



Asociación Nacional de
Comités de Ética de la Investigación

ANCEI

B O L E T Í N

VOL. V / N° 4 / 2022

COORDINADORAS DEL BOLETÍN

Milagros Alonso Martínez
Iciar Alfonso Farnós
Arantza Hernández Gil
María Rodríguez Velasco
Meritxell Torres Paisal
(Secretaria de redacción)

COMITÉ CIENTÍFICO

Diana Navarro Llobet
María González Hinjos
Patricia Fernández del Valle
Pablo Ferrer Salvans
Ana Belén Cruz Valiño

COMITÉ EDITORIAL

Rosa M^a Conde Vicente
Emilia Romero de San Pío
Eduardo Asensi Pallarés
Olga Díaz de Rada Pardo
M^a Concepción Martín Arribas
Alexis Rodríguez Gallego

ÍNDICE

Introducción	1
Organoides humanos. Aspectos éticos, legales y sociales	2

El presente boletín describe qué son los organoides humanos, su aplicabilidad como prometedores sistemas modelo para poder estudiar el desarrollo tisular y diseñar nuevas terapias, así como las cuestiones éticas relacionadas con la investigación biomédica y clínica y los retos que se plantean para llevar a cabo investigación tanto básica como traslacional.

Esperamos que esta publicación pueda ser útil para investigadores y miembros de los comités de ética de la investigación en el desarrollo de sus funciones.

Un cordial saludo

Junta Directiva ANCEI

ORGANOIDES HUMANOS. ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES

Eva Ortega¹, María Berdasco², Carmen Guerra³, Melanie Goisau⁴, M^a Concepción Martín-Arribas⁵

¹Directora del Biobanco CNIO. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). ²Grupo de Terapias Epigenéticas. Programa de Hematología Experimental y Clínica. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. ³Grupo de Oncología Experimental. Programa de Oncología Molecular. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). ⁴Research Officer. European Research Infrastructure for Biobanking and Biomolecular Resources (BBMRI-ERIC). ⁵Ex-secretaria del Comité de ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III. Ex-presidenta de ANCEI.

¿Qué son los organoides?

El término “organoide” se ha utilizado convencionalmente para describir cultivos tridimensionales (3D) utilizados para estudiar la organogénesis *ex vivo*. Investigaciones recientes emplean células madre para impulsar el desarrollo *in vitro* de pequeñas estructuras celulares tridimensionales que arquitectónica y funcionalmente “se asemejan a sus contrapartes *in vivo* y adoptan al menos algunas funciones del órgano”¹. Podemos definir, pues, un organoide como una unidad funcional de un órgano determinado, que es capaz de reproducir en cultivo una estructura biológica similar, tanto en su función como en su estructura a su equivalente *in vivo*.

¿Para qué sirven?

Los organoides humanos, es decir, derivados de células humanas, se han convertido en prometedores sistemas modelo para estudiar el desarrollo tisular y diseñar nuevas terapias, por estar más próximos a los estudios *in vivo* que los sistemas de cultivo clásico (2D) y, por tanto, obteniendo mejores resultados.

Gracias al impulso y al interés generado, se dispone de organoides cada vez más complejos de diferentes órganos (intestino, páncreas, retina, riñón y cerebro, por ejemplo), que permiten estudiar patologías, como el cáncer o las enfermedades neurodegenerativas. La combinación del empleo de organoides con las técnicas de edición génica, como el sistema CRISPR (*Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeats*), posibilita avanzar rápidamente en el conocimiento de los mecanismos moleculares de distintas enfermedades, así como del desarrollo embrionario.

Los organoides son también muy útiles en estudios de toxicidad de fármacos (ensayos preclínicos), en la medicina personalizada,

en la medicina regenerativa e incluso en el trasplante de órganos. No obstante, todavía se está lejos de generar órganos completamente funcionales. Su arquitectura celular se asemeja a la observada en el desarrollo del primer trimestre de desarrollo fetal y suelen carecer de la organización e interacciones celulares de los órganos *in vivo* (p.ej, ausencia de vasos sanguíneos, nervios o sistema inmunológico).

Actualmente se dispone de biobancos de organoides, lo que incrementa aún más sus posibilidades de uso. Cabe citar entre otros el Biobanco de organoides del Hubrecht Institute de la Academia Real Holandesa de las Ciencias (KNAW), el Hub de Organoides de la Plataforma Nacional de Biobancos y Biomodelos que agrupa a los distintos biobancos que generan organoides o el Biobanco de organoides de tejido colónico normal y tumoral del Centro de Investigaciones Biomédicas en Red, área de Oncología (CIBERONC- ISCIII) y del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

¿Cómo se generan los organoides?

El desarrollo de organoides puede iniciarse a partir de al menos tres tipos de células: células madre embrionarias (ESC), células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y células madre adultas. A su vez, las células de origen pueden ser normales o patológicas. Estos tipos celulares se utilizan debido a su capacidad para dividirse y producir más células madre, así como por el conocimiento actual de protocolos de cultivo hacia la diferenciación a múltiples tipos celulares.

Una vez aisladas, las células madre se colocan en placas de cultivo que contienen medios de cultivo específicos para el crecimiento o diferenciación de estas estructuras. Para que estos organoides crezcan se necesita un soporte físico o matriz al que adherirse para poder sobrevivir. Este soporte puede ser de colágeno, fibronectina, actina y laminina. Las células comienzan a proliferar, a expandirse y a organizarse *in vitro* en la estructura tridimensional y a diferenciarse de manera espontánea o inducida en los linajes o tipos celulares deseados, al agregar o retirar factores de diferenciación adecuados. Cada organoide celular/tisular requiere de medios de cultivo específicos.

Aspectos éticos, legales y sociales

Las cuestiones éticas relacionadas con los organoides humanos están vinculadas fundamentalmente a las ya identificadas en la biología del desarrollo humano y la investigación biomédica y clínica. Los procedimientos y las técnicas (p.ej. edición genética) utilizados para alcanzarlos generan importantes incertidumbres éticas y jurídicas que

requieren reflexión y regulación, entre las que cabría señalar:

- a) La definición del estatuto legal y moral de un organoide. Dadas sus características y origen, una cuestión clave será definir el estatuto legal y moral de un organoide, incluyendo aspectos como: qué tipo de entidad es un organoide, quién es el propietario del mismo, qué se puede y qué no se puede hacer con él. Estas preguntas son esenciales para la tecnología de organoides y son por ello un tema de debate importante en el campo de las células madre pluripotentes (hESC, iPSC), no así para los organoides generados de células madre adultas (por ejemplo, de un tumor). Las diferencias del estatuto moral pueden depender del tipo de organoide: no es lo mismo conseguir un riñón humano en cultivo, que un cerebro humano en cultivo o intentar desarrollar embriones humanos en una placa. Los derivados de las células humanas pluripotentes (hESC y iPSC) y, más concretamente los cerebroides y gastruloides (término utilizado para los embriones bioartificiales)², son los que generan mayores problemas éticos en tanto que pueden reproducir estadios tempranos del desarrollo humano y la posibilidad de que en el futuro pudieran manifestar alguna forma de conciencia³ y sensibilidad. Algunos autores⁴ definen los organoides como estructuras biotecnológicas que se caracterizan por su doble condición de origen humano y material tecnológico. Por un lado, al proceder de material biológico humano son similares a los sujetos fuente y como tal, mantendrían derechos de personalidad. Por otro lado, al ser material biológico manipulado biotecnológicamente, pueden ser considerados como objetos, invenciones y, por tanto, con valores similares a los objetos (valor comercial, precio, susceptibles de intercambio comercial). Y estos son aspectos que habría que regular.
- b) El modelo de biobancos de organoides y su gobernanza. La creación y el uso de organoides, en el marco de la investigación biomédica, implica generalmente la existencia previa de biobancos (de órganos, tejidos o células, células madre...), pero cada vez es mayor el interés por la creación de colecciones o biobancos de organoides que puedan destinarse para la medicina personalizada: véase el ejemplo de la fibrosis quística⁵. Así, los biobancos de organoides destinados a fines terapéuticos plantean desafíos éticos y prácticos

adicionales relacionados con el consentimiento informado de los donantes de la muestra de origen, la privacidad, las políticas de divulgación, el acceso comercial y la participación de los donantes en la gobernanza de los biobancos, desafíos sobre los que se requiere discusión de cara a revisar o diseñar nuevos modelos de gobernanza de los mismos. En este ámbito, algunos autores promueven el consentimiento “dinámico” explícito, lo que permitiría al donante desempeñar un papel relativamente activo, definir algunos de los términos de su participación y hacer ajustes en tiempo real; facilitaría además la trazabilidad y la devolución de resultados de interés para el donante. Sin embargo, este enfoque implica una inversión de tiempo y recursos que puede obstaculizar significativamente la investigación cuando los riesgos pueden ser mínimos⁵.

- c) Los problemas éticos derivados de la relación genética de los organoides con los donantes de las muestras de origen y también, dependiendo de su uso, con los posibles receptores en tanto que se les transfiere parte o todo el ADN del donante y se podría revelar información genética de terceros que afectase al donante y a sus familiares.
- d) El modelo estatal de donación altruista y gratuidad vigente puede entrar en conflicto con el interés comercial que suscitan. Ello plantea la necesidad de debatir y regular sobre la propiedad legal del organoide, la justa distribución de derechos entre donantes, investigadores y creadores de los organoides, o el uso de estos materiales en investigación por entidades sin ánimo de lucro o con ánimo de lucro (empresas farmacéuticas o empresas de biotecnología)⁵.
- e) Además de ser unas herramientas útiles para investigación biomédica, se espera que sean utilizados en la práctica clínica. Así, a partir de células madre cancerosas aisladas del tumor de un paciente se permite la generación de organoides personalizados en los que probar la respuesta específica a diferentes tratamientos. Los organoides tienen además el potencial uso para reemplazar tejidos dañados (medicina regenerativa) o incluso órganos (medicina de transplantes) como ya se ha demostrado en modelos animales⁶.

Tanto para la medicina personalizada como para la regenerativa, otro problema clave

es el de los ensayos clínicos y la evaluación del balance beneficio/riesgo. Los Comités de Ética de Investigación (CEI) y la legislación distinguen claramente entre investigación y uso clínico (práctica validada). Sin embargo, en ambos ámbitos la separación entre investigación y práctica clínica puede no estar clara⁶. Por un lado, utilizar organoides para probar fármacos de manera personalizada puede observarse como investigación porque brindan información sobre los mecanismos de acción de estos fármacos en cierta patología y, por otro, también podría considerarse práctica clínica cuando se convierte en parte de una estrategia de tratamiento para un paciente concreto. De igual modo, el primer trasplante de organoides se planteará en un marco puramente experimental³. Es más, si su aplicación como trasplante fuera eficaz, los organoides podrían estar disponibles comercialmente como productos de terapia avanzada (ATMP).

Estos ensayos complejos y sin datos previos de seguridad y eficacia requieren de un debate interdisciplinar previo sobre los puntos éticos sensibles que suscitan que, por supuesto, tenga en cuenta el contexto social.

Investigación y organoides. Retos

Una de las principales justificaciones para llevar a cabo investigación “de frontera” con organoides, tanto básica como traslacional, es su valor social, dado que abre una ventana que ayudará a comprender y tratar enfermedades que causan enorme sufrimiento.

Como se ha indicado anteriormente, las cuestiones éticas, legales y sociales que plantean podrían abordarse en función de la procedencia de los materiales a partir de los cuales se generan y de la complejidad de los mismos.

La obtención del material primario, tejidos, sangre o la utilización de líneas multipotentes, que solo generan determinados tipos celulares, no presentan mayores complicaciones éticas y legales que las derivadas de la obtención y uso de muestras biológicas humanas en investigación. La utilización de células madre embrionarias (ESC) derivadas de embriones tempranos o de células madre pluripotentes inducidas (iPSC) obtenidas de células somáticas (generalmente de biopsias de piel, fibroblastos, o de otras células que pueden reprogramarse para generar iPSC) estaría sujeta a garantías especiales⁷. En España su generación a partir de líneas de células madres pluripotentes (hESC o hiPSC) estaría sujeta a las medidas de supervisión ética y control de los órganos colegiados establecidas por la normativa estatal: el Real

Decreto 1527/2010, por el que se regulan la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos y el Registro de Proyectos de Investigación⁸. (Véase Tabla I).

A continuación, se señalan algunos de los retos que habría que afrontar:

En relación con el consentimiento

La obtención del consentimiento para la generación de líneas celulares inmortales y organoides tiene la dificultad añadida de hacer entender las particularidades resultantes de la transformación tecnológica de la muestra y sus posibilidades. Será necesario informar, además de los aspectos comunes a toda donación, de la finalidad del desarrollo de los organoides^{7,9}.

Los biobancos

Los biobancos autorizados de acuerdo con el RD 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica y el Banco Nacional de Líneas Celulares¹⁰ pueden gestionar la obtención de muestras para el desarrollo de organoides en investigación. El almacenamiento y uso de organoides generados plantea retos específicos sobre su propiedad y uso que requerirá la revisión del marco normativo existente, así como explorar nuevos modelos de gestión de los biobancos ya sea para una finalidad de investigación o clínica. El consentimiento dinámico podría ser una buena opción en biobancos específicos con finalidad terapéutica.

Los organoides como objeto

Compaginar el modelo de donación altruista y gratuidad con los intereses derivados de la comercialización requerirá revisar el marco normativo a fin de realizar un uso responsable de estas tecnologías.

Conclusiones

Los organoides son un excelente modelo de investigación *in vitro* tanto para la investigación básica como clínica.

Estos avances científicos y los procedimientos y herramientas utilizados para alcanzarlos, generan importantes incertidumbres éticas, legales y sociales.

El marco normativo en España permite la investigación con organoides⁸. Tanto su almacenamiento como su empleo, en especial con fines terapéuticos, así como la posible comercialización, implicará revisar el marco de referencia ético, jurídico y social.

Tabla I. Obtención de muestras y supervisión de la investigación con organoides.

Obtención de muestras	Procedencia	Supervisión/autorización	Observaciones
Tejidos, sangre, células	Centros Sanitarios y Biobancos autorizados	CEI	Firma de ATM
Embriones	Centros autorizados, excedentes de fertilización <i>in vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> • CEI • Órgano habilitado • Autorización por la Comunidad Autónoma • Informe favorable de la Comisión de Garantías 	Firma de ATM
Líneas celulares pluripotentes (hESC, hiPSC)	BNLC Otros: EBISC, biobancos extranjeros	<ul style="list-style-type: none"> • CEI • Órgano habilitado • Autorización por la Comunidad Autónoma • Informe favorable de la Comisión de Garantías 	Firma de ATM

hESC: human embryonic stem cells. **hiPSC:** human induced pluripotent stem cells. **BNLC:** Banco Nacional de Líneas Celulares. **EBISC:** European Bank for Induced Pluripotent Stem Cells. **CEI:** Comité de Ética de Investigación. **Órgano habilitado:** Organismo competente para la evaluación del proyecto en el caso de experimentación con animales. **ATM:** Acuerdo de Transferencia de Muestras.

“Solo si participamos en un diálogo interdisciplinar constructivo sobre estos temas, que involucre no solo a científicos sino también a pacientes, responsables políticos, sanitarios, especialistas en ética y el público general, podemos garantizar la innovación responsable y la aceptación a largo plazo de esta emocionante tecnología”⁶. ♦

Bibliografía

1. Huch M, Koo BK. Modeling mouse and human development using organoid cultures. *Development*. 2015 Sep 15;142(18):3113-25.
2. Stoeklé HC, Ivasilevitch A, Marignac G, Hervé C. Creation and use of organoids in biomedical research and healthcare: the bioethical and metabioethical issues. *Cell Adh Migr*. 2021;15(1):285-294.
3. Koplin JJ, Savulescu J. Moral Limits of Brain Organoid Research. *J Law Med Ethics*. 2019;47(4):760-767.
4. Boers SN, van Delden JJM, Bredenoord AL. Organoids as hybrids: ethical implications for the exchange of human tissues. *J Med Ethics*. 2019 Feb;45(2):131-139.
5. Lensink MA, Boers SN, Jongsma KR, Carter SE, van der Ent CK, Bredenoord AL. Organoids for personalized treatment of Cystic Fibrosis: Professional perspectives on the ethics and governance of organoid biobanking. *J Cyst Fibros*. 2021 May;20(3):443-451.
6. Bredenoord AL, Clevers H, Knoblich JA. Human tissues in a dish: The research and ethical implications of organoid technology. *Science*. 2017 Jan 20;355(6322):eaaf9414.
7. International Society for Stem Cell Research. ISSCR Guidelines for the Field of Stem Cell Research and clinical Translation. 2021. Disponible en: https://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/2021-guidelines/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation-2021.pdf?sfvrsn=979d58b1_4
8. Real Decreto 1527/2010, de 15 de noviembre, por el que se regulan la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos y el Registro de Proyectos de Investigación. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/Comite-Etica/ComisionGarantias/Paginas/FuncionesComposicion.aspx>
9. Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Salud Carlos III. Requisitos que debe cumplir la Hoja de Información a los Participantes y el Consentimiento Informado para investigaciones que impliquen la generación de células Pluripotentes Inducidas (iPSC). Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/BIOBANCOS/BNLC/Paginas/SolicitudDeposito.aspx>
10. Orden SCO/393/2006, de 8 de febrero, por la que se establece la organización y funcionamiento del Banco Nacional de Líneas Celulares. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/BIOBANCOS/BNLC/Paginas/default.aspx>
11. 17/2022, de 5 de septiembre, por la que se modifica la Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación.