y la *Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos* (CG). El sistema de garantías diseñado en la LIB y completado por el RD 1527/2010 descansa, en buena medida, sobre la CG como órgano colegiado y permanente, adscrito al Instituto de Salud Carlos III,¹¹ al cual se atribuyen funciones evaluadoras y asesoras en la investigación y experimentación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria humana.

La CG es responsable de asegurar las garantías científicas, éticas y legales que sean exigibles en las investigaciones establecidas en el art. 35 de la LIB y evaluar anualmente sus resultados. Asimismo, es responsable de evaluar investigaciones ya aprobadas por los Comités de Ética de la Investigación (CEIC-CEI), a la espera de la autorización por la autoridad competente. El RD 1527/2010 encarga a la CG emitir informe preceptivo sobre proyectos de investigación que requieran la entrada y/o salida de España de material embrionario, realizar seguimiento de los proyectos autorizados, así como remitir informe al Registro de Proyectos de Investigación que debe ser mantenido por el Instituto de Salud Carlos III.

Orientar sobre la investigación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria humana y contribuir a la

actualización y difusión de los conocimientos científicos y técnicos en esta materia es otra de las funciones de la CG. A petición de las autoridades sanitarias del Estado y de las Comunidades Autónomas, la CG debe emitir informes sobre la investigación biomédica con células y tejidos de origen humano embrionario y sobre sus aplicaciones clínicas en el ámbito de la medicina regenerativa. Se trata de funciones asesoras que debe compaginar con las de carácter evaluador, tal como se ha descrito.

Así, quisiéramos señalar en este punto una serie de cuestiones que resultan especialmente significativas. En primer lugar, la doble evaluación de los proyectos de investigación con células madre; y, en segundo lugar, la falta de registros e informes anuales de los proyectos de investigación realizados hasta el momento en el Estado español. En tercer lugar, la CG debería haber desarrollado un reglamento de funcionamiento. Puesto que todavía no lo ha hecho, aún tiene la oportunidad para que, de esta forma, se solventen algunos de los problemas de la actual evaluación. A nuestro juicio, ésta se basa en un hipergarantismo burocratizador desproporcionado, que ralentiza las investigaciones y no permite su adecuado control ni aporta garantías suplementarias. Sobre estas cuestiones se volverá más adelante, tras dar cuenta de la normativa aplicable en investigación biomédica en España, para un adecuado análisis de los aspectos bioéticos.

Asimismo, el marco legal en investigación biomédica en medicina regenerativa y terapia celular en España se

completa con las siguientes normas, que se aplican dependiendo del tipo de investigación, y evidencian el diverso y complejo sistema lleno de remisiones que tanto investigadores como comités de ética que evalúan proyectos deben conocer: *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; *Orden SCO/393/2006*, de 8 de febrero, por la que se establece la organización y funcionamiento del Banco Nacional de Líneas Celulares; *Ley 14/2006*, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida; *Real Decreto 42/2010*, de 15 de enero, por el que se regula la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida y *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.

4. El caso de los proyectos de investigación con células madre de pluripotencia inducida: problemas no resueltos

El principal problema no resuelto de la investigación con células madre de pluripotencia inducida (iPS) en España es la equiparación que se efectúa

entre distintos tipos de investigaciones con células madre o semejantes, sobre los cuales la normativa no es del todo clara. Nuestra propuesta consiste, precisamente, en distinguir los distintos tipos de investigaciones y especificar, para cada uno de ellos, los aspectos éticos, científicos y legales implicados. De otra forma, se simplifica la evaluación y el control de las investigaciones, aplicando el mismo cauce que para aquellas investigaciones con células madre embrionarias, que –como se ha constatado– son parecidas pero no idénticas.

La LIB es acorde con que la protección que se otorga al material biológico y a la persona ha de tener una intensidad variable, en función del objetivo que se persigue y los derechos e intereses en juego. De este modo, no es lo mismo la investigación en un preembrión no viable que en una muestra biológica procedente de un brazo, ni que probar un procedimiento invasivo en personas. No obstante, en la práctica, no es posible saber cuándo y hasta dónde debe intervenir la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, precisamente porque no son claros los tipos de investigaciones biomédicas que debe evaluar y controlar, y de qué forma. Se están haciendo interpretaciones complejas y frecuentemente forzadas ante una ley como la LIB, de redacción discutible, que deja un amplio margen de apreciaciones de signo variable. La doctrina ha tratado de establecer rutas aclaratorias,¹² pero quien debería haberse pronunciado, esto es la propia CG, todavía no lo ha hecho.

Así las cosas, pese a la diferencia entre las células iPS y otras células madre de origen humano, en España se está asimilando la evaluación de los proyectos de investigación con células madre embrionarias a la de investigaciones que se llevan a cabo con células iPS –dentro de la estructura general de evaluación–, siendo también examinadas por la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos. Esta Comisión desarrolla su actividad en el ámbito de la investigación con células madre –como ya se ha analizado–, 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.

Para que los proyectos de investigación con iPS se desarrollen, se requiere, en primer lugar, el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación (CEIC-CEI) del centro donde vayan a efectuarse y, en segundo lugar, el dictamen favorable de la CG. Para obtener este dictamen favorable es necesario remitir el proyecto de investigación al Instituto de Salud Carlos III –no sólo con el mencionado informe favorable del CEIC-CEI sino también con otros requisitos–, para que, a continuación, la autoridad competente pueda aprobar la investigación. El hecho de que en este ámbito de la investigación biomédica se deba contar con el informe favorable del CEIC-CEI y de la CG en situación de dependencia supone el establecimien-

to de un doble control por parte de los mecanismos que la LIB dispone. Tanto la CG como el CEIC-CEI ejercen las mismas funciones de evaluación –en distintos momentos– para analizar y comprobar que el proyecto presentado cumple con los requisitos ético-jurídicos legalmente requeridos y que se efectúa en base a los principios de pertinencia, factibilidad e idoneidad aplicables al investigador principal y su equipo y, también, a 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 la investigación con células iPS.

En la práctica, pues, se hace una interpretación puramente gramatical y restrictiva de la LIB –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 ésta es la teoría, porque la realidad es bien distinta. La primera evaluación, que corresponde a los CEIC-CEI, se pasa frecuentemente de forma laxa, dado que buen número de sus miembros carecen del necesario conocimiento específico. Además, conviene recordar aquí que los comités de ética de la investigación en España se crearon, inicialmente, para evaluar ensayos clínicos, y no otros tipos de investigaciones biomédicas, para lo cual hoy resulta evidente la necesidad de un conocimiento

especializado. De ahí la importancia de sistematizar los distintos tipos de investigaciones posibles dentro de la investigación biomédica y los controles que requieren.

Así, habitualmente y con la salvedad de comités de ética de la investigación de referencia de centros muy especializados en estas investigaciones, un buen número de éstos no entran a fondo en los proyectos presentados que impliquen uso de muestras biológicas. Sus miembros consideran que, dado que no hay que cumplir los requisitos de los ensayos clínicos –tan desarrollados reglamentariamente– y la regulación no es clara al respecto, es como si no hubiera otros; de hecho, el resultado pudo ser una aprobación masiva. A continuación debería entrar la CG a revisar y no a evaluar de nuevo y ésta es nuestra propuesta, sobre la que luego volveremos. Asimismo, un análisis del marco normativo aplicable a las investigaciones objeto de este trabajo 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 control.

Según la LIB, la CG tiene también asignadas funciones de seguimiento. Para ello, la autoridad competente en autorizar dichas investigaciones debe comunicar a la CG las modificaciones que acontezcan y la revocación de las autorizaciones. Asimismo, la CG 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 y legales establecidos. Por otra parte, el Capítulo IV de la LIB –relativo a la promoción y coordinación de investigaciones con células y tejidos de origen embrionario 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 no sólo regula la Comisión sino también el Registro de Proyectos de Investigación, permiten concretar las funciones de la CG, 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 Regenerativa¹³ del Instituto de Salud Carlos III, que se nutre de los datos remitidos por las autoridades competentes en autorizar las investigaciones en el Estado español. El Registro debe contener, entre otras cuestiones, tanto el informe emitido por la CG –para que la autoridad competente pueda autorizar la investigación–, como el informe final de evaluación. El Registro debe permitir el seguimiento por parte de la CG 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 el Estado español. 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 en el Banco Nacional de Líneas Celulares. La normativa sobre protección de datos es aplicable a aquéllos de carácter personal contenidos en los asientos del registro. En orden a la labor de simplificación de trámites cuya necesidad se pretende argumentar en este informe, la LIB establece un plazo de tres meses para que la CG emita informe —una vez ha recibido la solicitud a tal efecto de la autoridad competente en autorizar a través del Instituto Carlos III—. Este plazo, 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 adecuaba a las pautas establecidas.

Desde que recibe la solicitud, la CG 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 CG les remite el proyecto y la documentación complementaria. La CG 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 CG emitirá informe definitivo. Todos estos plazos son máximos legalmente establecidos, y es importante no olvidarlo en orden a la agilidad que preconizamos.

Se constata, de lo dicho hasta aquí, que la normativa aplicable en España a la investigación objeto del presente trabajo es de una complejidad confusa, que acarrea conflictos internos, lleva a cabo remisiones farragosas aportando una falsa seguridad teórica, reenvía a registros que no están articulados adecuadamente, ni existe información de referencia visible, y añade innecesaria premiosidad a revisiones y evaluaciones que pudiendo simplificarse, no por ello serían menos garantistas sino, 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 provocan opacidad e indefinición, y que son, luego, los causantes de enlentecer y dilatar el proceso y hacerlo más inseguro para todos los intervinientes, tanto investigadores, como donantes y otros agentes implicados. En definitiva, ello conduce a entorpecer el correcto desarrollo de la investigación biomédica, lo cual atenta contra los objetivos que se persiguen en beneficio de la salud y el bienestar de los ciudadanos. Se ha conseguido precisamente el efecto

contrario al buscado por una norma absolutamente necesaria como la LIB, pues cubriría 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 sólo logran entorpecer y desincentivar la investigación.

Así, el proceso de evaluación al que se somete estas investigaciones actualmente es igual al que se sigue en la evaluación de investigaciones que utilizan células madre embrionarias, siendo éstas distintas entre sí. Este procedimiento, a su vez, no está clara ni específicamente definido, pero resulta complejo y lento para los investigadores. A nuestro juicio, resulta además contradictorio que los científicos escojan para investigar una opción que implica menos conflictos éticos que el uso de células madre embrionarias, y que sin embargo deban enfrentar las mismas pautas de evaluación, sin ventaja alguna para las garantías del proceso.

Se requiere un procedimiento definido y específico para evaluar proyectos que involucran iPS, actualmente asimilado al que se utiliza para tejidos humanos y células embrionarias, cuando el estándar del conocimiento científico actual indica claramente que no son idénticos. La realidad pone en evidencia que las instancias específi-

cas resultan poco ágiles, ya que se encuentran sobrecargadas de trabajo, con la consecuencia de que 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.

Es, pues, necesario simplificar y establecer distintos protocolos en función del tipo de material biológico y el objetivo que se persigue, y que se acabe de articular un registro público que es necesario para que, efectivamente, haya un control real sobre los proyectos de investigación en marcha y finalizados, las líneas generadas en cada uno de ellos y que así constituya la garantía de transparencia democrática que la investigación requiere. Los comités involucrados en la evaluación deberían establecer un proceso estandarizado común para examinar este tipo de proyectos de investigación –CEIC-CEI evalúa, CG revisa–, de forma que no se produzcan conflictos, aceptando esta última el informe del primero como requisito de admisión del proyecto, pero sin que esto se constituya en una reevaluación del dictamen ya efectuado.

5. Reflexiones finales

La evaluación de los proyectos con células iPS plantea nuevos problemas bioéticos que requieren ser explorados y que van más allá de establecer la diferencia entre las células iPS y hESC –sin caer en el equívoco de igualarlas– y de decidir quién y qué aspectos deben evaluarse y revisarse.

Consideramos que se trata de un nuevo terreno para la reflexión bioética, y no sólo para los juristas sino para todos los agentes implicados en investigación, pues la práctica evidencia la existencia de una inmensa distancia entre la norma y la realidad de la investigación. Así, subyace como cuestión de fondo en este trabajo qué tipo de formación –sobre los aspectos éticos, jurídicos y metodológicos– se requiere para integrar los comités de ética de la investigación encargados de evaluar tales investigaciones. Cabe aclarar que no sólo nos referimos a los aspectos científicos sino también a la formación en bioética, ya que en las normas aplicables en investigación se exige acreditar conocimientos bioéticos para formar parte de tales órganos multidisciplinares.

Los comités de ética en investigación deben estar preparados para afrontar nuevas funciones como respuesta a los retos de la investigación y sus rutas, y no sólo en cuanto a conocimiento sino también a capital humano, recursos, el apoyo de la dirección y, especialmente, tiempo para evaluar y analizar cada proyecto con el rigor necesario para conseguir el objetivo para el que estas instancias se establecen en los estados. Es preciso explorar fórmulas para que los comités no se conviertan en un “coladero” por donde aprobar sin más todo tipo de investigaciones, con consecuencias nefastas para las personas implicadas; ni que, por el contrario, paralicen las investigaciones por plantear nuevos dilemas que no tienen una respuesta clara o por no estar debidamente preparados. Son los

comités de ética en investigación los encargados de encontrar un equilibrio entre los intereses de la ciencia y los de la sociedad. Los intereses de los investigadores, por muy loables que sean, no siempre concuerdan con los de las personas implicadas, y la historia de la investigación en seres humanos y sus muestras biológicas así lo evidencia.

En España –aunque también en muchos otros lugares–, donde buena parte de la investigación se lleva a cabo por iniciativa privada, y la restante se financia a través de los impuestos de los ciudadanos en los que debe revertir, en que se potencian las alianzas público–privadas, es preciso que se apliquen los mismos controles a lo largo de todo el proceso de investigación. Esto es, que se establezca el mismo rasero a la investigación pública y a la iniciativa privada, que todavía hoy en numerosos casos desconoce el sistema articulado por ley y la razón por la cual se establece.

Vale la pena destacar aquí esta última cuestión, pues, lamentablemente y como es sabido, los comités se perciben frecuentemente como meras instancias burocráticas que se articulan más para entorpecer que para los fines comentados. No se conciben, en cambio, como lo que teóricamente son –o deberían ser–: mecanismos de protección de las personas, cuyo trabajo y análisis avale que la investigación que se efectuará sea acorde con los aspectos éticos, jurídicos y no únicamente metodológicos. Incluso, los propios miembros de los comités pueden entenderlo así si no se potencia una formación integral que inclu-

ya los aspectos de carácter científico y técnico, y que capacite y sensibilice en los aspectos bioéticos. En estos momentos, puede decirse que la labor de los comités está en entredicho, y no ya por sesgos políticos ni por posibles pre-

siones de intereses materiales sino por falta de formación suficiente. En esto se ha de profundizar si no queremos consentir que los comités de bioética pasen de ser mecanismos de protección a mecanismos de cobertura. ■

Notas y referencias bibliográficas

¹ Véanse, a título de ejemplo, Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. *La investigación con embriones humanos sobrantes*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002; Comité Asesor de Ética para la Investigación Científica. *La investigación con células troncales*. Madrid: FECYT, 2003; European Group on Ethics in Science and New Technologies. *Opinion N°16: Ethical aspects of patenting inventions involving human stem cells*, 7 de mayo de 2002; Casado M. (Coord.) *Reedición y análisis del impacto normativo de los Documentos publicados por el Observatori de Bioètica i Dret UB sobre reproducción humana asistida*. Barcelona: Signo, 2008; Baker R.A., Beaufort I. Scientific and ethical issues related to stem cell research and interventions in neurodegenerative disorders of the brain, *Progress in Neurobiology* 2013; 110: 63-73; Zarzeczny A., Scott C., Hyun I. *et al.* iPS Cells: Mapping the Policy Issues Cell, *Cell* 2009; 139(11): 1032-1037.

² Consideramos oportuno tomar como referencia la definición establecida por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (LIB) sobre los embriones sobrantes de procesos de reproducción humana asistida de los que obtener células madre en el proceso investigador. Tal como indica el 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. Véase también Casado M. En torno a células madre, pre-embriones y pseudoembriones, *Revista de Bioética y Derecho* 2010; 19: 17-32.

³ Las células iPS (de las siglas en inglés de *induced pluripotent stem cells*) son células madre pluripotentes humanas obtenidas por reprogramación celular de células adultas humanas. 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* 2006; 126(4): 663-676. Takahashi K., Yamanaka S. y Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M. et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors, *Cell* 2007; 131(5): 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, auspiciado por el 7º Programa Marco de la Comisión Europea en el que participamos desde el Observatori de Bioètica i Dret UB www.eurostemcell.org (última visita: 16 de enero de 2014).

⁴ Véase, por ejemplo, Yamanaka S. A Fresh Look at iPS Cells, *Cell* 2009; 123(4): 13-17.

⁵ 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* 2007;

11(4): 367-368. Véase también Blasco M., Serrano M., Fernández Capetillo O. Genomic instability in iPS: time for a break, *The EMBO Journal* 2011; 30(6): 991-993 y Abad M., Mosteiro Ll., Pantoja C., Cañamero M. *et al.* Reprogramming in vivo produces teratomas and iPS cells with totipotency features, *Nature* 2013; 502: 340-345.

⁶ Cualquier proyecto de investigación en el que participen seres humanos o se utilice su material biológico requiere el dictamen previo y favorable de los Comités de Ética de Investigación (CEI) (arts. 2 y 12 Ley de Investigación Biomédica de 2007 -LIB-). Figuras de nueva creación que todavía no han obtenido el correspondiente y muy necesario desarrollo reglamentario. Esta falta de concreción es una de las cuestiones que el legislador debería solventar con celeridad pues la evaluación de la investigación biomédica en el Estado español depende de estas figuras inicialmente establecidas para operar en el ámbito de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios de uso humano, que deben adaptarse a los nuevos requerimientos que plantean los distintos tipos de investigaciones biomédicas, en especial las que involucran células embrionarias y adultas. La LIB establece un régimen transitorio en el que los Comités de Ética de Investigación Clínica deben asumir las funciones de los nuevos CEI, en tanto éstos no se creen específicamente. La farragosa circularidad y remisión evidencia las carencias del sistema evaluador y de seguimiento de la investigación biomédica en España. Véase LIB. Disposición transitoria tercera: Comités Éticos de Investigación Clínica: “Los Comités Éticos de Investigación Clínica dejarán de existir a partir del momento en que se constituyan los Comités de Ética de la Investigación. Hasta que dichos Comités se constituyan, los Comités Éticos de Investigación Clínica que estén en funcionamiento en los centros que realicen investigación biomédica podrán asumir las competencias de aquéllos”.

⁷ Véanse sentencias del Tribunal Constitucional, de acuerdo con la concepción graduacionista sobre la protección de la vida humana: 53/1985, la 212/1996 y 116/1999.

⁸ Véase, por ejemplo, la información sobre investigación en reprogramación celular disponible en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas <http://www.cnio.es/es> (última visita: 16 de enero de 2014). Sobre la situación en Europea consúltese el sitio web del Registro Europeo de Células Madre Embrionarias (HESCREG), creado con el apoyo del 6º Programa Marco de la Comisión Europea <http://www.hescreg.eu> (última visita: 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 de Barcelona y la Universidad Paris Sud 11. También se pueden consultar los proyectos financiados por la Unión Europea a través del portal CORDIS <http://cordis.europa.eu/> (última visita: 16 de enero de 2014).

⁹ Se recomienda consultar la página web del Consejo de Europa *Health and Bioethics* desde donde se puede acceder a los informes explicativos de ambos instrumentos jurídicos internacionales del Consejo de Europa: http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/default_en.asp (última visita: 16 de enero de 2014).

¹⁰ Artículo 35.1 LIB

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.

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

Y de forma específica el art. 6.1 del 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.

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.

¹¹ El Instituto de Salud Carlos III es el vertebrador de la investigación biomédica en España, tal como establece la LIB. Véase la Subdirección General de Terapia Celular y Medicina Regenerativa <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 visita: 16 de enero de 2014).

¹² En este sentido véanse: Casabona C., Nicolas P. *Controles éticos en investigación biomédica*. Madrid: Instituto Roche, 2009; De Lecuona I. *Los Comités de Ética como mecanismos de protección en investigación biomédica: análisis del régimen jurídico español*. Civitas Thomson Reuters, Cizur Menor, 2011; y De Lecuona I. Régimen jurídico de la investigación biomédica en terapia celular y medicina regenerativa desde una perspectiva bioética, en García San José D. (Coord.) *Marco Jurídico Europeo relativo a la Investigación Biomédica en Transferencia Nuclear y Reprogramación Celular*. Civitas, Cizur Menor, 2012, 67-92.

¹³ Véase el sitio web de la Subdirección General de Medicina Regenerativa y Terapia Celular del Instituto de Salud Carlos III: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-ejecucion/fd-programas-investigacion/investigacion-terapia-celular-medicina-regenerativa.shtml> (última visita: 16 de enero de 2014).