



ISSCR 

International Society for Stem Cell Research

Guía para la Traslación Clínica de las Células Madre

December 3, 2008

Spanish version, May 2010



Traducción en español facilitada por el Profesor Augusto Silva González y por el Ministerio de Sanidad y Política Social del Gobierno de España (2010). El Ministerio de Sanidad y Política Social no se hace responsable de posibles omisiones o errores de traducción de este documento.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

www.isscr.org

© 2008, International Society for Stem Cell Research

Sociedad Internacional de Derechos de Autor para la Investigación de Células Madre (ISSCR, por sus siglas en inglés) 2008- Todos los Derechos Reservados.

El contenido de estas Directrices de la ISSCR ha sido publicado únicamente para uso personal y educativo. No se autoriza ningún uso comercial. Se prohíbe la traducción o la reproducción de todo o parte de estas Directrices sin la previa autorización por escrito por parte de la ISSCR. Dicha autorización puede obtenerse enviando una solicitud por escrito a la siguiente dirección: ISSCR, 111 Deer Lake Road, Suite 100, Deerfield, IL 60015 E.E. U.U. Fax: +1-847-480-9282; correo electrónico, isscr@isscr.org.

Traducción

Traducciones de estos materiales de la Sociedad Internacional de Derechos de Autor para la Investigación de Células Madre (ISSCR, por sus siglas en inglés) a cualquier idioma aparte del inglés se realizan únicamente como una conveniencia para nuestro público lector no anglo parlante. Hemos intentado proporcionar una traducción precisa del material original en inglés, pero debido a las dificultades inherentes en la traducción, puede haber ciertas pequeñas diferencias. Las referencias que identifican al documento original en inglés están disponibles en la mayoría de documentos en otros idiomas. Partes del texto podrán no estar traducidas, incluyendo algunas páginas web (Localizador Universal de Recursos), aplicaciones, gráficas y documentos vinculados “.pdf”.

Ni la ISSCR ni cualquier agencia, funcionario o empleado de la ISSCR garantiza la precisión, fiabilidad o puntualidad de ninguna información traducida por estas partes, y no será responsable por pérdidas o daños causados por la dependencia en la precisión, fiabilidad o puntualidad de dicha información. Cualquier persona o entidad que depende de información traducida lo hace a su propio riesgo.

El material traducido sigue estando sujeto a derechos de autor y no deberá ser reproducido sin la autorización previa de la ISSCR.

Prefacio

La Guía para la Traslación clínica de las Células Madre (en adelante la Guía) destaca los principales aspectos sobre temas científicos, clínicos, éticos, reguladores y sociales que deben de tenerse en cuenta para que la investigación con células madre, sea trasladada de forma responsable a las aplicaciones clínicas para el tratamiento de los pacientes. La Guía, ofrece recomendaciones basadas en principios generales para los responsables científicos, clínicos y éticos que deben de ser seguidas por todos los investigadores relacionados con la traslación, los científicos-clínicos y los agentes reguladores de la comunidad internacional.

La Guía concierne a la traslación clínica de la investigación con productos derivados del embrión humano o cualquier otra célula madre pluripotentes, a las nuevas aplicaciones de las células madre fetales o somáticas (adultas), y hematopoyéticas, así como cualquier otra célula madre utilizada para sus aplicaciones fuera de los cuidados clínicos habituales. La Guía se centra en tres áreas principales para la traslación clínica de las células madre: (a) el procesamiento y la producción celular, (b) los estudios preclínicos y (c) la investigación clínica. Además, la Guía aborda temas de justicia social al estar relacionada con la traslación de la investigación con células madre y el acceso a esta investigación y las terapias derivadas de ella. Además ofrece en sus Apéndices, una información técnica detallada y contactos, disponibles para científicos, reguladores, responsables políticos y pacientes.

La Guía ha sido elaborada por el Grupo de Trabajo para la Traslación Clínica de las Células Madre, que es un grupo multidisciplinar de científicos trabajando con células madre, de clínicos, de éticos y de responsables de su regulación de 13 diferentes países.

Contenido	Página
1) Introducción	4
2) Posición sobre las aplicaciones comerciales usando células madre sin evidencia demostrada	4
3) Responsabilidades por dirigir las	5
4) Procesamiento y Producción Celular	6
5) Estudios preclínicos	9
6) Investigación Clínica	12
7) Innovaciones medicas con células madre.	16
8) Consideraciones sobre Justicia Social	18
9) Revisiones continuas de esta Guía	19
10) Agradecimientos	19
11) Apéndices	20

1. Introducción

La investigación con células madre ha generado unas enormes expectativas en el desarrollo de nuevas terapias para muchas enfermedades y lesiones graves. Mientras los tratamientos basados en células madre se han establecido como estándar en algunas condiciones, como el trasplante de células madre hematopoyéticas para el tratamiento de leucemias o el uso de células madre epiteliales para el tratamiento de quemados y malformaciones de la córnea, el campo potencial de las terapias con células madre se ha extendido ampliamente, debido a los recientes avances en la investigación con estas células.

Al mismo tiempo, la amplia difusión de información que desde los primeros pasos ha tenido en los medios de comunicación la investigación con células madre, ha generado enormes expectativas en muchos pacientes afligidos con enfermedades, consideradas hasta la fecha, incurables o discapacitantes. Por eso, todos los investigadores involucrados en ensayar nuevas intervenciones basadas en células madre deben de ser conscientes de que pueden crear expectativas no realistas en los pacientes, cuando se habla de los ensayos clínicos usando terapias experimentales.

El público, además, debería entender, que en cualquier área de la medicina, consolidar las primeras fases de cualquier estudio experimental para que sea una práctica médica estándar y aceptada, es un proceso largo y complejo y que suele llevar muchos años de estudio preclínico y clínico, enormemente rigurosos, y con muchos avances y retrocesos. Solo el tiempo y la experiencia permitirán que un tratamiento clínico sea aceptado por los profesionales médicos.

Los intentos de desarrollar aplicaciones clínicas con células madre es un proceso particularmente complicado por las siguientes razones.

- Las células madre o sus derivados directos, representan en la mayoría de los casos, un nuevo producto, siendo necesario que los investigadores participen en el diseño y desarrollo, tanto de los procesos de preparación celular como de los ensayos, para que garanticen la seguridad, la pureza, la estabilidad y la potencia del producto final.
- Los procesos de auto-renovación y diferenciación de las células madre son difíciles de controlar, lo que genera largos

experimentos con una gran heterogeneidad en los resultados.

- Los modelos animales de muchas enfermedades no reflejan fielmente la patología humana y los estudios toxicológicos en animales son en ocasiones escasamente predictivos de la toxicidad en seres humanos.
- Los estudios de trasplantes de células humanas en animales no generan una predicción suficiente de la respuesta inmunológica y otras alteraciones que se generen en el paciente.
- Las células madre o sus derivados pueden actuar sobre distintas dianas y llevar a cabo, acciones beneficiosas o efectos perniciosos, entre ellos, el riesgo de crear tejidos ectópicos o la formación de tumores. Por eso, es de enorme importancia los estudios preclínicos sobre bioseguridad.
- Las células trasplantadas pueden persistir años en el paciente, o sus acciones pueden ser irreversibles, necesiéndose una cuidadosa monitorización de los pacientes y un seguimiento clínico a largo plazo.
- Las células madre pueden ser obtenidas de pacientes a diferentes edades, de diferente sexo y etnias, además de llevar diferentes patrones moleculares. Los procedimientos de estandarización de la donación y el establecimiento de un riguroso control de calidad para la obtención de las células madre somáticas (adultas) solo acaba de comenzar.

Tales consideraciones nos muestran la necesidad de que antes de iniciar la investigación clínica, es necesaria una evaluación por pares de investigadores (peer-review) independientes, y expertos, para asegurar la integridad de la investigación así como de los procedimientos de obtener un adecuado consentimiento informado.

2. Posición sobre las aplicaciones comerciales usando células madre sin evidencia demostrada.

La ISSCR reconoce la urgente necesidad de abordar el problema sobre las aplicaciones realizadas con células madre que no tengan evidencia demostrada, y ofrecidas directamente a los pacientes. Numerosas clínicas en todo el mundo están explotando las esperanzas de los pacientes ofreciendo nuevas y efectivas terapias con células madre para tratar pacientes, generalmente por grandes sumas de dinero y

sin una razonable credibilidad científica, transparencia, seguimiento o sin ninguna protección para el paciente. La ISSCR esta muy preocupada sobre el posible daño físico, psicológico o económico que pueda repercutir sobre los pacientes tratados con terapias con células madre y, en general, por la falta de transparencia y seriedad profesional de aquellas personas involucradas en dichas actividades.

El marketing de practicas con células madre, sin evidencia científica, es especialmente preocupante en los casos con pacientes con enfermedades o lesiones graves y que viajan a otro país buscando tratamientos supuestamente basados en “terapias” o “curaciones” con células madre que caen fuera de la esfera de una practica médica estándar. Los pacientes que buscan los servicios médicos fuera de su entorno pueden ser especialmente vulnerables, debido a la falta de una regulación local suficiente y del adecuado seguimiento de las clínicas que llevan estos ensayos. Algunos de estos locales no tienen ni hojas de reclamación medicas y ofrecen poca seguridad de un seguimiento cuidadoso de pacientes de fuera. Para ayudar a hacer frente a algunas de estas preocupaciones el ISSCR ofrece, en el Apéndice 1, una guía para el paciente, y para ayudar a las personas y sus médicos, a que puedan informarse sobre las distintas alternativas cuando se contemple la realización de cualquier aplicación usando células madre, tanto localmente como en cualquier otro país.

La ISSCR diferencia entre el mal uso comercial sobre las aplicaciones con células madre sin evidencia clínica y los intentos legítimos a las innovaciones medicas fuera del contexto de un ensayo clínico. Los investigadores o clínicos responsables pueden tener interés en proporcionar atención medica innovadora a algunos pacientes usando células madre, o células derivadas, antes de proceder a la realización de un ensayo clínico formal. En estas circunstancias el ISSCR recomienda encarecidamente que los investigadores clínicos sigan la política descrita en la Sección 7, Innovaciones médicas basada en células madre.

En cualquier otra circunstancia, la ISSCR condena la aplicación del uso células madre sin evidencia científica, o sus derivados, en grandes series de pacientes fuera de un ensayo clínico, particularmente cuando los pacientes deben de pagar por el servicio. Por su ética profesional ningún científico o clínico deberían participar en estas actividades. Las instituciones sanitarias y las centros de investigación no deben de participar en estas actividades. Los agentes reguladores en países donde se ofrecen estas

terapias ilegítimas tienen la responsabilidad de prevenir la explotación de los pacientes y si fuese necesario, cerrar las clínicas fraudulentas y llevar a cabo acciones disciplinarias contra aquellas clínicas que estén involucradas.

La ISSCR reconoce la importancia de disponer de jurisdicciones separadas, creando su propia regulación que cubra las innovaciones médicas usando células madre o sus derivados, y recomienda la creación de esta regulación mediante consultas con expertos científicos, clínicos y bioéticos. Los investigadores clínicos y sus instituciones tiene el deber de seguir las regulaciones o leyes locales, en caso de que existan.

3. Responsabilidades por Dirigirlas

Dada la gran variedad de aplicaciones que se pueden desarrollar con células madre, esta Guía no puede entrar en profundidad sobre cada una de las propuestas de investigación posibles. Los investigadores, los reguladores y los distintos cuerpos institucionales implicados en la revisión de la investigación traslacional con células madre, debe por lo tanto usar su mejor criterio profesional sobre como aplicar esta Guía para protocolos específicos. Lo que mencionamos a continuación son los principios básicos identificados por el Grupo de Trabajo de la ISSCR para la Traslación Clínica de las Células Madre, y ofrecido en forma de recomendaciones.

Recomendación 1: La Instituciones donde se vayan a desarrollar las investigaciones preclínicas o clínicas implicando a las células madre o sus derivados directos se esforzaran para asegurar que los investigadores han leído y aceptan esta Guía y cualquier política y regulaciones relevantes así como su puesta en práctica.

Siendo necesario un meticuloso seguimiento sobre cualquier avance clínico, las investigaciones clínicas usando medicamentos basados en células madre, plantean un problema único que requiere la experiencia de científicos especializados, así como un especial rigor y revisión ética. Se puede acceder como apoyo suplementario, tanto de los aspectos científicos como éticos, mediante consultas, a los comités de seguimiento de la investigación con células madre (SCRO).

Recomendación 2: Los Comités implicados en la investigación humana deben revisar la investigación clínica implicada en (a) las líneas celulares de origen embrionario, o otras líneas humanas pluripotentes; (b) las aplicaciones novedosas con células madre

de origen fetal o somático (adultas); y (c) con otras células de origen hematopoyético o similares usadas para aplicaciones distintas a las establecidas. Las personas que revisen los protocolos clínicos con células madre deben de tener experiencia científica y ética en investigación con células madre. La ISSCR no excluye que los comités supervisando la investigación con células madre no puedan realizar otras revisiones, aunque algunos miembros de los comités de seguimientos de la investigación con células madre puedan ser usados como consultores en los procesos de revisión.

Dada la novedad y la imprevisibilidad de las primeras investigaciones clínicas utilizando células madre, es enormemente importante que las personas que revisen el proceso, lo hagan bajo el máximo rigor e integridad. Los comités de revisión institucionales son los últimos responsables de la revisión del ensayo clínico con productos derivados de células madre, y así para asegurar el máximo grado de rigor científico en la revisión, se deberían incluir a expertos durante el proceso de revisión y, cuando fuese posible, que trabajen en conjunto con los comités de seguimiento en investigación con células madre (o su equivalente independiente), como el del uso apropiado de animales de experimentación, las plataformas de bioseguridad y cualquier otro de los cuerpos reguladores, con el fin de llevar una revisión coordinada de todos los distintos aspectos de la investigación propuesta. En centros sin expertos en células madre, la ISSCR, ayudará a identificar grupos de expertos apropiados que ayuden durante el proceso de revisión.

Independientemente de las recomendaciones incluidas en este documento, los científicos y los clínicos, deben obedecer su normativa local, y adherirse a las recomendaciones locales, nacionales o internacionales sobre investigación biomédica. Los científicos y los clínicos deberían de guiarse por los principios articulados en documentos que forman parte de legado internacional de investigación ética. (Apéndice 2.1).

4. Procesamiento y producción celular

La mayor parte de las células madre y sus células derivadas, son productos novedosos, con los que los científicos y los clínicos no tienen una gran experiencia en tratamientos de pacientes. Todos los productos basados en células son y presentan nuevos retos en su procesamiento y en su producción y preparación. Dada la variedad de diferentes productos celulares potenciales, esta Guía

enfatisa que el procesamiento y producción celular de cualquier producto sea dirigido bajo una revisión escrupulosa, experta e independiente así como su seguimiento, para asegurar en la mayor medida posible la calidad y seguridad de las células. Todavía no se han delineado todos los procedimientos estándares posibles para procesar las células. Es más, su vinculación a los distintos principios dependerá del grado de la manipulación de las células antes de su uso en los pacientes. Típicamente, los productos mínimamente manipulados (definidos comúnmente como aquellas células mantenidas en cultivo por cortos periodo de tiempo, normalmente menos de 48 horas en condiciones de no-proliferación) requieren caracterizaciones menos tediosas y controles, que los productos celulares sometidos a extensas manipulaciones *ex vivo*. También, se vincularan a distintos principios dependiendo de la fuente de células (autólogas frente alogéneas), su potencial de diferenciación (unipotente frente a multipotente), su intención de uso (para funciones homologas frente a no-homologas), su persistencia en el paciente y la integración de las células en tejidos y órganos (frente, por ejemplo, a encapsulación).

Muchos países han establecido normativas específicas que regulan la transferencia de las células hacia el paciente (Apéndice 2.2). Dada la naturaleza única de la capacidad proliferativa y regenerativa de las células madre y de su progenie, y las dudas inherentes con el uso de esta modalidad terapéutica, las terapias basadas en células madre tienen autorizaciones reguladoras con retos únicos, que probablemente no se han considerado en los modelos reguladores actuales. Las siguientes recomendaciones incluyen consideraciones generales para el procesamiento y la producción celular. Los detalles técnicos asociados a la fuente celular, producción, estandarización, almacenaje y seguimiento puede encontrarse en el Apéndice 3.

4.1 Fuente de Material

Los científicos y los clínicos dirigiendo investigaciones con células madre deben de estar seguros de que el material biológico humano ha sido obtenido de acuerdo con los principios aceptados de ética de la investigación. Las células utilizadas en terapia celular deben obtenerse bajo las normativa que regulan la obtención de sangre, tejidos y órganos con las consideraciones adicionales específicas de la derivación de células humanas embrionarias (hESCs) (Apéndice 2.3). Son especialmente pertinentes las consideraciones enumeradas en las siguientes recomendaciones:

Recomendación 3: En el caso de donación para su uso alogénico, el donante debe firmar un formulario de consentimiento informado que cubra, cuando sea de aplicación, los siguientes puntos:

- (a) Que las células y/o líneas celulares puedan ser almacenadas. Si es posible, debe de especificarse el tiempo de almacenamiento;
- (b) Que el donante pueda (o no) ser localizado en el futuro, con objeto de conseguir consentimientos adicionales de nuevos usos, o para solicitarle nuevo material (sangre y otras muestras clínicas) o información;
- (c) Que se pueda analizar el donante para la presencia de enfermedades infecciosas o genéticas;
- (d) Que las células del donante puedan ser sometidas a modificaciones genéticas por parte del investigador;
- (e) Que a excepción de la donación altruista dirigida, las donaciones se haga sin restricciones relacionadas con la elección del receptor de las células a ser trasplantadas;
- (f) Proteger cualquier información médica, o cualquier otra relevante, y dar los pasos adecuados para proteger la privacidad de los donantes, la confidencialidad de la información, incluyendo la fecha en la que la información será destruida, siempre que sea aplicable;
- (g) explicar que tipo de análisis genómico (si lo hubiese) se hará y como se manejará esta información sobre su genoma; y
- (h) Proteger cualquier célula, línea celular o producto derivado, que pudiese tener potencial comercial, así como, que los derechos sobre la propiedad intelectual y comercial quede en las instituciones que dirigen esta investigación.

La obtención inicial de los tejidos de un donante humano podrían no necesitar el certificado de Buenas Prácticas de Producción (GMP, Good Manufacturing Practice) dependiendo de la jurisdicción (Apéndice 2.4), pero deberán de ser

siempre generadas usando técnicas estériles y con las precauciones básicas para minimizar los riesgos de contaminación, infección y transmisión de patógenos.

Recomendación 4: Los donantes deben de hacerse análisis clínicos sobre posibles enfermedades infecciosas, igual que se hacen para la donación de sangre y órganos sólidos, así como sobre posible enfermedades genéticas cuando sea apropiado.

4.1.1 Variabilidad de la fuente. A diferencia de productos químicos o proteínas recombinantes que pueden ser manufacturados con un altísimo grado de homogeneidad, las células o aquellos productos obtenidos y procesados de distintos sitios anatómicos o de diferentes individuos, siempre presentan alteraciones significativas debido a su diversidad biológica. En el caso de terapias alogénicas, la generación de una única fuente celular tipo, podría mitigar la variabilidad. En el caso de terapias autólogas, la obtención de las células suele ser limitada, por lo tanto imposibilitando en muchos casos, el poder llevar a cabo estudios y pruebas sobre la calidad del producto. En general, dada la escasa experiencia de los investigadores con la producción, el cultivo, o el uso de las células madre o sus derivados, la definición sobre la identificación celular y de su potencial, deben ser determinados durante el transcurso de la propia investigación. Estos aspectos sobre la producción motivan nuestra siguiente recomendación.

Recomendación 5: Durante el desarrollo de los productos basados en células madre, es imperativo validar la presencia de marcadores relacionados con la identificación y la potencia de los productos celulares.

4.1.2 Producción. La presencia de material animal en los procesos de producción, no excluye su uso en humanos, tal como se menciona en la normativa de medicamentos (Apéndice 2.2), pero despierta cierta preocupación que debe ser abordada con pruebas adicionales para minimizar el riesgo de la posible transmisión de patógenos animales y la reacción contra las proteínas animales. Es pues esencial mantener una documentación detallada para el seguimiento de todos los materiales usados en la producción celular.

Recomendación 6: Cuando sea posible, los componentes de origen animal utilizados en los cultivos o en la conservación de las células deberán de ser reemplazados con componentes humanos o químicos definidos

para reducir el riesgo de transferencia accidental de patógenos o material biológico o químico no deseado a los pacientes.

4.2 Producción

La variedad de tipos celulares, el origen de los tejidos y los métodos de producción celular y su uso necesitará aproximaciones específicas para su procesamiento celular y su producción. (Para una mayor discusión sobre los procesos de producción ver Apéndice 3.) El mantenimiento de las células en cultivo, durante cualquier periodo, genera sobre las células presiones selectivas diferentes que cuando ellas existen *in vivo*. Las células en cultivo envejecen y podrían acumular cambios genéticos o epigenéticos, así como cambios en su comportamiento. Desgraciadamente, nuestro entendimiento científico de la estabilidad genómica durante el cultivo celular es muy básica y los ensayos sobre la situación genética o epigenética de las células en cultivo se están aún desarrollando.

Recomendación 7: Conociendo las limitaciones de los ensayos actuales, los científicos y los reguladores deben trabajar juntos para desarrollar estándares de referencia sobre los cambios mínimos aceptables durante el cultivo celular, asegurando la calidad y seguridad de la terapia celular y facilitar la comparación entre los diferentes estudios.

Recomendación 8: El nivel de regulación y seguimiento, debe ser proporcional al grado de riesgo generado por el producto celular usado y su intención de uso (uso autólogo frente al alogéneo, manipulación mínima frente a productos altamente manipulados, uso para funciones homologas frente a no-homologas).

Cuando disponemos de suficiente material celular, se necesitarán distintos tipos de ensayos, incluyendo de mRNA, microRNA, de expresión proteica y su actividad, velocidad de proliferación, patrones de metilación y modificaciones de la cromatina, y en último extremo, una completa secuencia del genoma, tal como se determino tras revisiones rigurosas por parte de un panel de expertos independientes. La definición de un óptimo control de calidad, para los productos de cultivos celulares, es aun, un reto clave en la investigación actual con células madre.

Recomendación 9: Para facilitar la colaboración internacional y el acceso universal a los tratamientos basados en células madre (tanto durante un ensayo clínico o cuando se use de forma rutinaria en

atención clínica), hay que desarrollar sistemas apropiados de calidad para la donación, la obtención, el test, la codificación, el procesamiento, y la conservación del potencial de las células madre, su almacenamiento y la distribución de las células. Para la continua manipulación de las células madre (tanto autólogas como alogénicas) destinadas a las aplicaciones clínicas, la ISSCR recomienda utilizar los procedimientos GMP, los cuales minimizan los riesgos a los pacientes de productos celulares indeseados.

Recomendación 10: La terapia celular que incorpore procesos de reparación génica o de modificaciones génicas deben de utilizar la normativa establecidas para la terapia génica y la terapia celular.

Estas recomendaciones no significan que no haya que seguir la normativa sobre las practica clínica establecidas para el uso terapéutico de células (por ejemplo, para células madre de la médula ósea). Sin embargo, en acorde con la evolución de los estándares sobre la regulación, los futuros productos de terapia celular, estos podrían estar regulados bajo condiciones aún más restrictivas que las aplicadas a fecha de hoy.

4.2.1 Banco de células. Algunos productos con células madre solo requieren manipulaciones mínimas y un uso inmediato, mientras que otros productos se deben de preparar para su uso futuro y por lo tanto necesitaran ser almacenados, a veces por tiempos largos. Hay dos tipos de bancos de células madre: (a) bancos privados, donde las células son obtenidas de una persona y almacenados para el uso futuro por esa persona o para aquellos familiares que ella designe; y (b) bancos públicos que obtienen, procesan, almacenan y envían células a donantes compatibles en base a una lista priorizada, en un modelo similar al de un banco de sangre. El desarrollo de estos bancos será de interés público una vez que la eficacia de los tratamientos con células madre haya sido demostrada y estos se incluyan dentro de la cartera de servicios sanitarios. La composición de un banco de células debe de tener la diversidad genética adecuada para asegurar un acceso universal.

4.2.2 Creando uniformidad en los estándares. De la misma manera que hay controles, para vigilar las terapias asociadas a los trasplantes hematopoyéticos y a las transfusiones de sangre, deberán de existir controles uniformes para la identificación de los donantes, el consentimiento y la obtención celular, la regulación de la producción, los métodos de

envío de muestras y la selección de los receptores para estas nuevas terapias con células madre. Varias organizaciones sin ánimo de lucro, están liderando la creación de servicios de acreditación para estas terapias celulares. Por ejemplo la "Alliance for Harmonisation of Cellular Therapy Accreditation (AHCTA)" es una organización de profesionales (ver Apéndice 4), que está desarrollando unos controles mínimos para la recogida y el uso de células madre hematopoyéticas y células progenitoras, incluyendo células del cordón umbilical, que incluye unos mínimos controles del donante, un código de identificación del donante, y la identificación de los procesos de obtención del tejido, además del seguimiento y necesidades de trazabilidad y el código de etiquetado del producto que incluya, el número de pases y la fecha de caducidad del producto. Otras organizaciones, incluyen a las iniciativas del Foro Internacional de Células Madres "International Stem Cell Forum", que desarrollan recomendaciones para el almacenamiento, depósito, y análisis de las líneas embrionarias humanas (hESCs). Nuevas iniciativas también incluyen propuestas relacionadas con la obtención de la información mínima que se debe disponer de los embriones humanos usados para derivar las líneas hESCs. Así, deben crearse y activarse sistemas para obtener la información adecuada sobre las diferentes líneas hESC accesibles y otras líneas celular pluripotentes y sus registros, en una web pública. La ISSCR está comprometida a ayudar a organizar el sector de las terapias con las células madre y asegurar la mayor uniformidad en la práctica preclínica y clínica.

5. Estudios Preclínicos.

El propósito de los estudios preclínicos es (a) generar evidencias de la seguridad del producto y (b) establecer pruebas de concepto para el efecto terapéutico deseado. Antes de iniciar un estudio clínico con células madre en humanos, debemos tener evidencias sólidas en modelos apropiados *in vitro* y/o en modelos animales similares, que avalen los posibles resultados de una respuesta clínica positiva. Un principio operativo básico, es que los estudios preclínicos deben de ser sometidos al criterio riguroso e independiente de evaluadores y a controles reguladores antes de iniciar un ensayo clínico, con objeto de asegurar que el desarrollo del estudio clínico esté garantizado desde un punto de vista científico y médico.

Recomendación 11: Deben realizarse los suficientes estudios preclínicos en modelos animales adecuados – cuando sea posible por la situación clínica y la fisiología de los tejidos que vayan a ser estudiados- para que

la investigación clínica basada en células madre propuesta sea ética, que esté aprobada, controlada, y que los estudios humanos concluyentes estén disponibles con el mismo tipo celular. Los investigadores deben desarrollar protocolos terapéuticos preclínicos en pequeños animales de experimentación, así como en grandes animales cuando sea solicitado por los revisores o por los agentes reguladores.

Los ensayos preclínicos en modelos animales, cuando sean posibles, son especialmente importantes para las aproximaciones con células madre, ya que las células madre pueden actuar a través de múltiples mecanismos, y porque es difícil de predecir el comportamiento en un animal comparado con el de la células en cultivo. La integración fisiológica y la reconstitución tisular estable son los hitos de la terapias basada en células madre para la mayoría de las aplicaciones a enfermedades. Los modelos animales son relevantes para asegurar posibles efectos adversos de los productos celulares implantados. La necesidad de modelos animales, es especialmente importante en el caso de que se necesiten importantes manipulaciones de las células *ex vivo* o cuando estas hayan sido derivadas de células madre pluripotentes. Debemos tener en cuenta, sin embargo, que los ensayos preclínicos, incluyendo los estudios en modelos animales, pueden dar una visión limitada de como se comportaran las células trasplantadas en el receptor, debido al comportamiento celular que es dependiente del contexto del trasplante y de la respuesta inmune del receptor. Estos problemas deberán tenerse en cuenta durante los procesos de evaluación de los datos clínicos. Solo cuando dispongamos de una información completa de datos preclínicos podremos justificar el aumento de los ensayos, y siempre sujeto a un riguroso control científico independiente y a su seguimiento ético.

Recomendación 12: Es muy recomendable que haya reuniones frecuentes entre los investigadores preclínicos y clínicos, debido a que pueden aparecer nuevos e inesperados problemas de bioseguridad relacionados con la traslación clínica.

5.1 Eficacia

Dado los posibles éxitos basados en estas terapias con células madre en procesos de regeneración tisular o en la erradicación de una enfermedad, los estudios preclínicos deben demostrar pruebas de concepto sólidas para un determinado efecto terapéutico en una modelo animal relevante cuando sea posible, tanto por

su situación clínica o por la fisiología del tejido a ser estudiado. Son muy deseables, los estudios sobre los mecanismos celulares usando células aisladas y/o en cultivo, de modelos animales o de tejidos humanos derivados de pacientes, para definir los principios biológicos relacionados con el uso de las terapias celulares. Sin embargo, esta Guía cree que el conocimiento de los mecanismos biológicos, que operan tras el trasplante de las células madre en modelos preclínicos, no es requisito esencial para iniciar la investigación clínica en humanos, principalmente cuando se trata de enfermedades graves e incurables y para las cuales se haya demostrado una cierta eficacia y bioseguridad en modelos animales y/o en estudios en humanos aprobados y concluyentes con la misma fuente celular.

Recomendación 13: Para estudiar los trasplantes de las células madre normales o alteradas y corregidas genéticamente se deben usar modelos en animales de investigación pequeños que nos permitan asegurar la recuperación morfológica y funcional provocada por la terapia celular y para investigar los mecanismos biológicos de esta restauración y reparación de los tejidos. Los estudios con animales pequeños también aseguran la dosis y la ruta de administración de estas terapias celulares potenciales, la edad óptima y el estado de la enfermedad para conseguir una buena eficacia terapéutica así como la distribución celular, la supervivencia y su integración tisular.

Para valorar la respuesta al trasplante, el injerto in vivo, la estabilidad de las células diferenciadas y el riesgo al cáncer son especialmente útiles los roedores inmunodeficientes. Muchos modelos de enfermedad en animales pequeños (ratones y ratas) pueden reproducir de forma notable muchos aspectos de la enfermedad humana, aunque siempre hay limitaciones importantes. Los modelos en animales grandes pueden ser más informativos que los hechos en animales pequeños, principalmente en indicadores como la complejidad de la enfermedad, la efectividad de la dosis celular, su respuesta, su supervivencia tras el trasplante, todas aquellas barreras inmunológicas o inflamatorias relacionadas con el tejido en injertos celulares a tiempos largos. Más aún, para muchas aplicaciones terapéuticas, los modelos que usan grandes animales pueden ser esenciales para evaluar el escalado, la fisiología (caso de la fisiología cardíaca), la migración de las células o su posibilidad de aplicación.

Recomendación 14: Los modelos que usan animales grandes deben de ser usados para aquellas investigaciones con células madre relacionadas con enfermedades que no pueden ser suficientemente analizadas, usando animales pequeños o cuando estudiemos tejidos estructurales, como los huesos, cartílagos o tendones que necesitan ser ensayados en modelos de carga. El modelo de animal grande seleccionado debe ofrecer un contexto adecuado para el estudio de enfermedades humanas, así como las condiciones de interés específicas.

Sin embargo, debe de reconocer, que mientras que ya existen modelos de animales pequeños genéticamente inmuno-comprometidos para ser usados en muchos ensayos, la mayoría de los estudios usando animales grandes necesitan la administración de drogas inmunosupresoras para que acepten el injerto sin que sea rechazado. Los efectos colaterales de estas drogas podrían interferir con el éxito de los experimentos en ensayos de larga duración.

Recomendación 15: La necesidad de estudios en primates no-humanos, debe ser evaluado caso a caso, y llevado a cabo solo si los estudios apuntan dar información relevante sobre las aplicaciones terapéuticas usando células madre para pacientes que de otra forma nos sería posible de generar. Todos los estudios que impliquen el uso de primates deben ser llevados a cabo bajo la atenta supervisión de personal veterinario, expertos en el cuidado y en las atenciones medio-ambientales particulares que necesiten estos animales.

Los códigos de investigación bioética internacionales, como la Declaración de Helsinki y el Código de Nuremberg, animan fuertemente a realizar ensayos preclínicos en animales de experimentación antes de comenzar un ensayo clínico en humanos. Se debe de explicar claramente que los animales enfermos son diseñados específicamente para probar nuevas terapias experimentales con células madre que podrían, a largo plazo, beneficiar a muchos futuros pacientes con enfermedades o daños similares. Los responsables de la investigación que usan animales también se deben de adherir al protocolo de las tres Rs, utilizar un número de animales Reducido, tener protocolos altamente Refinados, y Reemplazar en cuanto sea posible a los animales por estudios *in vitro* u otras plataformas de investigación sin animales. Los investigadores que planifican estudios en animales con células madre en cualquiera de sus formas, deben ajustarse a las normativas éticas adecuadas y descritas por el propio Comité de Política Pública y Ética de la ISSCR

(Apéndice 3) y las Recomendaciones para la Dirección de Proyectos con Células Embrionarias Humanas de la ISSRC.

5.2 Toxicidad

Las células humanas deben ser producidas bajo las condiciones descritas previamente en la Sección 4, Procesado y Producción Celular. Se debe prestar especial atención a la caracterización de la población celular, incluyendo las posibles contaminaciones de los cultivos con tipos celulares irrelevantes y cuando sea necesario las garantías necesarias para controlar la proliferación celular descontrolada y/o la diferenciación aberrante de los productos celulares y de sus progenies.

Recomendación 16: Las células que vayan a ser usadas en ensayos clínicos, deben ser primero, rigurosamente caracterizadas, para asegurar su toxicidad potencial mediante estudios *in vitro* (cuando sea posible bajo las condiciones clínicas y fisiológicas más próximas) y con animales de experimentación.

Aparte de los sistemas hematológicos y de epitelios estratificados, existe aún poca experiencia con la toxicidad asociada con la infusión o el trasplante de células madre o sus derivados. Además de los ya conocidos y anticipados riesgos potenciales, que incluye, la toxicidad aguda al injerto, una respuesta inmune perniciosa, un comportamiento inesperado de la célula o la generación de un tumor, debemos estar precavidos ante una respuesta tóxica inesperada que solo la conoceremos por la experiencia. Los modelos animales no van a replicar todo el posible espectro de toxicidades que ocurren en seres humanos; por lo tanto, se debe de aplicar una especial vigilancia de estas toxicidades en los análisis preclínicos en intervenciones con células. Esta sección definirá las toxicidades que serán probablemente únicas a las células madre o su progenie.

Las células crecidas en medios de cultivo, particularmente durante largos periodos de tiempo o bajo condiciones especiales de estrés celular, pueden derivar en células con anomalías cromosómicas como aneuploidias o presentar reorganizaciones de su DNA, delecciones u otras anomalías genéticas o epigenéticas que las podrían predisponer a causar graves patologías como el cáncer.

Recomendación 17: Con el fin de minimizar los riesgos derivados de las posibles alteraciones adquiridas durante los cultivos celulares, se deben crear normas para la

aprobación de las células que vayan a ser usadas en pacientes.

Dada la naturaleza de células pluripotentes y su capacidad innata a formar teratomas, hay una preocupación de la capacidad tumoral potencial de las hESCs y de las células pluripotentes inducidas o sus derivados.

Recomendación 18: Para cualquier producto basado en células madre, se debe eliminar cualquier riesgo de generar tumores, especialmente cuando se han llevado a cabo manipulaciones importantes de las células en cultivo o, cuando estas hayan sido manipuladas genéticamente. Se debe realizar un plan, bien definido, para minimizar el riesgo de una transformación celular con cualquiera de los productos celulares y bajo la adecuada supervisión de un grupo de revisores, para su aprobación previa a su uso clínico.

Las preparaciones celulares que sean de alto riesgo, que formen tejidos anormales o que induzcan la formación de tumores, podrán ser diseñadas con modificaciones genéticas que induzcan una “estrategia de suicidio celular” que implique modificaciones genéticas que las haga susceptibles a ser destruidas con una droga exógena (por ejemplo la incorporación del gene de la timidina-quinasa, que hace a las células sensibles al ganciclovir). Debe apuntarse, sin embargo, que una vez que la terapia celular se lleve a cabo con células modificadas genéticamente, el uso de estas células serán consideradas como una intervención de transferencia génica y por lo tanto se tendrán que aplicar aquella regulación asociada con la terapia génica. Los riesgos y beneficios relativos de estos mecanismos deberán de ser analizados por grupos de revisores expertos e independientes durante su proceso de evaluación.

La ruta de administración de las células – local o sistémica – podría conllevar distintos efectos adversos. La inyección de las células por vía local, intramuscular o subcutánea puede producir efectos adversos agudos (a menos que también sean trasplantadas las células presentadoras de antígeno) lo que puede suponer la eventual destrucción de las células injertadas. Similarmente, los injertos locales de piel generados por ingeniería tisular, pueden provocar la destrucción del injerto y consecuentemente el daño del tejido e inflamación, aunque raramente provocaran efectos adversos sistémicos. En segundo lugar, incluso los trasplantes celulares en órganos como el corazón o el cerebro pueden crear efectos adversos de alto riesgo, bien asociados

al propio trasplante, o al daño que las células trasplantadas pueden ocasionar sobre estas estructuras vitales. Especialmente en el caso en que la preparación celular sea infundida en sitios anatómicos distintos del tejido de origen (por ejemplo, para su uso no-homólogo), debemos extremar el cuidado de asegurar cualquier posible riesgo de toxicidad local o sistémica.

La persistencia potencial de las células o su posible expansión en el cuerpo humano, puede plantear nuevos problemas sobre la toxicidad de las células inyectadas. De hecho, las consecuencias a largo plazo de la posible fusión de las células infundidas con las células del huésped son aún desconocidas. Dadas las diferencias fisiológicas entre animales y humanos, los modelos preclínicos podrían no anticipar con seguridad todos los acontecimientos dañinos potenciales. En particular, los modelos con animales son inadecuados para analizar el dolor o su exacerbación por la terapia celular, y muchas posibles enfermedades diana de estas terapias esta ligadas al dolor.

Mientras que los roedores y otros animales pequeños son un paso necesario en el desarrollo de nuevas terapias con células madre, probablemente solo nos descubran los efectos tóxicos más importantes. La mayor similitud de muchas funciones fisiológicas entre animales grandes y el hombre podrían favorecer el ensayo de la toxicidad de estas nuevas terapias en este tipo de animales. Es mas, se deberían considerar monitorizaciones a largo plazo, como una fuente de información sobre los efectos tardíos de estas terapias celulares.

Recomendación 19: Los cultivos celulares y los modelos animales deben de ser usados para ensayar las interacciones entre las células y las drogas a que serán expuestos los personas receptoras. Estos estudios deben de incluir el uso de drogas inmunosupresoras que se deberán de usar en los pacientes que reciban las células así como cualquier otra droga que pudiera ser usada para tratar la enfermedad sobre la que se está trabajando.

6. Investigación Clínica

Como ocurre con toda la investigación clínica, los ensayos clínicos con intervenciones con células madre, deben de seguir los principios éticos de conducta aceptados internacionalmente y sobre la protección de los seres humanos. Los requerimientos claves incluyen la inspección, la revisión por pares con paneles de expertos, independientes de los

investigadores y financiadores, una adecuada selección de pacientes, el consentimiento informado y la monitorización del paciente. Sin embargo hay un numero importante de cuestiones relacionadas con las células madre que merecen especial atención.

Recomendación 20: La investigación clínica con células madre debe:

(a) cooperar con y compartir la experiencia científica para ayudar a otros investigadores y otros comités de investigación en humanos en asegurar :

i. las características biológicas de las células que serán usadas en los ensayos clínicos;

ii. Qué estas células han sido desarrolladas con los estándares de producción apropiados;

iii. Los datos preclínicos sobre su uso en animales y/o otros modelos de evaluación de su seguridad y eficacia; y

iv. cualquier dato clínico inicial, si existe, que esté relacionado con temas de bioseguridad a medio o corto plazo y la continua observación para analizar los efectos a largo plazo;

(b) analizar el riesgo de las intervenciones usando células madre incluyendo, por ejemplo, la proliferación celular y/o el desarrollo de tumores, su exposición a la fuentes de material biológico de origen animal, el riesgo asociado al uso de vectores virales y cualquier otro riesgos no conocido;

(c) ofrecer la máxima claridad relacionada con los beneficios potenciales de participar en ensayos clínicos con células madre, para que los pacientes puedan elegir las alternativas terapéuticas más razonables; el consentimiento informado debe de dejar claro y enfatizar los aspectos relacionados con la novedad y los experimental de estas intervenciones basadas en células madre. Es muy importante minimizar las creencias que los pacientes puedan tener sobre su potencial eficacia terapéutica;

(d) rechazar cualquier conflicto de interés entre los investigadores sobre la financiación o no, de estos ensayos, de los financiadores y de las instituciones en las que se estén llevando a cabo cualquier investigación con células madre;

(e) monitorizar los efectos sobre la salud de los sujetos sometidos a la investigación por largos periodos de tiempo y a la protección sobre la confidencialidad de sus datos clínicos;

(f) crear un plan claro, temporal y efectivo para informar sobre los efectos adversos;

(g) ofrecer un plan clínico que le ofrezca un tratamiento para la toxicidad, incluyendo el tratamiento de posibles tumores que pudieran generarse. Este plan podría incluir la compensación por daños relacionados con la investigación; y

(h) asegurar una cobertura de su seguro o cualquier otra fuentes medica o financiera ofrecida a los pacientes para cubrir complicaciones potenciales que provengan de la participación en esta investigación.

6.1 Inspección Reguladora

El fin de una revisión reguladora y su inspección es asegurar que los ensayos clínicos con células madre son seguros, que representa un éxito científico, y que están diseñados y llevados a cabo de forma que genere resultados sólidos y que puedan ser de valor para toda la comunidad científica.

Recomendación 21: Todos los estudios relacionados con aplicaciones clínicas con células madre, independientemente de si el promotor es publico o privado, deben de estar sujetas a revisores independientes, autorizadas y su desarrollo monitorizado por inspectores relacionados con la investigación, y apoyados por expertos apropiados, con objeto de evaluar los aspectos particulares de la investigación con células madre y su aplicación a una variedad de disciplinas clínicas. Esta revisión y su posterior seguimiento debe de ser independiente de los investigadores e independiente de si se realiza en nivel institucional, regional, o nacional o si los investigadores utilizan los servicios de contratación de una organización de investigación.

Para minimizar cualquier conflicto de interés que pueda perjudicar el diseño de la investigación y para propagar los éxitos de la investigación sobre futuras personas interesadas, será necesario, que el ensayo clínico con células madre tenga revisores independientes y un adecuado consentimiento informado para su realización, así como para respetar la

aceptación voluntaria de las personas que participen en los mismos.

La evaluación independiente de los proyectos de investigación con células madre se puede llevar a cabo por diferentes agentes, incluyendo agencias financiadoras, evaluadores locales, y comités de bioseguridad y monitorización. Para iniciar un ensayo clínico con células madre es crítico que los investigadores sigan y cumplieren las normas aprobadas por sus agencias reguladoras nacionales.

Recomendación 22: En países donde no existan agencias reguladoras nacionales, la ISSCR recomienda a los gobiernos que desarrollen competencias reguladoras a nivel nacional, regional o local, para poder monitorizar las intervenciones clínicas basadas en productos usando células madre. La ISSCR se esforzará para proveer de los consejeros profesionales a aquellas instituciones gubernativas interesadas en crear su propia estructura de regulación.

En muchos países, los procesos reguladores de aprobación del ensayo, requieren un compromiso del investigador definiendo detalles precisos del ensayo clínico, protocolos detallados de investigación, guías de producción celular y la información toxicológica.

6.2 Estándares para la evaluación.

6.2.1 Elementos del proceso de evaluación.

Será necesario expertos especializados para el estudio de los protocolos clínicos para los tratamientos con células madre, especialmente aquellos usando preparaciones novedosas.

Recomendación 23: Los procesos de evaluación de los ensayos clínicos con células madre debe contar con expertos capaces de evaluar (a) los estudios preclínicos realizados *in vitro* e *in vivo*, que constituyen la base del desarrollo del estudio clínico y (b) las bases científicas sobre la que se asienta el protocolo del ensayo, su adecuada planificación de los puntos de análisis, las consideraciones estadísticas, y cualquier tema específico relacionado con la protección del sujeto.

Los evaluadores deberán además juzgar si la propuesta de estudio clínico basado en células madre representa una mejora para la salud o para generar nuevos e importantes conocimientos. Será parte del proceso de revisión, la comparación del valor relativo de la intervención con células madre para establecerlo como método terapéutico.

6.2.2 Análisis de Riesgo-Beneficio. Como discutíamos en la Sección 5, los estudios preclínicos deberían constituir una evidencia sólida sobre la seguridad y el beneficio de una intervención con células madre y para justificar su uso en un ensayo clínico en humanos.

Recomendación 24: Los riesgos deben ser identificados y reducidos y los beneficios potenciales sobre los sujetos deben ser delineados de forma realista y no sobredimensionados. La selección de los sujetos puede afectar el riesgo y los beneficios del estudio y los sujetos deben ser seleccionados para minimizar los riesgos, maximizar la capacidad de análisis de los resultados y aumentar los beneficios de los individuos estudiados y de la sociedad.

6.2.3 Su comparación con terapias ya existentes. Las enfermedades de origen genético o adquiridas, pueden diferir ampliamente en su grado de discapacidad, morbilidad y de sus opciones terapéuticas disponibles. Estos hechos tienen un impacto crucial en las decisiones para proceder a su aplicación clínica con una nueva aproximación con células madre, lo cual es en sí mismo experimentalmente y potencialmente arriesgado.

Recomendación 25: Como principio general, una aproximación basada en células madre debe conllevar una mejora clínica competitiva o superior a la terapia ya existente. Si ya existe esa terapia eficaz, el riesgo asociado con el uso de células madre debe ser bajo y la aproximación debe ofrecer una ventaja adicional (por ejemplo una mejor respuesta funcional; un procedimiento único (administración celular) frente a otras terapias con drogas de larga duración y con efectos colaterales; una reducción importante en los costes). Si no disponemos de una terapia eficaz, entonces la severidad de la enfermedad, especialmente si la enfermedad a ser tratada causa discapacidad severa o amenaza para la vida, esto podría justificar el riesgo de una intervención con células madre sobre pacientes. Se debe llevar a cabo el esfuerzo máximo para minimizar cualquier riesgo de cualquier efecto adverso asociado con esta aproximación con células madre. Debemos además cuidar no crear esperanzas infundadas para los pacientes con un mal pronóstico a corto tiempo.

6.2.4 Cuidados mínimos. La ISSCR reconoce que la investigación con células madre es un esfuerzo internacional donde las reglas locales difieren de forma importante. Deben darse las mejores condiciones para conseguir los mejores cuidados en un lugar determinado, teniendo en cuenta los factores de calidad en el entorno. La ISSCR desaconseja totalmente llevar a cabo ensayos clínicos en países solamente para beneficiar a los pacientes locales de la agencia promotora. El ensayo terapéutico, si es aprobado, debe ser abierto a toda la población que participa del mismo a través de sus sistema de salud, o para todos aquellos que estén en contacto continuo con el ensayo clínico. Para un ensayo con varias alternativas podría ser justificado desarrollar un estudio comparando, la terapia con células madre con el mejor tratamiento usado localmente, y mirar si se ajusta a los parámetros de riesgo-beneficio a nivel local.

Recomendación 26: La investigación clínica debe comparar esta nueva terapia con células madre frente a la mejor terapia disponible para la población.

6.2.5 Selección adecuada de los pacientes. La ISSCR apoya el acceso libre a ensayos clínicos bien diseñados y efectivos usando células madre sin considerar, el estatus económico del paciente, la cobertura de su seguro, o su capacidad de pago. En ensayos clínicos con células madre, el promotor y el investigador principal tienen la responsabilidad ética de llevar a cabo el ensayo de buena fe, haciendo el mayor esfuerzo para asegurar los fondos económicos suficientes para que ninguna persona que pueda estar entre los criterios de inclusión sea excluida de participar en el ensayo por su incapacidad de hacer frente a los costes de este tratamiento experimental.

Recomendación 27: Los grupos de personas que participen en un ensayo clínico con células madre deben estar en condiciones de beneficiarse de los resultados de esta investigación, siempre que sea posible. Ningún grupo debe ser excluido de la posibilidad de participar en un ensayo clínico sin una adecuada justificación.

6.2.6 Condiciones para el consentimiento informado voluntario. Aunque sea culturalmente sensible, el consentimiento informado voluntario es un componente necesario en la conducta ética de la investigación clínica y de protección de las personas. Con respecto a las intervenciones con células madre, para los que

los pacientes más desesperados tienen altas expectativas de un beneficio terapéutico, el consentimiento informado debe aclarar la naturaleza experimental y preliminar de esta intervención clínica. Los investigadores implicados en la investigación clínica deben asegurarse de que los participantes en la misma entienden los aspectos esenciales del estudio – específicamente que esta puede ser la primera vez que estas células obtenidas experimentalmente van a ser usadas en seres humanos, que los estudios con animales de experimentación no siempre predicen los efectos de estas terapias en humanos, que la razón de este estudio puede ser solo garantizar la bioseguridad, que los riesgos son desconocidos y que anteriormente, algunas de las personas participando de ensayos similares han sufrido efectos adversos serios, incluyendo la muerte. Los sujetos deben comprender que su participación es enteramente voluntaria y no vinculada a su tratamiento clínico y que su participación, no interferirá con su futuro seguimiento clínico.

Recomendación 28: El consentimiento informado es particularmente importante para aquellos ensayos clínicos que impliquen intervenciones muy innovadoras.

(a) Los pacientes deben ser informados cuando los productos derivados de células madre no hayan sido utilizados previamente en humanos y que los investigadores no saben si estos actuarán como se espera.

(b) Las intervenciones basadas en células, a diferencia de muchos tratamientos farmacológicos o incluso muchas implantes de prótesis, permanecerán en el cuerpo y puede que continúen generando efectos adversos durante el resto de la vida del paciente. La posible irreversibilidad del trasplante debe de ser explicado con claridad.

(c) Los sujetos deben de ser informados sobre la fuente de las células para que su valor sea aceptado.

(d) Hay que asegurarse de que el sujeto entiende cada proceso del ensayo clínico. El grado de comprensión del sujeto, debe de asegurarse, idealmente, mediante un test escrito o oral durante el proceso de aceptación del consentimiento informado.

(e) Los Comités de investigación con sujetos humanos deben de asegurarse que los documentos de consentimiento informado incluyen explícitamente cualquier duda y

posibles riesgos y que expliquen la naturaleza experimental del estudio clínico.

Reconociendo el valor potencial de las terapias con células madre para personas con daño cognitivo, debemos desarrollar medidas y usar a sus representantes legales para que estos puedan tomar las decisiones más adecuadas y para monitorizar la situación en nombre de los pacientes. Es importante que estas personas y sus anomalías, no sean excluidas de los avances biomédicos que atañe a las células madre. Al mismo tiempo, estas personas deben ser consideradas como especialmente vulnerables y se deben tomar aquellas medidas para involucrar a sus cuidadores o dejar las decisiones en aquellos que estén debidamente capacitados e informados para tomar las apreciaciones sobre las investigaciones y crear todo tipo de protección.

6.3 Monitorización del paciente e informe de los efectos adversos

Recomendación 29: Se debe de organizar un plan de monitorización de los datos que incluya criterios de seguridad de los datos y un procesos de monitorización, en todos los estudios clínicos, y se deben preparar las actualizaciones agregadas para ponerlas a disposición de los evaluadores cuando estos las demanden, completadas con los informes sobre los efectos adversos y los datos estadísticos asociados.

La salud de los pacientes debe ser cuidadosamente monitorizada durante toda la duración del ensayo con células madre, la privacidad debe ser respetada y los paciente son libres de abandonar el ensayo sin castigo, y seguir cualquier nueva información sobre los efectos de la intervención o de los posible cambios clínicos que pueda sufrir el paciente durante el curso de la investigación

Recomendación 30: El abandono de un paciente del ensayo clínico debe de hacerse de forma ordenada para garantizarle la mayor seguridad física o psicológica. Dado que los productos celulares trasplantados pueden permanecer durante largos periodos de tiempo, y dependiendo de la naturaleza de la intervención experimental con células madre, podría ser necesario monitorizar la salud de los pacientes durante largos periodos de tiempo, así como ofrecerles todas las garantías de privacidad para los pacientes en seguimiento.

Recomendación 31: Para poder entender el avance científico, se debe solicitar a los pacientes, en caso de fallecimiento, su consentimiento para hacerles la autopsia parcial o completa, con el fin de obtener información sobre el grado de éxito del implante celular y las consecuencias funcionales. Cualquier solicitud de autopsia debe ser considerada como sensible desde un punto de vista familiar o cultural.

Este es un tema delicado, pero sin acceso al material post-mortem, la información que nos da el ensayo clínico se verá sustancialmente reducido y esto es un serio problema para la mejora de las condiciones o la administración del producto en futuros ensayos.

Recomendación 32: Los investigadores deben de facilitar la selección de datos sobre las características socio-culturales de los participantes en el ensayo clínico, los niveles de compensación económica (si es de aplicación), y la naturaleza y extensión de cualquier beneficio o daño resultante de su participación en a investigación. Estos datos son cruciales para los investigadores en los servicios de salud y los responsables políticos para poder mejorar el desarrollo de futuros ensayos clínicos y asegurar la utilidad de la información obtenida para informar de las decisiones políticas tales como la aprobación de coberturas aseguradoras para estos tratamientos basados en células.

6.4 Publicación de los Resultados de la investigación.

Es muy recomendable publicar los resultados, sean positivos o negativos, y los efectos adversos del ensayo, con el fin de incentivar la transparencia de la traslación clínica de las nuevas terapias celulares, así como para asegurar terapias celulares efectivas y competitivas, y prevenir a los futuros participantes de estas terapias de riesgos innecesarios.

Recomendación 33: Los investigadores deben publicar los resultados positivos y negativos, así como los efectos adversos para asegurar la integridad de la información científica y promover los mejores niveles de conducta profesional, los investigadores deben presentar sus resultados en conferencias científicas o en revistas científicas de calidad antes de informar de su investigación a los medios de comunicación o a grupos en defensa de los pacientes y asociaciones de pacientes.

7. Innovaciones Médicas con Células Madre

Históricamente, muchas innovaciones médicas han sido adoptadas por la práctica clínica sin un ensayo clínico formal. Algunas innovaciones han sido muy significativas y han supuesto un enorme avance para el tratamiento clínico, mientras que otras han sido inefectivas o incluso perjudiciales. En contraste con los tratamientos comerciales ofrecidos usando tratamientos no probados con células madre y mencionados en la Sección 2, ISSCR agradece que solo en algunos casos particulares, los clínicos puedan justificar el intentar tratamientos innovadores médicos con células madre, en un pequeño grupo de enfermos graves.

En el caso de innovaciones médicas usando terapias celulares con células madre o sus derivados, su especial condición, justifica un elevado nivel de precaución. Las enfermedades potenciales de ser tratadas con terapias con células madre, son de las enfermedades más intratables, y discutidas por los clínicos y el interés en investigación con células madre ha creado organizaciones de asociaciones de pacientes con unas altas esperanzas para la exploración de futuras aplicaciones con células madre. Debido a su novedad científica, las células madre y sus derivados, pueden comportarse de forma impredecible cuando se administran a pacientes que con el uso de nuevas drogas o cuando se modifican técnicas quirúrgicas. Algunas pruebas en la innovación médica usando estas células madre y sus derivados, pueden inadvertidamente violar el principio ético de “no crear daño”, produciendo más daño que beneficio.

Los cuidados médicos innovadores y la investigación clínica persiguen diferentes éxitos. El mero hecho de que un determinado procedimiento sea clínicamente innovador no lo califica como de investigación clínica. La investigación clínica persigue producir conocimiento general sobre nuevos tratamientos con células o con drogas, o nuevas aproximaciones a la cirugía. Sorprendentemente, el beneficio del paciente individual no es principal foco de interés de la investigación clínica, ni es el beneficio del paciente individual el foco primario de los Comités de investigación de los pacientes, supervisando la investigación clínica. En contraste, la innovación médica no está diseñada para producir un conocimiento global, sino tiene como objeto, generar nuevas formas de cuidados médicos que tengan una posibilidad razonable de éxito, para pacientes con pocas o no adecuadas alternativas

médicas. A diferencia de la investigación clínica, el principal objetivo de los cuidados médicos innovadores es mejorar la condición individual del paciente

Aunque los cuidados médicos innovadores no son considerados como “investigación” propiamente dicha, esta sujeta a revisiones científicas y éticas y a la adecuada protección del paciente. Esto es especialmente importante para la innovación médica con células madre. Dadas las muchas peculiaridades que rodean la infusión de células en zonas ectópicas, y los importantes retos en el procesamiento y la producción de productos celulares, solo en circunstancias excepcionales ISSCR cree que podría ser adecuado intentar innovaciones médicas usando células madre o derivados. La ISSCR considera que las siguientes recomendaciones serán solo de aplicación para aquellos pacientes graves que carezcan de buenas alternativas médicas.

Recomendación 34: Los científicos-clínicos pueden dar terapias con células madre no-demostradas, a pequeños grupos de pacientes fuera del contexto de un ensayo clínico formal, siempre que

(a) exista un plan escrito para dicho procedimiento que incluya:

(i) Que sea científicamente razonable y razonada la justificación del porque este procedimiento tiene una posibilidad razonable de éxito, incluyendo cualquier evidencia preclínica de prueba de concepto, de su eficacia y seguridad.

(ii) una explicación del porque esta propuesta de tratamiento con células madre debe ser iniciado, comparado con tratamientos ya existentes,

(iii) la caracterización completa de los tipos celulares que serán trasplantados y sus características, tal como se definió en la Sección 4, Procesamiento celular y su Producción;

(iv) la descripción de cómo las células serán administradas, incluyendo, drogas adyuvantes, agentes y procedimientos quirúrgicos; y

(v) un plan de seguimiento clínico y de recogida de datos para

asegurar la efectividad y los efectos adversos de la terapia celular;

(b) Que el plan escrito sea aprobado mediante un proceso de revisión científica y por expertos que carezcan de interés en el procedimiento propuesto

(c) Los responsables clínicos y administrativos tomarán las decisiones adecuadas para apoyar las innovaciones médicas y la institución será responsable de apoyar los procedimientos innovadores

(d) Todo el personal tendrá la cualificación necesaria y la institución donde se realizará el procedimiento proporcionará las facilidades necesarias para la correcta y la monitorización de del control y calidad clínica.

(e) El consentimiento informado voluntario será dado a los pacientes para certificar su conocimiento de que la intervención es un ensayo no demostrado así como el riesgos y beneficios del mismo.

(f) Habrá un plan de acción para los efectos adversos que incluya detalladamente su desarrollo en el tiempo, el cuidado médico adecuado y si fuese necesario el soporte psicológico.

(g) Estará a disposición de los pacientes una adecuada cobertura sanitaria o financieras o apoyo médico para cubrir cualquier complicación derivada del tratamiento; y

(h) Los investigadores clínicos aportarán su experiencia con cada paciente para contribuir al conocimiento global del tratamiento. Esto incluye:

i. Analizarán los resultados de la investigación de forma objetiva y sistemática;

ii. Prepararán un plan de comunicación a la comunidad científica, que incluirá los resultados negativos y los efectos adversos, para garantizar resultados críticos (por ejemplo, enviar

resúmenes a congresos especializados o su publicación en revistas científicas de calidad); y

- iii. **Llevar esta información a un ensayo clínico formal en el menor tiempo posible tras la experiencia obtenida en un grupo reducido de pacientes.**

Bajo ningún concepto se puede explotar a pacientes desesperados, minando la confianza del público hacia la investigación con células madre y retrasando innecesariamente ensayos clínicos mejor diseñados. Muchos de los que han ofrecido terapias celulares pueden asegurar que ofrecen un cuidado clínico innovador en otras instituciones médicas, principalmente por la propia naturaleza conservadora del cuidado médico. La estricta aplicación de los criterios mencionados arriba a muchos de los tratamientos clínicos que se ofrecen fuera del contexto de un ensayo clínico podrían identificar atajos importantes que pondrían en cuestión la legitimidad de los intentos lógicos de la innovación médica.

8. Consideraciones sobre Justicia Social

Mientras que cualquier investigación esta bajo el paraguas de la justicia, existen razones adicionales para mencionar a la justicia dentro del contexto de la investigación trasnacional con células madre. En primer lugar, los argumentos ético que apoyan la investigación con células madre dependen en parte de su potencial para la adquisición de conocimientos científicos que pueden resultar en terapias o curas para enfermedades, así como los posible beneficios para la salud asociados al avance del conocimiento científico o asociado a desarrollo tecnológico o metodológico. Así, gobiernos, instituciones, investigadores y suministradores, tienen la responsabilidad de apoyar lo que genere un beneficio público y especialmente asegurar que beneficios que se desprendan serán correctos y adecuados en justicia. Segundo, que la investigación con células madre nos ofrece el potencial de poder desarrollar nuevas terapias que podrían ser compartidas internacionalmente. El elegir que tratamientos se aplicaran en el desarrollo clínico y como, necesitará una especial anuencia desde el punto de vista de la justicia social.

Abordar temas de justicia social en cada paso que hagamos en la investigación e involucrar a las diferentes partes –investigadores, instituciones, compañías, agentes financiadores,

revisores, éticos y políticos- requerirá procedimientos cuidadosos y adaptados localmente.

Recomendación 35: Las agencias reguladoras y de inspección, (locales, nacionales e internacionales) deben de incluir la consideración de justicia social en sus evaluaciones. Estos mecanismos incluirán (a) la participación de la comunidad y de los abogados de los pacientes en las discusiones públicas, en los comités de representación, y en los comités de evaluación de los procedimientos de inspección; (b) la posibilidad de discusión libre sobre temas éticos; (c) y el reforzar, a través de agencias especializadas, las consideraciones de justicia social.

Los investigadores no deben levantar falsas esperanzas y deben abordar de forma honesta y con seriedad los riesgos, el malestar y las posibilidades que esto conlleva. De igual forma, los opositores a esta investigación no deberán levantar alarmas infundadas. La discusión debe de ser transparente, adecuada, interactiva, comprendida, crítica y educada.

Recomendación 36: Los informes sobre la investigación con células madre deberán de tener una base científica. Se necesitarán discusiones abiertas de los fallos, de los efectos adversos, o de la falta de cambios significativos en el estado del paciente tratado. Los defensores de los pacientes deberán de seguir las mismas pautas de discusión.

Recomendación 37: Es importante un compromiso publico por parte de la política seguida desde las agencias gubernamentales. Las consultas deberán ser entendidas e interactivas.

Recomendación 38: La ISSCR buscará optimizar los bienes sociales, lo que nos lleva a las consideraciones siguientes:

(a) Se deben de establecer colecciones de células madre con distintas fuentes genéticas.

(b) Las colaboraciones entre los investigadores y sus instituciones debe de estar bien organizadas para optimizar la adecuada cooperación entre las partes e incrementar la capacidad de interacción y el beneficio social.

(b) El acceso abierto es muy importante. El acceso dependerá de los acuerdos adoptados y los modelos de empresa que serán percibidos como correctos por todos los actores, incluyendo a los pacientes, proveedores, pagadores, compañías y gobiernos. Por tanto, la ISSCR:

- i. **anima la discusión entre los accionistas para identificar y evaluar distintos modelos y alternativa; y**
- ii. **anima a desarrollar y a generar modelos alternativos de propiedad intelectual, de licencias, de desarrollo de productos y de financiación pública para promover limpiamente y ampliar el acceso universal al diagnóstico y a las terapias basadas en células madre.**

Recomendación 39: La mejor aspiración ética – y una vez demostrado que una terapia con células madre ofrece un mejor beneficio terapéutico – sería que las compañías comerciales, siempre sujetas a su disponibilidad financiera, pueden ofrecer tratamientos terapéuticos a personas que viven en países de bajo nivel económico, y que de otra manera quedarían excluidas de los beneficios de estas terapias con células madre. Las academias y otras instituciones que patenten terapias con células madre o novedades diagnósticas podrían incorporar estos acuerdos en sus permisos sobre la propiedad intelectual.

La ISSCR continuará jugando un papel importante, en continuo diálogo con los políticos, el público, y la comunidad de investigadores, para establecer normas de justicia social asociada a esta investigación.

9. Revisiones continuas de esta Guía

Recomendación 40: Esta guía será analizada y revisada para adecuarla a los nuevos avances científicos y para indicar los avances específicos en la investigación traslacional.

10. Agradecimientos

Esta Guía ha sido elaborada por el Grupo de Trabajo de Traslación Clínica de Células Madre de la ISSCR, un grupo de científicos multinacional, multidisciplinar, clínicos, éticos, y

reguladores de 13 países. Este grupo desea agradecer la gran ayuda prestada por los representantes de la U.S. Food and Drug Administration.

La ISSCR agradece y reconoce el apoyo financiero del programa “EUROCORES Programme EuroStells, una iniciativa de la “European Science Foundation (ESF), apoyada por la Comisión Europea, El Sexto Programa Marco, con el número de contrato ERAS-CT-2003-98409.

La financiación de la investigación deriva de la participación de organizaciones nacionales. EuroSTELLS esta dirigida por el European Medical Research Councils (EMRC) en la ESF. La ISSCR también agradece a la Alzheimer’s Research Foundation, The Ellison Medical Foundation, y la Juvenile Diabetes Research Foundation por sus generosas aportaciones para ayudar al grupo de trabajo.

Los miembros del grupo de trabajo son:

Olle Lindvall, MD PhD, *Co-Chair, Laboratory of Neurogenesis and Cell Therapy, Section of Restorative Neurology, Wallenberg Neuroscience Center, Sweden*

Insoo Hyun, PhD, *Co-Chair, Department of Bioethics, Case Western Reserve University School of Medicine, USA*

Lars Åhrlund-Richter, PhD, *Department of Woman and Child Health, Karolinska Institutet, Sweden*

Elena Cattaneo, PhD, *Centre for Stem Cell Research, University of Milano, Italy*

Marina Cavazzana-Calvo, MD, PhD, *Hôpital Necker-Enfants Malades, Department of Biotherapy, France*

Giulio Cossu, MD, *Stem Cell Research Institute, Dibrat, Istituto San Raffaele, Italy*

George Q. Daley, MD, PhD, *Division of Hematology/Oncology, Children’s Hospital Boston, USA*

Michele De Luca, MD, *Centre for Regenerative Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Italy*

Ira J. Fox, MD, *University of Pittsburgh-McGowan Institute for Regenerative Medicine, Department of Surgery, USA*

Claude Gerstle, MD, *Delray Beach, USA*

Robert A. Goldstein, MD, PhD, *Juvenile Diabetes Research Foundation International, USA*

Göran Hermerén, PhD, *Department of Medical Ethics, Lund University, Sweden*

Katherine A. High, MD, *The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, USA*

Hyun Ok Kim, MD, PhD, *Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital Cell Therapy Center, South Korea*

Hin Peng Lee, MD, *Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore*

Ephrat Levy-Lahad, MD, *Medical Genetics Institute, Shaare Zedek Medical Center, Hebrew University Medical School, Israel*

Lingsong Li, MD, PhD, *Peking University Stem Cell Research Center, People's Republic of China*

Bernard Lo, MD, *University of California, San Francisco, USA*

Daniel R. Marshak, PhD, *PerkinElmer Inc., People's Republic of China*

Angela McNab, MA, *UK Department of Health, UK*

Megan Munsie, PhD, *Government Affairs and Public Policy, Australian Stem Cell Centre, Australia*

Hiromitsu Nakauchi, MD, PhD, *University of Tokyo, Institute of Medical Science, Japan*
Mahendra Rao, MD, PhD, *Invitrogen, USA*

Carlos Simon Valles, MD, PhD, *Centro de Investigacion Principe Felipe, Spain*

Alok Srivastava, MD, *Christian Medical College, India*

Jeremy Sugarman, MD, MPH, MA, *Berman Institute of Bioethics and Department of Medicine, Johns Hopkins University, USA*

Patrick L. Taylor, JD, *Children's Hospital Boston, USA*

Anna Veiga, PhD, *Centre de Medicina, Regenerativa de Barcelona, Spain*

Laurie Zoloth, PhD, *Feinberg School of Medicine, Northwestern University, USA*

Adrienne L. Wong, PhD, *ad hoc contributor, Juvenile Diabetes Research Foundation International, USA*

Los miembros del ISSCR:

Nancy Witty, Director Ejecutivo

Heather Rooke, Editor Científico

Patricia Smolin, Coordinador de los Comites

Michael Hagedorn, Administrative Director

Meagan Comerford, Marketing Communications Manager

Full member affiliations can be found at

<http://www.isscr.org/clinical%5Ftrans/members.html>

11. Apendices

Apéndice 1: Manual del Paciente sobre Terapias con Células Madre.

La ISSCR recibe muchas preguntas relacionadas con las terapias clínicas con células madre. In el Manual del Paciente sobre Terapias con Células Madre hemos analizado los elementos más importantes que subyacen a estas cuestiones y detallan los criterios clave, los signos de precaución, y preguntas que hacer cuando se plantee una terapia con células Madre.

Puede encontrar este texto en ingles y en español en:

Patient Handbook on Stem Cell Therapies:

http://www.isscr.org/clinical_trans/patienthandbook.pdf

Apéndice 2: Regulación Internacional, Nacional y Local: Guías y principios

Un link con las regulaciones, guías, profesionales y otras fuentes está disponible en ingles en:

http://www.isscr.org/clinical_trans/app2.cfm

A2.1 Codes of Conduct for Research Involving Human Subjects.

A2.2 Existing International Regulations and Regulatory Bodies and Professional Organizations Governing Cell-Based Therapies

A2.3 Existing International Regulations and Guidelines Governing Procurement of Tissues or Organs for Cell Therapies and Research Involving Human Subjects

A2.4 Existing International Regulations Governing Good Manufacturing Practice

Apéndice 3: Artículos Relacionados

Åhrlund-Richter, L., De Luca, M., Marshak, D.R., Munsie, M., Veiga, A., and Rao, M. (2009).

Isolation and production of cells suitable for human therapy: Challenges Ahead. *Cell Stem Cell*. 2009 Jan 9;4(1):20-6. Epub 2008 Dec 8. PMID: 19058776.

Daley, G. Q., Hyun, I., and Lindvall, O. (2008). Mapping the Road to the Clinical Translation of Stem Cells. *Cell Stem Cell* 2, 139-140. <http://download.cell.com/cell-stem-cell/pdf/PIIS193459090800012X.pdf>

Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K. W., McNab, A., Robertson, J., Skene, L., and Zoloth, L. (2007). Ethical Standards for Human-to-Animal Chimera Experiments in Stem Cell Research. *Cell Stem Cell* 1, 159-163. <http://download.cell.com/cell-stem-cell/pdf/PIIS193459090700080X.pdf>

Hyun, I., Lindvall, O., Åhrlund-Richter, L., Cattaneo, E., Cavazzana-Calvo, M., Cossu, G., De Luca, M., Fox, I. J., Gerstle, C., Goldstein, R. A., Hermerén, G., High, K. A., Kim, H. O., Lee, H. P., Levy-Lahad, E., Li, L., Lo, B., Marshak, D. R., McNab, M., Munsie, M., Nakauchi, H., Rao, M., Rooke, H. M., Simon Valles, C., Srivastava, A., Sugarman, J., Taylor, P. L., Veiga, A., Wong, A. L., Zoloth, L. and Daley, G. Q. (2008). New ISSCR Guidelines Underscore Major Principles for Responsible Translational Stem Cell Research. *Cell Stem Cell* 3, 607-610.

Apéndice 4: Acrónimos y Definiciones

Trasplante: Se refiere al trasplante de células de un donante a otra persona.

Trasplante autólogo: Se refiere al trasplante de un paciente con sus propias células.

Tejido ectópico: Es un tejido extraño que se forma en un tejido distinto al de su localización original como consecuencia de una transferencia de células.

Ex vivo: (Latín, fuera de un organismo vivo) Se refiere la manipulación de las células, tejidos u órganos fuera del cuerpo con el fin de intentar retornarlo al organismo vivo.

Uso Homologo: Se refiere al uso terapéutico de las células en su contexto fisiológico, por ejemplo, el trasplante de células madre hematopoyéticas para regenerar la sangre.

In vivo: (Latín, dentro del organismo vivo) que ocurre dentro del cuerpo.

In vitro: (Latín, sobre cristal) que ocurre fuera del cuerpo.

Use No-homologo: Se refiere al uso terapéutico de células fuera de su contexto fisiológico original, por ejemplo, el trasplante de células madre hematopoyéticas en el corazón para reparar o regenerar el tejido miocárdico.

Teratoma: Una masa benigna y encapsulada de tejido complejos y diferenciados que poseen componentes de las tres capas embrionarias: el ectodermo, endodermo, y mesodermo. Usado para verificar la pluripotencialidad de las células madre (su capacidad de formar todos los tejidos del cuerpo).

Tumorigenicidad: La propiedad de las células de generar tumores o de provocar su crecimiento anormal.

AHCTA, Alliance for Harmonisation of Cellular Therapy Accreditation. AHCTA representa a la American Association of Blood Banks (AABB), American Society for Blood & Marrow Transplantation (ASBMT), European Federation for Immunogenetics (EFI), European Group for Blood & Marrow Transplantation (EBMT), Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT), International Society for Cellular Therapy (ISCT) (Europe), Joint Accreditation Committee ISCT-EBMT (JACIE), International NETCORD Foundation, and the World Marrow Donor Association (WMDA). Para más información: www.ahcta.org

ISCF, International Stem Cell Forum. (Foro Internacional de Células Madre). El ISCF representa a los 21 países que iniciaron la investigación con células madre en el mundo y que gestiona varios proyectos internacionales que estudian aspectos claves para los investigadores en esta materia y a sus financiadores. Más información: www.stemcellforum.org