



CIUDADANÍA Y VALORES
FUNDACIÓN

Aspectos biomédicos: estado actual de la investigación

Nicolás Jouve de la Barreda
Catedrático de Genética, UAH

Madrid, 8 de mayo de 2008

Aspectos biomédicos: estado actual de la investigación

Nicolás Jouve de la Barreda
Catedrático de Genética, UAH

Dada la reciente aprobación de la Ley de Investigación Biomédica (Ley 14/2007, de 3 de julio, BOE 7 de julio de 2007), debemos considerar esta normativa como el exponente actual de la situación en España en materia jurídica.

Se trata de una ley ambiciosa que trata de regular muchos de los problemas actuales relacionados con la investigación biomédica en España. El texto contiene 90 artículos, 7 títulos y 15 capítulos

La Ley se justifica en base a una demanda de los avances científicos en el ámbito de la investigación en biomedicina. Se propone una mejora de la calidad de vida de los ciudadanos en el abordaje de métodos de curación de enfermedades hasta ahora inabordables y trata de regular el almacenaje y utilización de muestras biológicas. Se hace énfasis en las investigaciones que utilizan métodos invasivos y se destacan las investigaciones con células embrionarias humanas a las que se considera «imprescindibles» para el futuro de la terapia celular.

Entre las innovaciones que introduce la ley figura la autorización y regulación de las técnicas de transferencia nuclear, la creación del Comité de Bioética de España, el establecimiento de las bases para la carrera profesional investigadora y la regulación de las pruebas genéticas y de los biobancos (establecimientos públicos o privados, sin ánimo de lucro, que acogen muestras biológicas con fines diagnósticos o de investigación biomédica).

La ley establece unos principios rectores que deben guiar la investigación biomédica:

- a) la protección de la salud,
- b) la dignidad e identidad del ser humano;
- c) el consentimiento informado de los pacientes y el derecho a la información;
- d) la protección de datos personales y el deber de confidencialidad;
- e) la no discriminación de los pacientes en el acceso a tratamientos experimentales;
- f) la promoción de la calidad de la investigación biomédica y de la libertad de investigación y producción científica;
- g) la gratuidad en la donación y cesión de muestras;
- h) la coordinación de iniciativas y esfuerzos entre el sector público y el sector privado.

Aspectos positivos de la Ley

Se pueden destacar los siguientes:

- a) Da cobertura jurídica y establece las condiciones reguladoras de la investigación biomédica. Es una ley muy conveniente y necesaria para establecer el marco de derechos de los investigadores en materias de aplicaciones médicas. Sobre todo desde un punto de vista ético y de la buena práctica médica de acuerdo con el compromiso adquirido en las sucesivas reuniones de la Asociación Médica Mundial (AMM), desde la Declaración de la reunión de Helsinki de junio de 1964¹, a la que se han ido incorporando con posterioridad sucesivas enmiendas. En dicha reunión se asumió que el progreso médico está basado en la experimentación y, al menos parcialmente, en la investigación realizada con personas. Está implícito en esto, que el bienestar del sujeto debe prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- b) Promueve la protección de los ciudadanos en relación con el derecho a la información, protección de datos de carácter personal provenientes de las investigaciones en los que participan y la confidencialidad de los mismos. Esta normativa da respuesta al artículo 3º de la Declaración de

¹ World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964

Helsinki, que vincula al médico con la fórmula «*velar solícitamente y ante todo por la salud de su paciente*», y con el artículo 8º que insiste en que «*el propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad*». Con esta Ley se trata de garantizar la protección de la salud, el consentimiento informado y el derecho a la información. Se reafirma el hecho de que los sujetos de un ensayo clínico (personas sanas o enfermas que participan en el mismo), otorgan libremente su consentimiento informado conocedores del riesgo que asumen en razón beneficio esperado para si mismo y la colectividad.

- c) Como declaración de intenciones es positivo señalar que “*Exclusivamente podrán autorizarse las intervenciones sobre el embrión o el feto vivos en el útero cuando tengan un propósito diagnóstico o terapéutico en su propio interés*” (Art. 30)
- d) También es positivo declarar que “*se prohíbe la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación*” (Art. 33.1)
- e) Es oportuna la regulación de la conservación y utilización de las muestras biológicas con fines de investigación en Biomedicina. Tiene sentido afirmar que “*La Comisión Técnica del Banco Nacional de Líneas Celulares... velará porque el acceso a las líneas celulares para la ejecución de proyectos de investigación, se realice dentro de los principios científicos, éticos y jurídicos vigentes y deberá contar con la información actualizada sobre el registro de embriones y líneas celulares disponibles en los centros de fecundación in vitro y en los bancos de líneas celulares*” (Art. 42.3)
- f) En los Art. 53 y 54 se establecen las condiciones por las que se registrará el llamado «diagnóstico genético preimplantatorio», obtenidos por las técnicas de fecundación *in vitro*, así como los análisis genéticos en embriones ó fetos. Resulta positivo que se señale la confidencialidad. También que se señale que «*Los cribados genéticos estarán dirigidos a detectar una enfermedad ó riesgo grave para la salud en el individuo participante o en su descendencia, con la finalidad de tratar precozmente la enfermedad u ofrecer el acceso a medidas preventivas*».
- g) Del mismo modo es positiva la regulación de una normativa sobre el «*consejo genético*» en la que se fijan las exigencias de cualificación del personal que lo realice, así como la acreditación de los centros en que se lleven a cabo los análisis (Art. 55 y 56).

Aspectos contradictorios ó discutibles

- a) Señalar que el bienestar del ser humano que participe en una investigación biomédica prevalecerá por encima de los intereses de la ciencia se contradice con el hecho de aceptar «*la investigación con preembriones humanos para la derivación de líneas celulares*» (Art.35.1.a) e incluso estimular métodos (transferencia nuclear) para obtener embriones que después se puedan utilizar con fines de investigación.
- b) Se señala que «*se prohíbe la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación*» (Art. 33.1), pero se define el preembrión como «*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*», y el embrión como «*la fase del desarrollo embrionario que abarca desde el momento en el que el ovocito fecundado se encuentra en el útero de una mujer hasta que se produce el inicio de la organogénesis, y que finaliza a los 56 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener*» (Art.3 j y s).

Estas definiciones no tienen sentido desde el punto de vista biológico. Se da la espalda a una verdad que se reconoce, el preembrión es un embrión, con lo cual queda desprotegido y puede ser objeto de utilización con fines de investigación. En Biología no hay tal distinción. De este modo Abercrombie y col.², definen al embrión en su «*Diccionario de Biología*» como «*el animal en proceso de desarrollo a partir del huevo fecundado*». Otra definición es la de Solomon. Rigomar Rieger y col. en su «*Glosario de Genética y Citogenética*»³, que definen a los embriones de los animales como «*los organismos jóvenes a partir de la fertilización del ovocito*». De acuerdo con esto, el embrión humano se constituye tras la fecundación (con independencia de si es natural o in vitro).

² M. Abercrombie, C.J. Hickman, M.L. Johnson, *Diccionario de Biología*. Edit. Labor, Barcelona 1970.

³ R. Rieger, A. Michaelis, M.M.Green, *Glossary of Genetics and Cytogenetics*. Springer-Verlag, Berlin 1976.

La utilización del término preembrión (utilizado profusamente a lo largo del texto legal) redundante en la utilización de un término no biológico sino jurídico, introducido y defendido en el llamado caso Warnock⁴ y utilizado en la Ley española de Técnicas de Reproducción Asistida de 1988⁵, mantenido y consagrado en las reformas posteriores de 2003⁶ y 2006⁷, Con este término se produce la reducción del valor ontológico del embrión humano preimplantado, lo que propicia su uso como material de experimentación, sin que ello presuponga problema ético alguno.

- c) Aunque «se prohíbe la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación» (Art. 33.1.) a continuación se autoriza la investigación con «preembriones humanos para la derivación de líneas celulares, para la investigación embriológica y para otros usos de investigación...»... «Cualquier otra técnica que, utilizando en todo o en parte muestras biológicas de origen humano, pueda dar lugar a la obtención de células troncales» (Art.35.1.a y f).
- d) Aunque «se prohíbe la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación» (Art. 33.1.) se indica «La investigación con ovocitos y preembriones deberá contar con el consentimiento de las personas de las que provengan» (Art. 32. 1), y se añade que esta autorización «se regirá por lo dispuesto en la Ley14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida»⁸ (Art. 32. 2).
- e) Aparentemente se prohíbe la clonación terapéutica al señalar «se prohíbe la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación» (Art. 33.1.), pero se autoriza la clonación humana al legalizar «la activación de ovocitos mediante transferencia nuclear para su uso con fines terapéuticos o de investigación». La «transferencia nuclear» se inspira en experimentos como el que dio origen a la oveja Dolly. No vale utilizar diversos términos, más o menos descriptivos del modo en que se producen las cosas, con palabras tales como «preembriones», «clonotes», «nuclóvulos» o «embriones somáticos» para referirse a los embriones producidos por trasplante nuclear utilizando núcleos de células somáticas. El producto obtenido, tras la sustitución de un núcleo gamético por uno somático, es un «embrión», por cuanto en él existe una dotación genética completa y suficiente para cumplir su desarrollo, en el caso de que se le transfiriera en las adecuadas condiciones a un útero. Ahí están los ejemplos de Dolly y de docenas de clones de otros mamíferos obtenidos por este procedimiento. En puridad se trata de «clonación reproductiva», aunque los fines que se pretendan sean terapéuticos.
- f) Con la Ley de Biomedicina se autoriza por primera vez en España la clonación de seres humanos, independientemente de la finalidad (terapéutica, experimental ó reproductiva). Dado que la clonación humana nunca se ha utilizado para fines terapéuticos, esta ley abre la puerta a la clonación de embriones humanos con fines experimentales
- g) Se permite la utilización de cualquier técnica para la obtención de células troncales humanas. Al autorizar «cualquier otra técnica que, utilizando en todo o en parte muestras biológicas de origen humano, pueda dar lugar a la obtención de células troncales» (Art. 35-1.d). Es decir, se da carta de legalidad al uso de todos los métodos actualmente disponibles para la obtención de células troncales embrionarias, aunque ello presuponga la destrucción del embrión del cual se obtienen dichas células. ¿Quedan de este modo autorizadas las discutibles técnicas de transferencia nuclear hombre-animal?
- h) Se permite utilizar embriones humanos «no viables» para investigaciones biomédicas, al señalar que «Los embriones humanos que hayan perdido su capacidad de desarrollo biológico, así como los embriones o fetos humanos muertos, podrán ser donados con fines de investigación biomédica u otros fines diagnósticos, terapéuticos, farmacológicos, clínicos o quirúrgicos» (Art. 28.1). Sin embargo, en la realidad existe inseguridad y dificultad técnica en la decisión de cuando un embrión ha perdido su capacidad de desarrollo, es decir, su viabilidad. Actualmente no existe una prueba objetiva fiable, ni un parámetro bioquímico que permita determinar la muerte de un embrión. El único criterio al uso es determinar la ausencia de división celular como indicador de muerte

⁴ D.M. Warnock, *Report of the Committee of Inquiry into Human Fertilization and Embryology*, Her Majesty's Stationary Office, London 1984.

⁵ Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida.

⁶ 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.

⁷ Ley 14/2006, de 26 de mayo de 2006, de reproducción humana asistida y de investigación con embriones humanos con fines terapéuticos para terceros BOE 27-05-2006.

⁸ Ley 14/2006, de 26 de mayo de 2006, de reproducción humana asistida y de investigación con embriones humanos con fines terapéuticos para terceros BOE 27-05-2006

embrionaria. Este criterio puede completarse con datos morfológicos, como alto índice de vacuolización, oscurecimiento del citoplasma y fragmentaciones anómalas. Sin embargo, el aspecto de las células en el estado de blastocisto no garantiza un diagnóstico de viabilidad o inviabilidad en todos los casos.

Si hubiese una prueba de inviabilidad no habría objeciones éticas al uso de las células vivas de un embrión muerto para su utilización en investigaciones biomédicas, como se emplean los órganos vitales de una persona adulta muerta para trasplantes. Pero si no se confirma su muerte, sus células troncales embrionarias son parte constitutiva de un embrión vivo, por lo que cualquier intervención sobre él, que anule su vida integrada disgregándolo en sus partes constitutivas, es un acto positivo que provoca su muerte. Por otra parte ¿se conformarán los investigadores en hacer experiencias con células procedentes de embriones muertos o preferirán embriones viables?

- i) Nada se señala en la Ley sobre los riesgos técnicos del «diagnóstico genético preimplantatorio». A este respecto la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva publicó en 2001 un informe⁹, acompañado de una recomendación en los siguientes términos: *«La práctica del diagnóstico genético preimplantatorio supone una alternativa viable respecto a la interrupción del embarazo. El procedimiento actualmente se limita a ciertas enfermedades genéticas y se realiza en centros especializados en donde coexiste el asesoramiento genético y la experiencia en técnicas de genética molecular y desarrollo embrionario. Es necesario indicar a los pacientes que sean conscientes de los posibles errores potenciales en el diagnóstico y la posibilidad de efectos negativos a largo plazo, actualmente desconocidos, sobre el feto como consecuencia del procedimiento de la biopsia practicada en el embrión. El diagnóstico genético preimplantatorio debería ser considerado como una técnica establecida con usos específicos en la práctica clínica estándar».*
- j) En principio parece positiva la creación de una Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos: *«Requerirán el informe 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...(Art. 35).* Si bien, deberán fijarse los límites aceptables de las investigaciones con claridad y de acuerdo con unos principios éticos no especificados en la Ley. Sobre todo porque de acuerdo con la constitución de esta comisión especificada en el Art. 39, todos los miembros van a ser nombrados por organismos gubernamentales. En la Comisión no hay personas nombradas por Asociaciones Científicas o de Bioética ó de cualquier tipo, ajenas al Gobierno.
- h) Los mismos comentarios del punto anterior son aplicables al Comité de Bioética de España, cuya naturaleza, funciones y composición figuran en el Art. 78.

Comentario a la procedencia de las investigaciones con embriones

Empezaremos por recordar que la clonación humana nunca ha dado resultados para fines terapéuticos, ya que nunca se ha curado a nadie utilizando embriones humanos obtenidos directamente ó clonados, mediante transferencia nuclear. Sin embargo, la Ley de Investigación en Biomedicina parece dar preferencia a la creación por clonación de embriones humanos para utilizarlos exclusivamente en investigaciones biomédicas.

Hay que recordar que la transferencia nuclear consiste en la «producción de embriones» utilizando el núcleo celular (la información genética) de una célula somática en sustitución del núcleo de un ovocito no fecundado. Es decir se produce un embrión con la información genética del donante del núcleo. Esto en puridad no es otra cosa que clonación reproductiva, contradictoriamente prohibida por la ley, ya que es la técnica por la que ya en los años sesenta se llegaron a clonar ranas y más tarde mamíferos, con el dato más significativo de la famosa oveja Dolly y con el incidente de la falsa clonación humana que protagonizó el coreano Hwang Woo-suk en 2005¹⁰.

Si el embrión humano preimplantado, denominado «preembrión», fuera un simple conglomerado de células, como por otro lado explícitamente se especifica en el Artículo 1 de la Ley 14/2006¹¹, sobre técnicas de reproducción humana asistida, no habría ninguna dificultad moral para destruirlo y así

⁹ American Society for Reproductive Medicine. A Practice Committee Report. Preimplantation Genetic Diagnosis. June 2001 [www.asrm.org/Media/Practice/practice.html]

¹⁰ Woo Suk Hwang, y col., «Patient-Specific Embryonic Stem Cells Derived from Human SCNT Blastocysts», en *Science* 308 (2005), pp. 1777-1783.

¹¹ Ley 14/2006, de 26 de mayo de 2006, de reproducción humana asistida y de investigación con embriones humanos con fines terapéuticos para terceros BOE 27-05-2006

poder obtener de él células troncales u otros productos biológicos, pero si al embrión preimplantado se le asigna el carácter biológico de ser humano vivo, debería ser tratado con el mismo respeto que merece cualquier ser humano en estado fetal o adulto. Es decir, quedaría claramente especificada la intangibilidad experimental de ese ser vivo humano al que en la ley se denomina preembrión.

La investigación con células troncales es necesaria, pero tal como se está produciendo la evolución de los acontecimientos en la investigación biomédica, hay alternativas mejores que eluden la utilización de los embriones, que naturalmente ven interrumpido su desarrollo al extraer sus células. En la mayoría de los centros de investigación en los que se desea obtener una fuente de células pluripotentes para curar enfermedades degenerativas, lo que se está haciendo es buscar alternativas. Las razones son en primer lugar éticas, dado que en la conciencia de muchos investigadores existe la certeza de que un embrión humano es una vida humana en su estado inicial de desarrollo. A tal fin, Markus Grompe¹², un investigador del Centro de Células Madre de la Universidad de Oregón, en Portland, se planteó nuevas vías para la obtención de células troncales sin violar los principios éticos a los que se enfrenta la destrucción de los embriones. En palabras de este investigador, «*la vida humana es un continuum que comienza en el momento de la fecundación, por lo que un embrión humano, a pesar de su debilidad y pequeñez es una vida humana, por lo que es inaceptable su destrucción para extraer las células madre. El fin no justifica los medios*». A ello se añaden problemas técnicos por la excesiva capacidad proliferativa de las células embrionarias (riesgo de formación de tumores) y las diferencias del sistema genético de compatibilidad inmunológica (problema de rechazo).

Parece evidente que ha habido una precipitación legislativa en España. Mientras que muchos investigadores abandonan la investigación con embriones, sorprende la aprobación de leyes para institucionalizarla.

De este modo, los investigadores japoneses Kazutoshi Takahashi and Shinya Yamanaka¹³, del Departamento de Células Madre de la Universidad de Kyoto, han demostrado satisfactoriamente en ratón, la posibilidad de inducir hacia células madre pluripotentes de fibroblastos embrionarios o de adulto, por modificación de cuatro factores genéticos: *Oct3/4*, *Sox2*, *c-Myc* y *Klf4*, en las condiciones de los cultivos de las células madre embrionarias. Recientemente los mismos investigadores han conseguido desprogramar células de piel y fibroblastos humanos¹⁴. Incluso en un trabajo posterior, han obtenido los mismos resultados prescindiendo del gen *c-MYC*, y utilizando solo los tres genes restantes¹⁵. Al mismo tiempo, el Dr. James Thomson¹⁶, de la Universidad de Wisconsin, mediante la introducción de cuatro genes parcialmente comunes a los de Yamanaka, los llamados *Oct4*, *Sox2*, *Nanog* y *Lin28*, ha conseguido un éxito similar, al reprogramar células de piel y del tejido conectivo, convirtiéndolas en células madre capaces de diferenciarse en cualquier tejido del cuerpo humano. Estas células debidamente cultivadas, demostraban una capacidad extraordinaria de originar células cardíacas, óseas, neuronas o de cualquier otra de las más de 200 especialidades celulares humanas.

¹² M. Grompe, «Embryonic stem cells without embryos?», en *Nature Biotechnology* 23 (2005), pp. 1496-1497.

¹³ K. Takahashi, S.Yamanaka, «Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors», en *Cell* 126 (2006), pp. 1-14.

¹⁴ K. Takahashi, K. Tanabe, S.Yamanaka, M. Ohnuki, M. Narita, T. Ichisaka, K. Tomoda, «Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors» DOI:10.1016/j.cell. (2007) 11.019

¹⁵ M. Nakagawa, S. Yamanaka y col. «Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts», en *Nature Biotechnology* (2007) DOI:10.1038/nbt1374/

¹⁶ J.A. Thomson y col. «Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells», en *Science* (2007) DOI: 10.1126/science.1151526