



Josep Carreras
LEUKAEMIA
Research Institute

María Berdasco

Group Leader
“*Epigenetic Therapies*”
EPITARGET
Barcelona, Spain

Follow us on Twitter
[@maria_berdasco](#)
[@CarrerasIJC](#)

Cambios en la legislación española de investigación motivados por los avances en genética



**IX JORNADAS DE ASPECTOS ÉTICOS
DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA**

Nuevas reflexiones sobre la investigación relacionada con la salud en seres humanos

22/23
NOVIEMBRE
2022
MADRID



LEGISLACIÓN CONSOLIDADA

Ley 17/2022, de 5 de septiembre, por la que se modifica la Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación.

Jefatura del Estado
«BOE» núm. 214, de 06 de septiembre de 2022
Referencia: BOE-A-2022-14581

Disposición final primera. Modificación de la Ley 14/2007, de 3 julio, de Investigación Biomédica

Disposición final primera. Modificación de la Ley 14/2007, de 3 julio, de Investigación Biomédica.

Se modifica la Ley 14/2007, de 3 julio, de Investigación Biomédica en los siguientes términos:

Uno. Se añade un nuevo apartado 3 al artículo 35, con la siguiente redacción:

«3. No obstante lo dispuesto en los apartados anteriores, no precisarán informe previo de la Comisión los proyectos de investigación con células humanas pluripotentes obtenidas mediante reprogramación celular cuando se trate de:

a) Su generación mediante la utilización de células somáticas no embrionarias procedentes de donantes sanos o enfermos y su caracterización incluyendo la formación de teratomas.

b) Su generación a partir de células registradas, de origen humano, no embrionarias, procedentes de biobanco o de origen comercial.

c) Su utilización o la de sus derivados, procedentes de biobancos o de investigadores/as en otros países para la investigación *in vitro*, salvo las que tengan por objeto fines reproductivos, producción de gametos y formación de quimeras primarias interespecies.

La autorización de estos proyectos corresponderá al Comité de Ética de la Investigación correspondiente, que podrá elevar consulta a la Comisión de Garantías para la Donación y la Utilización de Células y Tejidos Humanos de estimarlo necesario.»

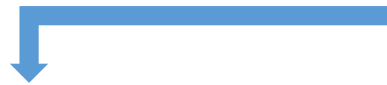


Artículo 35

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

TÍTULO IV

Sobre la obtención y uso de **células y tejidos de origen embrionario** humano y de **otras células semejantes**



Uso de ovocitos y preembriones sobrantes procedentes de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, o de sus estructuras biológicas

Uso de embriones y fetos humanos, de sus células, tejidos u órganos



¿a qué se refiere con otras células semejantes?



Células madre inducidas pluripotentes (iPS, del inglés *Induced Pluripotent Stem Cells*)

Embriones sobrantes de tratamientos de fertilidad

Artículo 11 de la Ley 14/2006

*“Los preembriones sobrantes de la aplicación de técnicas de fecundación in vitro que no sean transferidos a la mujer en un ciclo reproductivo, **podrán ser crioconservados en los bancos autorizados para ello**”.*



CI

Artículo 34. Garantías y requisitos para la investigación.

1. La investigación o experimentación con ovocitos y preembriones sobrantes procedentes de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, o de sus estructuras biológicas, con fines relacionados con la obtención, desarrollo y utilización de líneas celulares troncales embrionarias o con otros **fines no vinculados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida**, deberán realizarse de acuerdo con las condiciones establecidas en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, y cumplir los siguientes requisitos:

- a) Que la investigación respete los principios éticos y el régimen jurídico aplicable, en especial lo dispuesto en esta Ley y en su normativa de desarrollo, y responda a los principios de pertinencia, factibilidad e idoneidad, en particular del investigador principal, del equipo de investigación y de las instalaciones del centro en el que se realizará la investigación.
- b) Que se fundamente en un proyecto de investigación **AUTORIZADO POR la autoridad estatal o autonómica competente, previo INFORME FAVORABLE de la Comisión de Garantías para la Donación y la Utilización de Células y Tejidos Humanos**, en el supuesto de proyectos en las materias previstas en el artículo 35.



Los proyectos de investigación asociados con desarrollo, mejora y aplicación de las TRA son evaluados por la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA)

La diferencia entre CNRHA y Comisión de Garantías radica en el fin del proyecto y no en los materiales biológicos empleados

Proceso de autorización de proyectos de investigación contenidos en el artículo 35 LIB14/2007 (ANTES)

INVESTIGADOR
PRINCIPAL



AUTORIDAD AUTONOMICA
COMPETENTE
CCAA



Alta en el Registro Nacional del Proyectos

Tramitación dos
evaluaciones externas

EVALUACIÓN POR LA
COMISIÓN DE GARANTIAS

- DICTAMEN FAVORABLE
- DICTAMEN DESFAVORABLE

Dictamen favorable: puede **AUTORIZAR**
Dictamen desfavorable: **NO** puede **AUTORIZAR**

- Se trata de un proceso generalmente largo (aunque variable entre CCAA)
- La Comisión de Garantías se reúne trimestralmente
- Proyectos con documentación incompleta conllevan retrasos considerables en el inicio del proyecto
- La obtención previa de un informe favorable emitido por algún Comité *ad hoc* autonómico ayuda a adecuar la documentación requerida
- No todas las CCAA disponen de CEI especializados en materias de Medicina Regenerativa



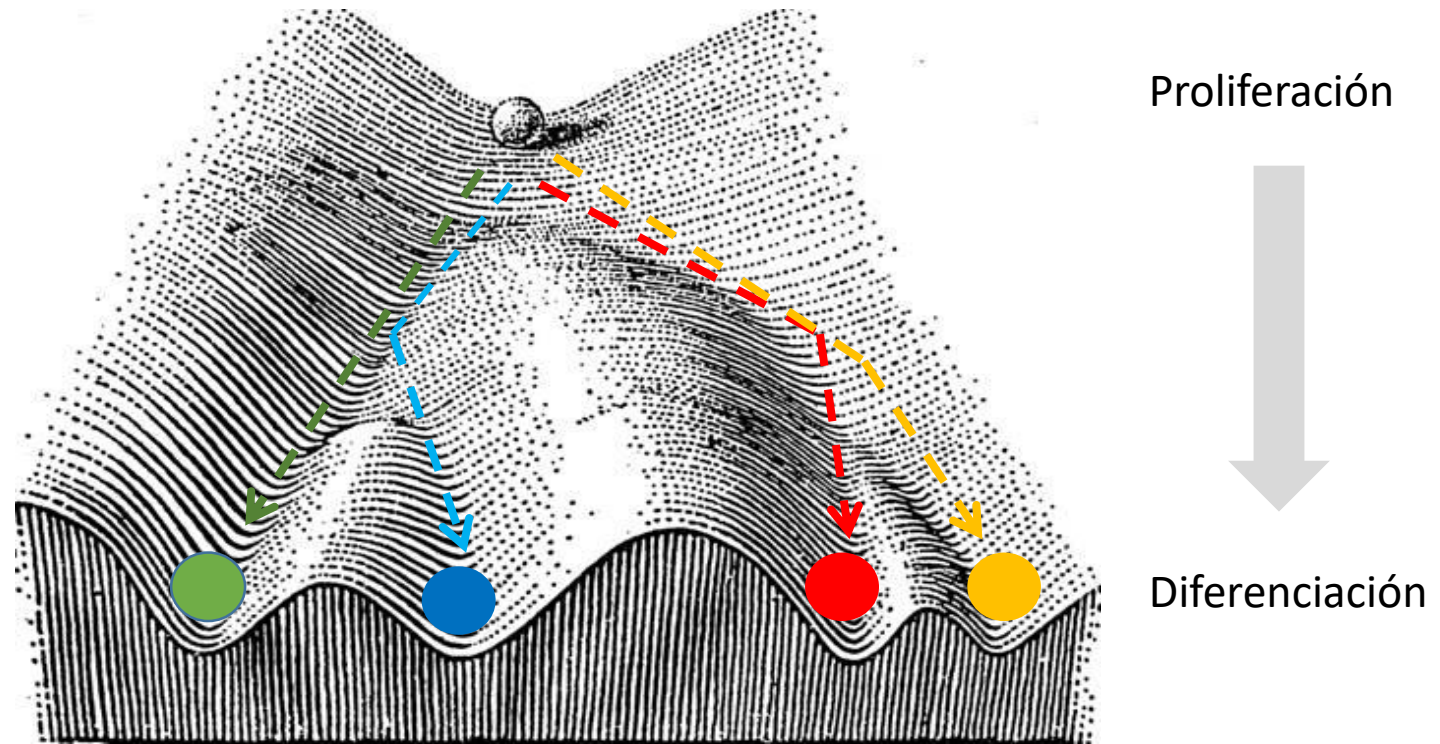
La autoridad sanitaria autonómica competente es la que autoriza.

La Comisión de Garantías es un órgano consultivo que emite informes perceptivos

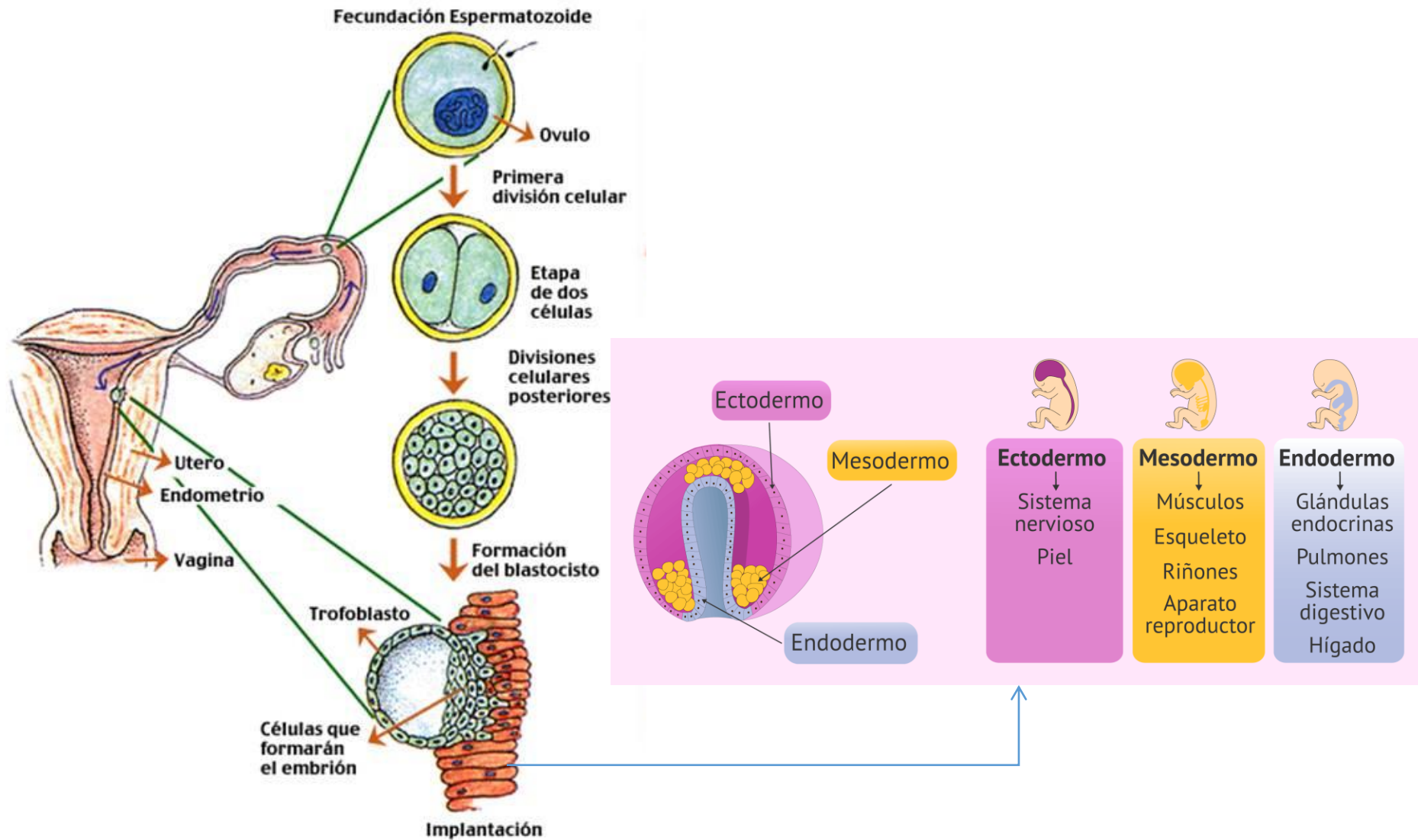
Artículo 35. Informe de la Comisión de Garantías para la Donación y la Utilización de Células y Tejidos Humanos.

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.
2. La autoridad que concedió la autorización a los proyectos de investigación mencionados en el apartado anterior, anualmente deberá dar traslado de sus resultados a la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

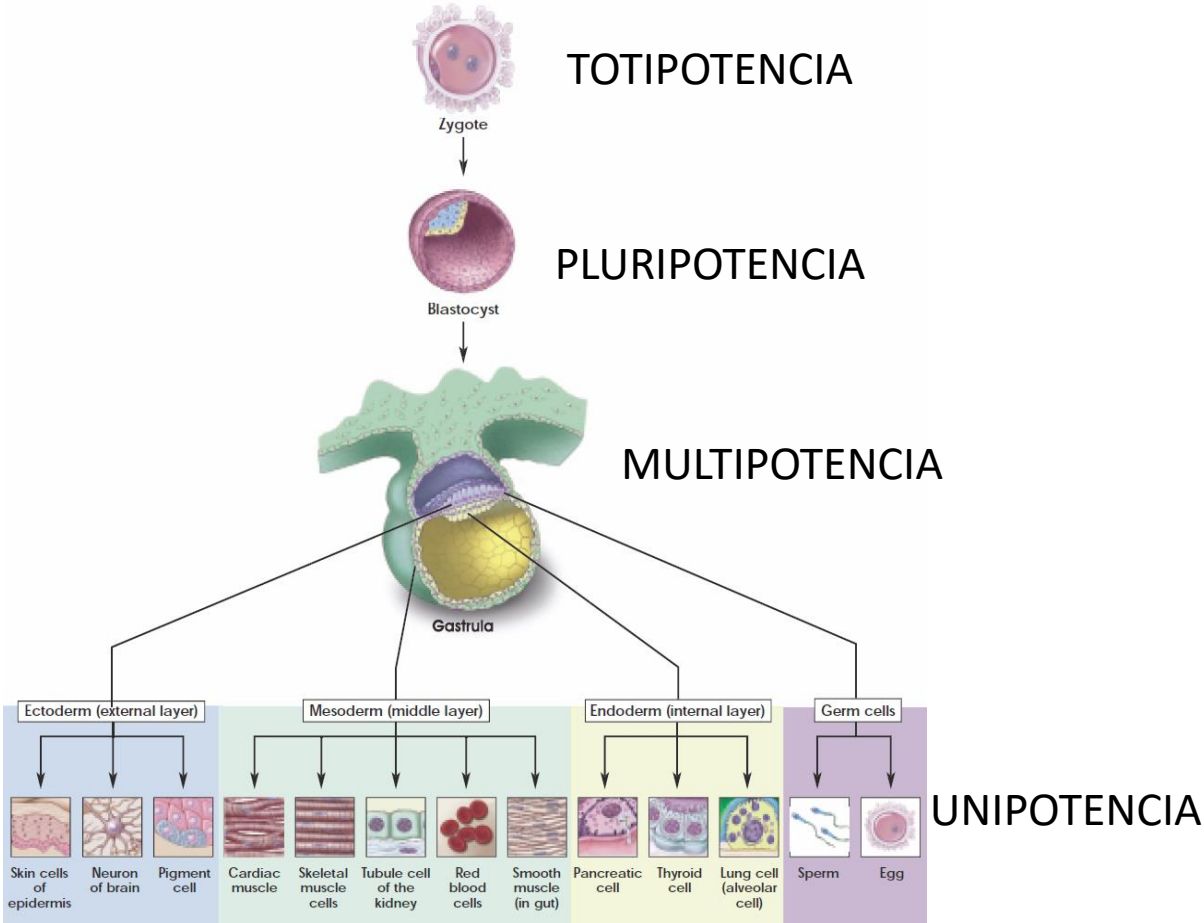
Modelo de Waddington y diferenciación celular



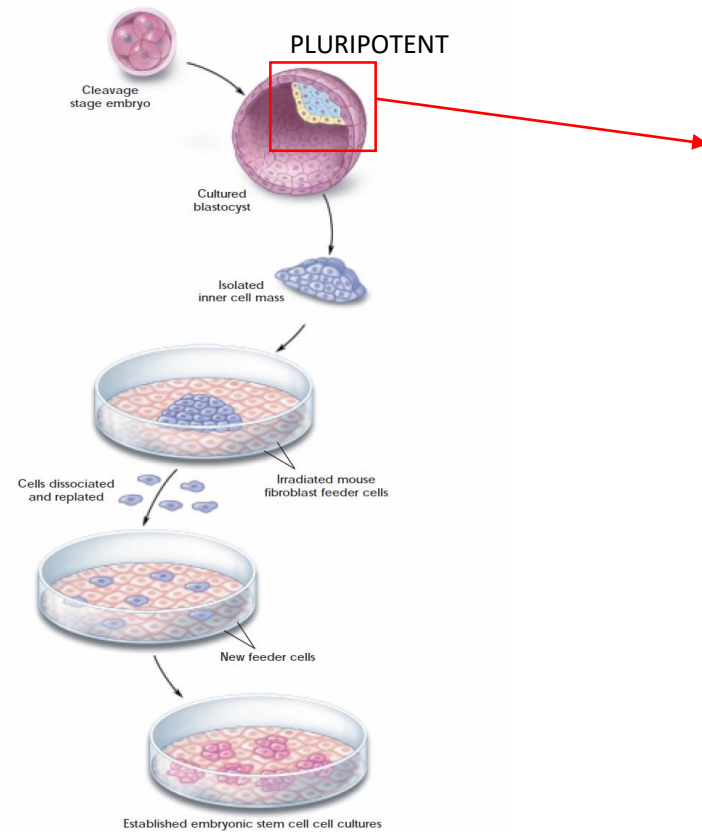
Embriogénesis humana



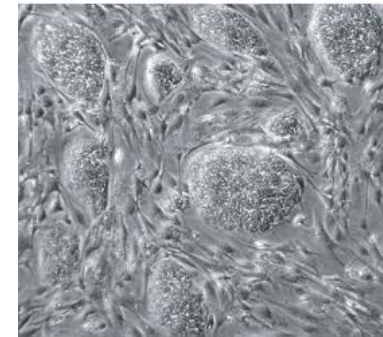
Toti-, pluri-, multi- o uni-potencia celular



Pluripotencia: Células madre embrionarias

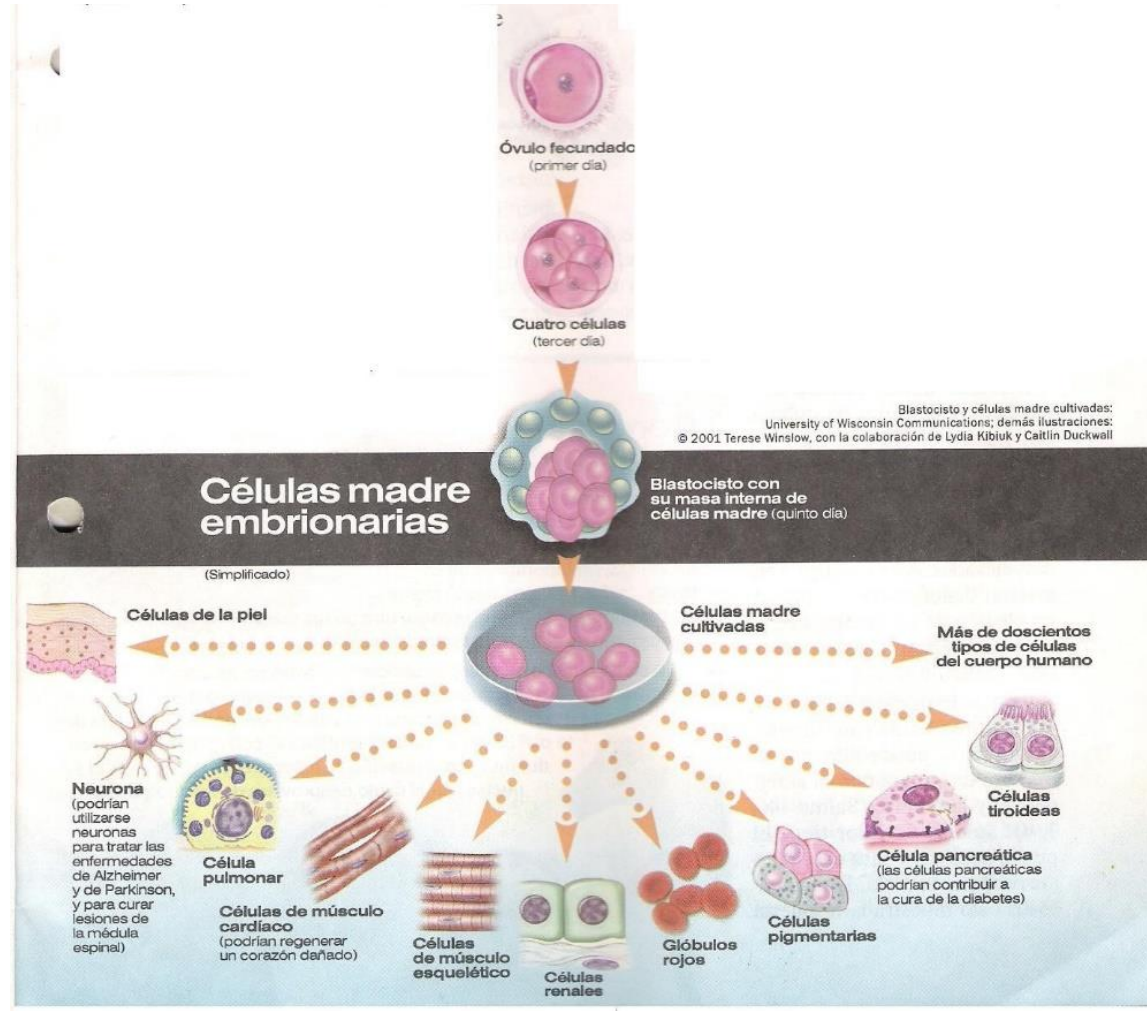


Cultivos blastocistos

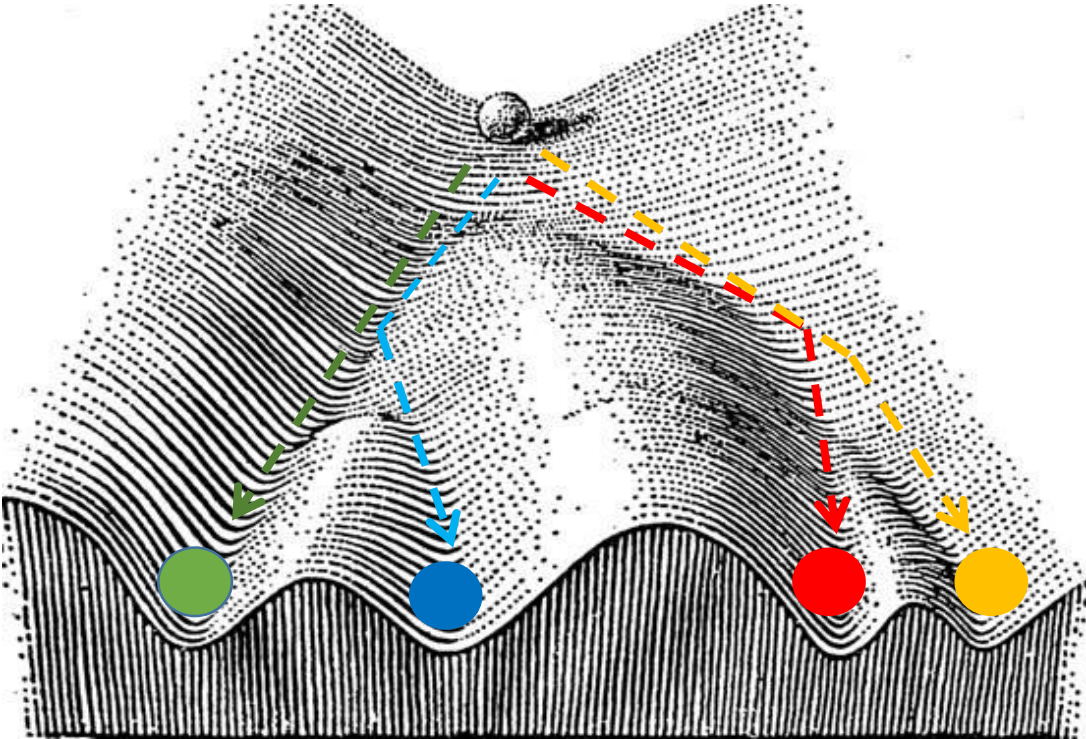


Células madre embrionarias
1998, primer cultivo hESCs establecido

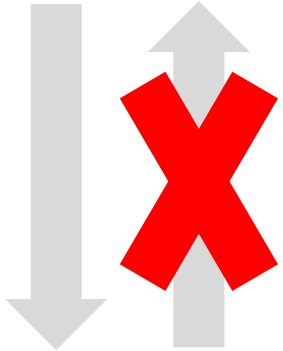
Diferenciación celular a partir de Células madre embrionarias



Unipotencia: células somáticas

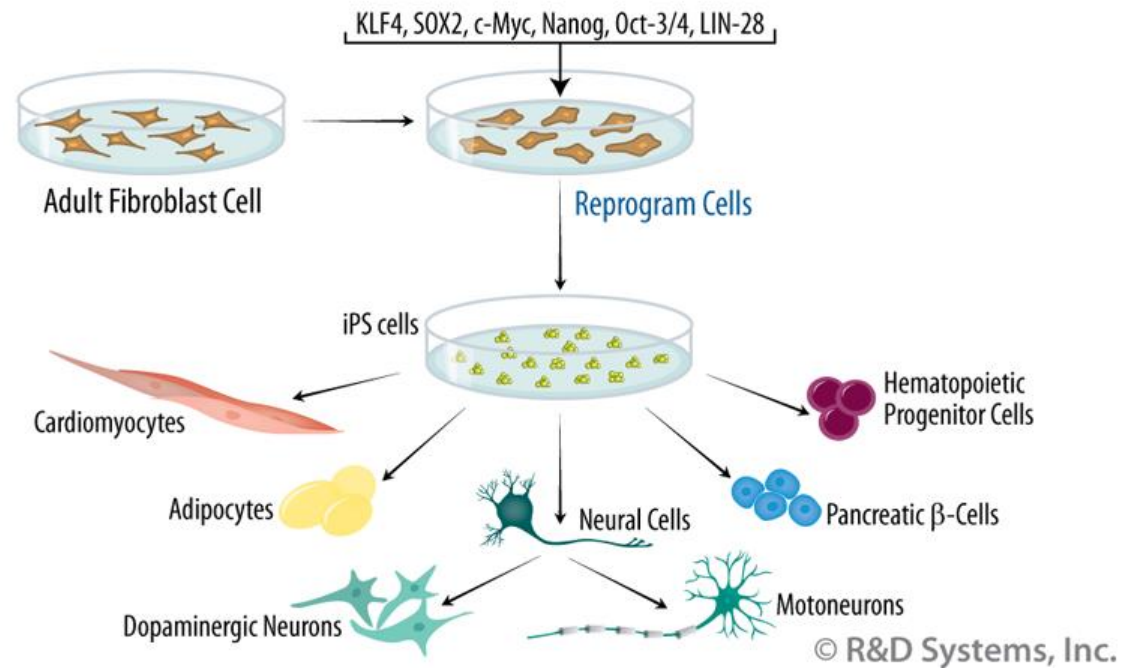
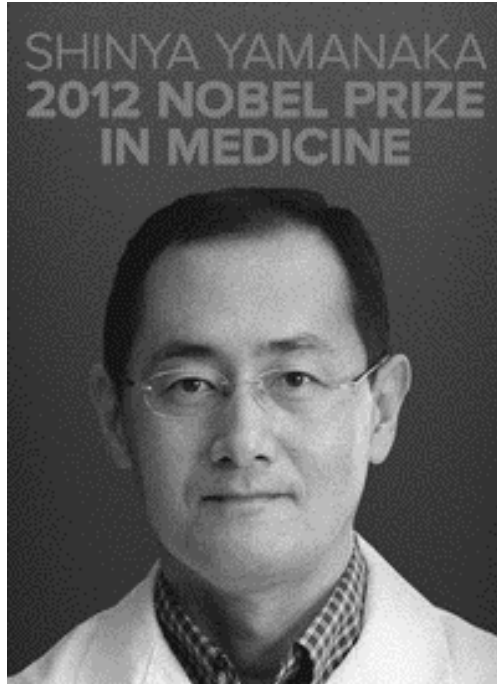


Proliferación



Diferenciación

Reprogramación celular: células madre inducidas pluripotentes (iPSCs)



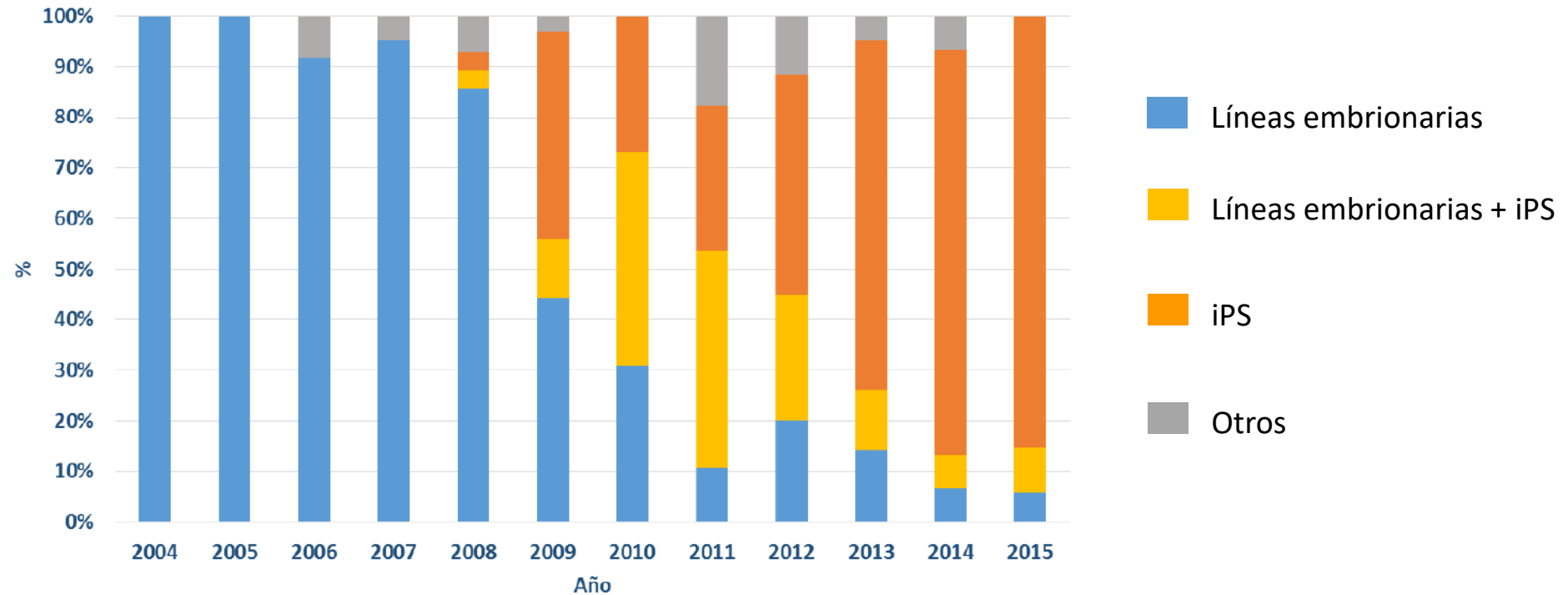
2007, primer cultivo hIPSCs establecido

Reprogramación celular: células madre inducidas pluripotentes (iPS)



La posibilidad de generar células iPS de pacientes concretos había abierto la puerta a la medicina personalizada regenerativa por un **camino éticamente correcto**

Número de proyectos de investigación que impliquen ESCs y/o iPS en España



Fuente: Informe Comisión de Garantías 2012-2015

Está usted en: Qué hacemos > Servicios > Biobancos > Banco Nacional de Líneas Celulares > Líneas iPS

[Solicitud de depósito](#)

[Solicitud de líneas](#)

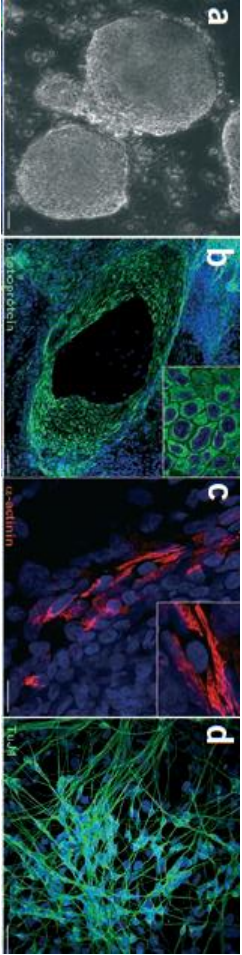
[Líneas embrionarias](#)

[Líneas iPS](#)

Líneas iPS

| | |
|---------------------------------------|----------------------|
| Nombre de la línea | Tipo celular |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Método de reprogramación | Tipo |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Enfermedad | Mutación |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Origen | |
| <input type="text"/> | |
| <input type="button" value="Buscar"/> | |

| Nombre de la línea | Origen | Tipo celular | Método de reprogramación | Tipo | Enfermedad | Mutación | Características | Anexo |
|--------------------|---|--------------|--------------------------|------|------------|----------|-----------------|-------|
| AND-4 | Banco Andaluz de Células Madre | | | | | | PDF | Anexo |
| iPS-SCU-CD34+ #1 | Banco Andaluz de Células Madre | | | | | | PDF | Anexo |
| iPS-SCU-CD34+ #2 | Banco Andaluz de Células Madre | | | | | | PDF | Anexo |
| MSUH-001 | Banco Andaluz de Células Madre y I Universidad de Michigan, USA | | | | | | PDF | Anexo |
| MMAB35-FIPS4F4 | Centro de Biología Molecular Severo Ochoa-UAM | | | | | | PDF | Anexo |
| MMAB44-FIPS4F11 | Centro de Biología Molecular Severo Ochoa-UAM | | | | | | PDF | Anexo |
| PCCA23-FIPS4F6 | Centro de Biología Molecular Severo Ochoa-UAM | | | | | | PDF | Anexo |
| PCCB10-FIPS4F-1 | Centro de Biología Molecular Severo Ochoa-UAM | | | | | | PDF | Anexo |
| G15.AO | Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) | | | | | | PDF | Anexo |
| G15_D | Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) | | | | | | PDF | Anexo |
| PH1-hFib4F-3.23 | Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) | | | | | | PDF | Anexo |
| PH1-hPBMC4F-2.4 | Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) | | | | | | PDF | Anexo |

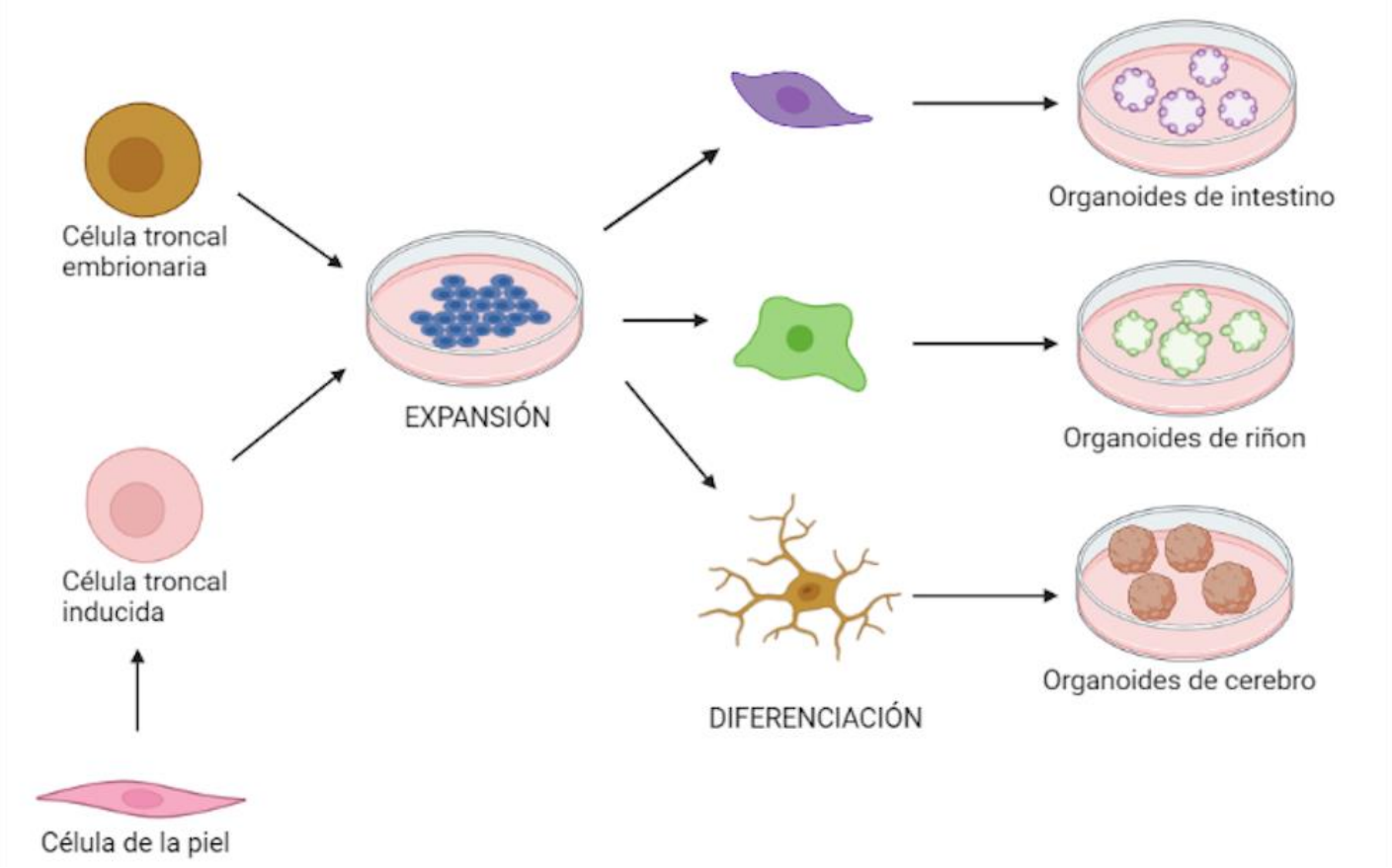


Aplicaciones de la investigación con células iPS:

- ✓ Ensayo de fármacos
- ✓ Investigaciones básicas (ej, conocimiento de las bases del desarrollo y su alteración en patologías)
- ✓ Medicina Regenerativa
- ✓ Órganos bioartificiales

Algunos ejemplos ...

Generación de organoides (3D)

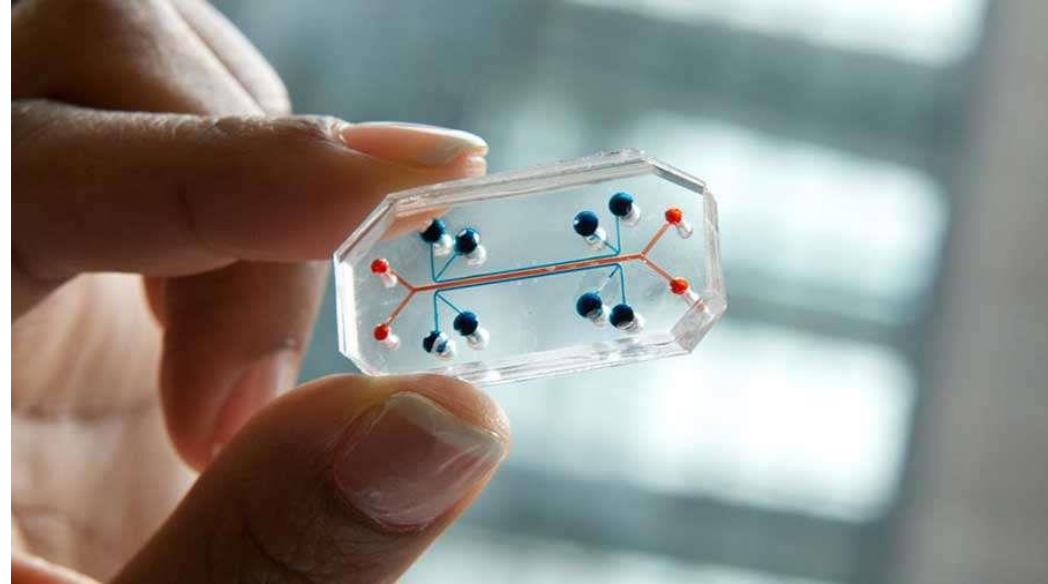


Aplicaciones:

- Estudios de desarrollo de órganos
- Modelos de enfermedades humanas
- Probar fármacos
- Medicina Regenerativa



ORGANOIDES CEREBRALES



ORGAN-ON-CHIP

Limitaciones metodológicas: comunicación entre órganos y sistemas (vascularización, ECM, sistema inmune), madurez limitada, ausencia de estímulos externos.

Limitaciones legislativas y éticas

Luz verde al primer ensayo europeo con células madre embrionarias

Septiembre 2011

Un hospital británico evaluará si la terapia es segura contra un tipo de ceguera

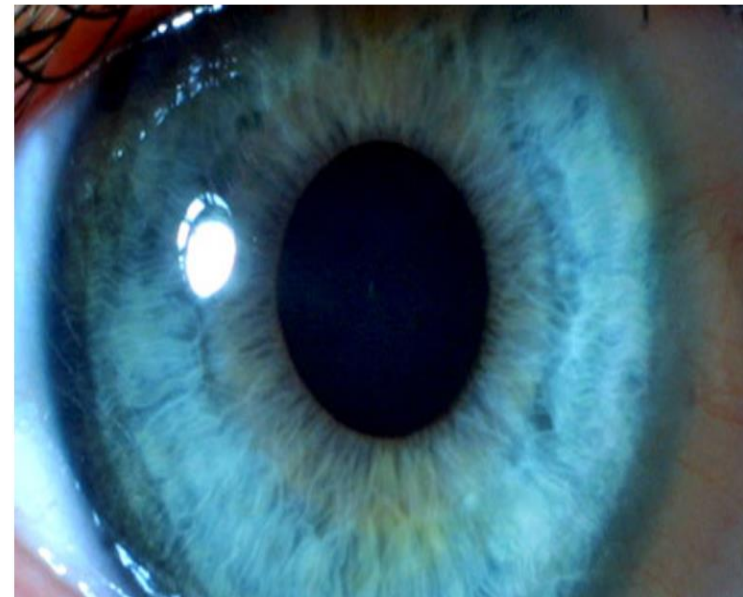
First trial of embryonic stem cell treatment in Europe gets green light

JAIME PRATS

Valencia - 26 SEPT 2011 - 07:00 CEST

- Los pacientes de distrofia macular de Stargardt tienen las células del epitelio pigmentario retiniano lesionadas, lo que les produce la pérdida de la visión central.
- Se manipulan células madre hasta convertirlas en este tipo de células de la retina. Una vez obtenido el cultivo, se inyectan entre 50.000 y 200.000 células nuevas y sanas en la parte posterior del ojo,

Patients in Britain with an eye disease that leads to blindness will take part in Europe's first human embryonic stem cell trial



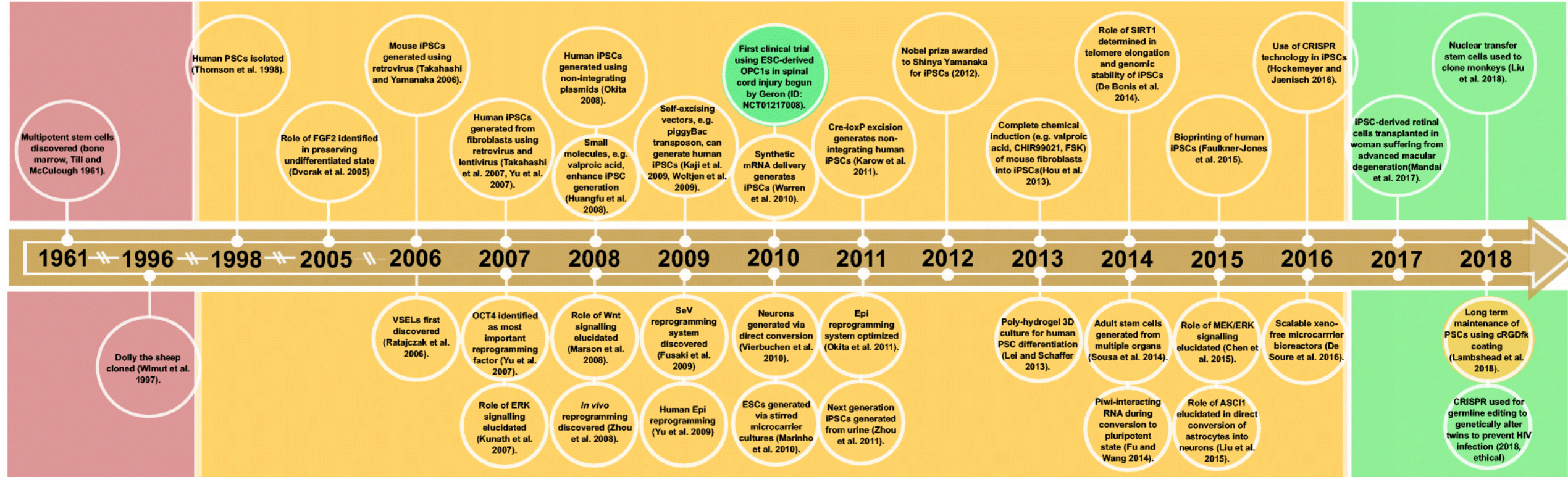
Retinal cells derived from embryonic stem cells will be injected behind patients' retinas. Photograph: Roger

Hitos en la investigación con células madre (incluyendo iPS)

Fundamental Research

Pre-Clinical

Clinical Trial



LIB 14/2007

Liu et al. Stem Cell Reviews and Reports volume 16, pages3–32 (2020)

ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2021 update

Box 2. Categories of research

A brief summary of the categories of research from the 2021 ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation. For more detailed guidance, please see <https://www.isscr.org/guidelines>.

Category 1A—Exempt from review by a specialized oversight process

- Most *in vitro* pluripotent stem cell research
- Most *in vitro* organoid research
- Transfer of human stem cells into postnatal animal hosts

Category 1B—Reportable but not typically reviewed by a specialized oversight process

- Non-integrated stem cell-based embryo models
- *In vitro* culture of chimeric embryos (human cells into non-human embryos)
- *In vitro* gametogenesis without fertilization or generation of embryos

Category 2—Reviewed by a specialized oversight process

- Procurement of embryos, or gametes for the creation of embryos, for *in vitro* research
- Derivation of cell lines from human embryos
- Genetic alteration of embryos or gametes
- *In vitro* culture of human embryos for research until the formation of the primitive streak or 14 days from fertilization, whichever comes first
- Human cells transplanted into nonhuman embryos that are gestated in a non-human uterus
- Integrated stem cell-based embryo models
- Transferring human embryos following MRTs into a human uterus

Category 3A—Not allowed: Currently unsafe

- Heritable genome editing for reproductive purposes
- Transferring mtDNA-modified (not including MRTs) embryos into a uterus
- Using gametes differentiated from human stem cells for reproduction

Category 3B—Not allowed: Lacks compelling scientific rationale and/or is ethically concerning

- Gestating human stem cell-based embryo models
- Human reproductive cloning
- Breeding human-animal chimeras where there may be human germ cells.
- Transferring human-animal chimeric embryo(s) to a human or non-human primate uterus
- Transferring human embryo(s), irrespective of origins, to an animal uterus

1A This includes the routine culture of pluripotent stem cell lines, the reprogramming of human somatic cells, and research on stem cell culture systems that model specific stages of development or specific anatomic structures including organoids.

1B This includes *in vitro* chimeric embryo research and *in vitro* gametogenesis where there is no intent to generate a human embryo

Cambios introducidos en la Disposición final primera Ley 17/2022.

Se modifica la Ley 14/2007, de 3 julio, de Investigación Biomédica en los siguientes términos:

Uno. Se añade un nuevo apartado 3 al artículo 35, con la siguiente redacción:

«3. No obstante lo dispuesto en los apartados anteriores, no precisarán informe previo de la Comisión los proyectos de investigación con células humanas pluripotentes obtenidas mediante reprogramación celular cuando se trate de:

a) Su generación mediante la utilización de células somáticas no embrionarias procedentes de donantes sanos o enfermos y su caracterización incluyendo la formación de teratomas.

b) Su generación a partir de células registradas, de origen humano, no embrionarias, procedentes de biobanco o de origen comercial.

c) Su utilización o la de sus derivados, procedentes de biobancos o de investigadores/as en otros países para la investigación *in vitro*, salvo las que tengan por objeto fines reproductivos, producción de gametos y formación de quimeras primarias interespecies.

La autorización de estos proyectos corresponderá al Comité de Ética de la Investigación correspondiente, que podrá elevar consulta a la Comisión de Garantías para la Donación y la Utilización de Células y Tejidos Humanos de estimarlo necesario.»



Se limita la evaluación por parte de la Comisión de Garantías de determinados proyectos que implique iPS dependiendo de su uso, pero no se excluyen todos los proyectos con iPS.

QUIMERA

del griego *Χίμαιρα Khimaira* que significa “animal fabuloso”

Se trata de un monstruo que expulsaba llamas por su boca, su cabeza era la de un **león**, torso de **cabra** y cola de **dragón**.



CIENCIA >

Científicos españoles crean quimeras de humano y mono en China

El equipo de Juan Carlos Izpisúa inyecta en embriones de los animales células madre de personas con el fin de avanzar en la generación de órganos para trasplantes



MANUEL ANSEDE

31 JUL 2019 - 17:59 CEST

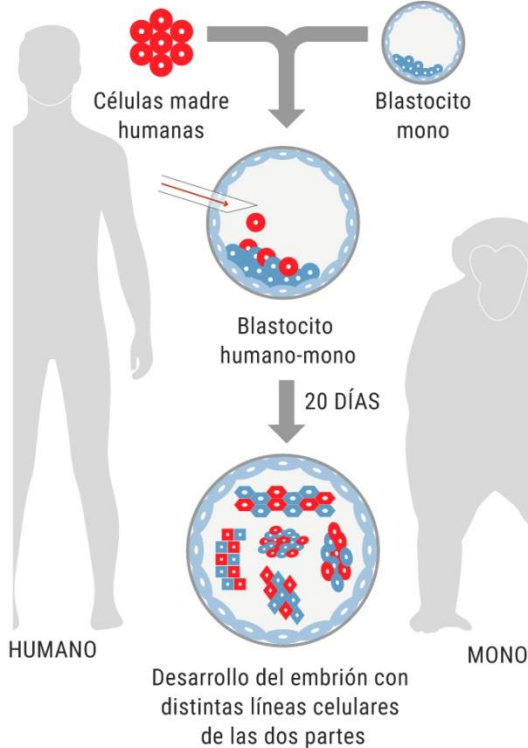


Un embrión de ratón con células de rata en su corazón. En video, científicos españoles lideran una investigación para crear embriones de monos con células humanas. INSTITUTO SALK | ATLAS

El equipo del investigador Juan Carlos Izpisúa ha logrado crear por primera vez quimeras de humano y mono en un laboratorio de China, un importante paso hacia su objetivo

IN ENGLISH
Spanish scientists create human-

LA PRIMERA QUIMERA DEL HUMANO-MONO

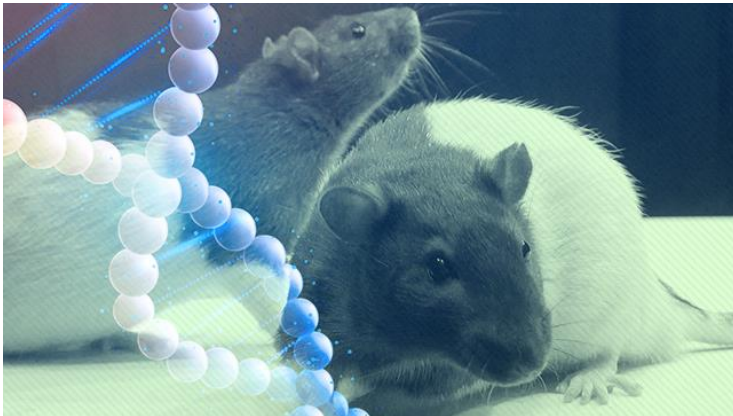


FUENTE: CellPress
J. AGUIRRE | EL MUNDO GRÁFICOS

Creación de quimeras humanos-animales

USOS POTENCIALES

- ✓ Presente: modelos para entender desarrollo de órganos y sus enfermedades asociadas.
- ✓ Futuro: formación de órganos



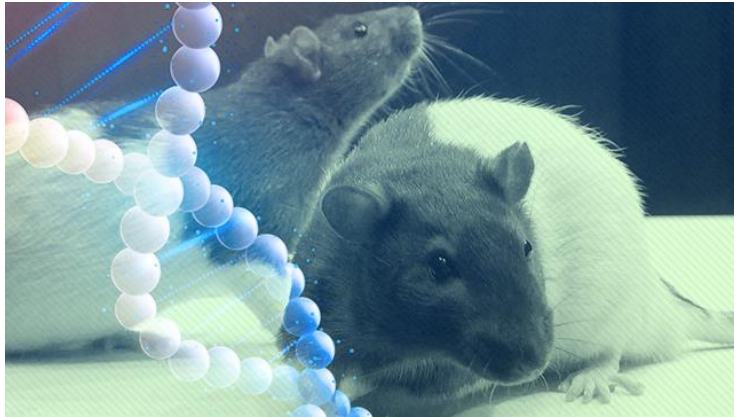
ASPECTOS ETICOS Y LEGALES

Dudas de **control técnico** de la implementación de las células humanas.

“¿Qué pasa si las células madre escapan y forman neuronas humanas en el cerebro del animal? ¿Tendrá conciencia? ¿Y qué pasa si estas células pluripotentes se diferencian en espermatozoides?”

- Legislación Española /EU: **destrucción de las quimeras al día 14 de gestación**, tiempo insuficiente para que se desarrolle el sistema nervioso humano.
- Legislación Japonesa: permite gestación completa (desde 2019). → **turismo científico a la carta???**

Limites éticos y legales asociados con la generación de quimeras



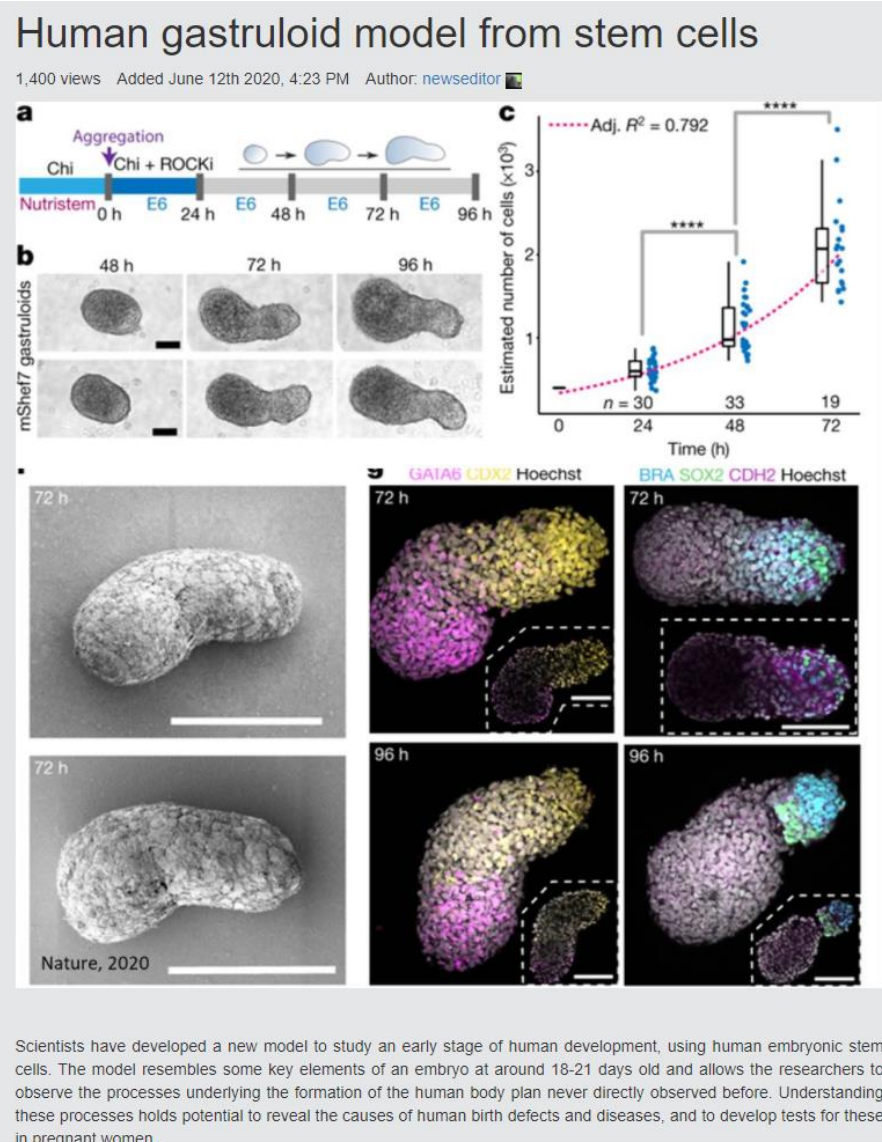
Reabre debate acerca del **ANTROPOCENTRISMO**

“ser humano como centro de todas las cosas y el fin absoluto de la creación.”

Reabre debate acerca del **ESTATUS ONTOLOGICO** de la quimera -> Redefinición de especie??

-> **consecuencias legales y morales**

Intentando salvar la barrera de los 14 días: una solución??



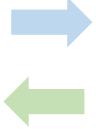
Gastruloides es el nombre que le han dado a las estructuras tridimensionales, generadas a partir de células madre de embriones humanos.

El modelo representa elementos esenciales de un embrión de 18 a 21 días, y permite examinar algunos procesos de formación del cuerpo humano nunca antes observados.

El conocimiento de estos procedimientos tiene el potencial de revelar las causas de los defectos de nacimiento y las enfermedades humanas

Proceso de autorización de proyectos de investigación contenidos en el artículo 35 LIB14/2007 (PRESENTE)

INVESTIGADOR
PRINCIPAL



AUTORIDAD AUTONOMICA
COMPETENTE
CCAA

Dictamen favorable: puede AUTORIZAR
Dictamen desfavorable: NO puede AUTORIZAR



COMITÉ DE ETICA DE
INVESTIGACION
CORRESPONDIENTE
(supuestos Art 35.3)



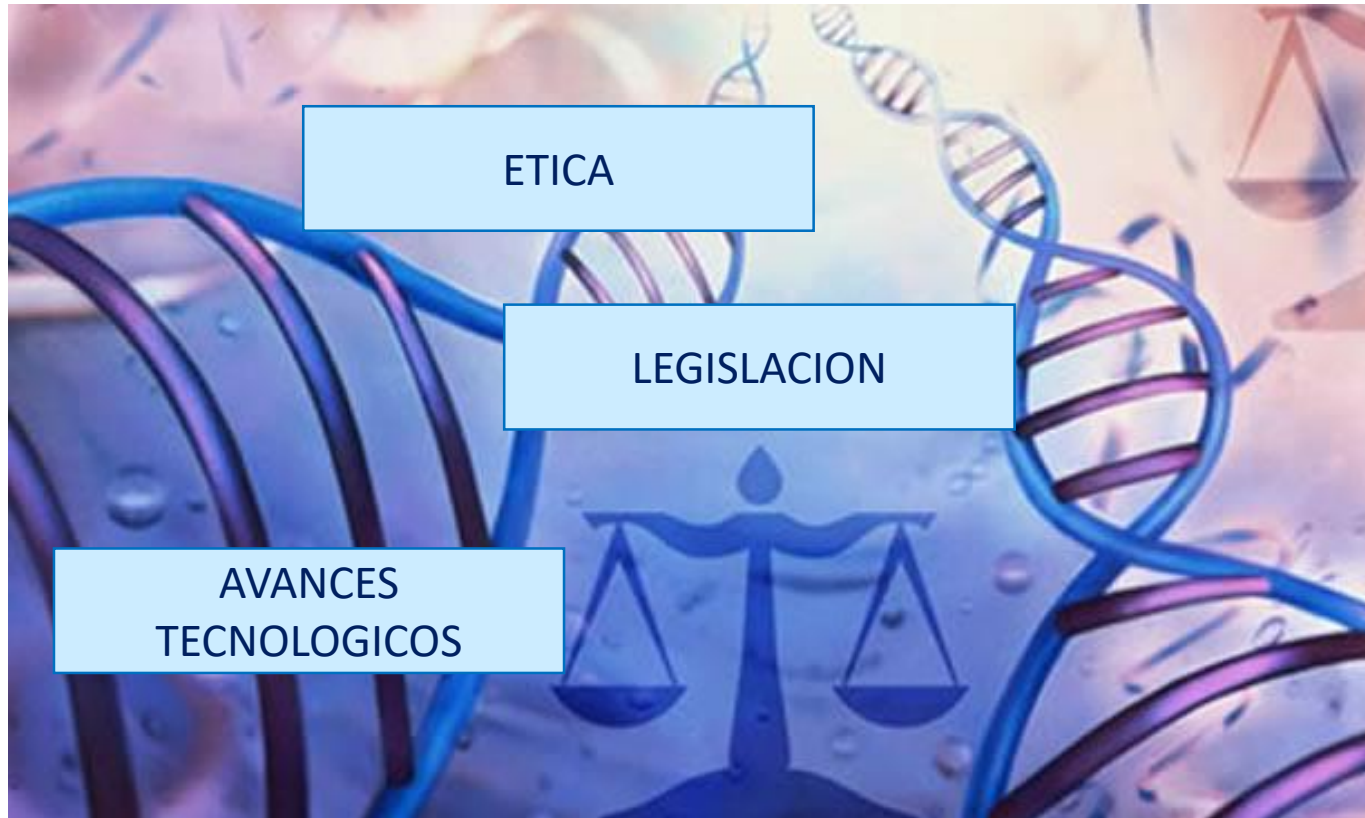
Instituto de Salud Carlos III

EVALUACIÓN POR LA
COMISIÓN DE GARANTIAS



- La Dirección de la Comisión de Garantías ha informado a las autoridades sanitarias competentes autonómicas.
- Adecuación a la situación particular según la autoridad sanitaria competente en cada CCAA
- Según el nuevo redactado de Ley 17/2022, el CEI correspondiente puede elevar la consulta a la Comisión de Garantías
- Debe recordarse que el Artículo 34 punto 2 (LIB14/2207) establece como requisito de autorización del proyecto “El compromiso de la cesión con carácter gratuito de las líneas celulares que puedan obtenerse en el desarrollo de la investigación, para su utilización por otros investigadores”. Depósito en el Banco Nacional de Líneas Celulares (BNLC) del ISCIII.
- Registro Nacional de Proyectos

Gracias por vuestra atención!



mberdasco@carrerasresearch.org



[@maria_berdasco](https://twitter.com/maria_berdasco)