

Biobancos de células troncales para terapia celular

Una realidad en México

Stem cells biobanks for cell therapy. A reality in Mexico

The storage and acquisition of human tissue samples have always been present in medicine for centuries; however, biobanks activity has only recently appeared as such. The aim of this review is to give a global perspective of the positioning of biobanks, particularly an overview of what happens in Mexico. One of the main challenges of our country is to establish concerted actions, in which biobank networks will be developed and have the opportunity to share and create new science, and to build bridges to facilitate improved practices and standardization of biobanks.

El almacenamiento y la adquisición de muestras de tejido humano han estado presentes en la medicina desde hace siglos, no obstante, la aparición de los biobancos como tales es reciente. El objetivo de esta revisión es dar una perspectiva global del posicionamiento de los biobancos, en particular de lo que ocurre en México. Uno de los principales retos en nuestro país es establecer acciones concertadas con las que se desarrollen redes de biobancos, para tener la oportunidad de compartir y construir la nueva ciencia, así como para construir puentes que faciliten la mejora y la estandarización en las prácticas de los establecimientos.

Keywords: Tissue banks, Stem cells, Mexico

Palabras clave: Bancos de tejidos, Células madre, México

Gamaliel Benítez-Arvizu,^a Icela Palma-Lara,^b
Luz Eugenia Alcántara-Quintana^c

^aBanco de Sangre, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social

^bLaboratorio de Morfología, Posgrado en Medicina, Instituto Politécnico Nacional

^cSubdirección de Investigación, Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, Secretaría de Salud

Distrito Federal, México

Comunicación con: Luz Eugenia Alcántara-Quintana
Teléfono: (55) 5119 4620, extensión 1314
Correo electrónico: luzalcantara@gmail.com

Recientemente ha crecido el interés en el estudio de las células troncales como parte de la medicina basada en evidencias. Este campo es dinámico y se mueve rápidamente de la ciencia básica a la aplicación clínica, por lo que la obtención y el almacenamiento de muestras de tejido humano (práctica presente en la medicina desde hace siglos) constituyen una actividad del biobanco.

Los desarrollos tecnológicos que han permitido el aislamiento y almacenamiento viable a largo plazo de células humanas *ex vivo* y la obtención de información científica relevante (incluso de tipo genético) han abierto enormes posibilidades para el avance de la investigación biomédica. Al mismo tiempo, estas posibilidades han generado dilemas éticos complejos, que conciernen a los donantes, a los investigadores que utilizan las muestras y a la sociedad en su conjunto.

Este artículo pretende revisar las operaciones de los biobancos de células troncales y el marco legal en el orbe y en México.

¿Qué es un biobanco?

Un biobanco puede definirse como un sitio de almacenamiento a largo plazo de muestras biológicas, las cuales pueden ser utilizadas para la investigación o la aplicación clínica. Además del almacenamiento, un biobanco es una completa organización de muestras biológicas, datos

Recibido: 19/09/2013
Aceptado: 17/03/2014

Cuadro I Diferentes tipos de biobancos

Modelo	Ventaja	Desventaja
Recolección prospectiva de muestras: las muestras son colectadas según los requerimientos de los investigadores	El investigador recibe exactamente lo que ha solicitado	Recoger muestras suficientes puede tardar meses o años, especialmente si se requieren datos del seguimiento
Modelo de banco: Las muestras con un interés potencial son colectadas y almacenadas según las necesidades	Es posible proporcionar a los investigadores todas las muestras y los datos requeridos inmediatamente	El investigador puede no recibir exactamente lo que requiere
Modelo de ensayo clínico: las muestras son colectadas para ensayos clínicos	Es un modelo ideal si los parámetros del ensayo clínico son relevantes para el investigador	El consentimiento inicial puede no permitir el uso secundario

La mayoría de los biobancos que existen en México operan con una combinación de estos modelos

personales, políticas, procedimientos para el manejo de las muestras y la realización de otros servicios, como la gestión de bases de datos y la planificación de estudios científicos.^{1,2}

Diferentes tipos de biobancos

Según su propósito y diseño, los biobancos de muestras humanas se dividen en diversas categorías: biobancos orientados a enfermedades, a poblaciones y a estudios de cohortes de gemelos.^{3,4} Los biobancos orientados a enfermedades con frecuencia se encuentran en los hospitales e incluyen bancos de tumores, así como colecciones de sangre y tejidos de sujetos con determinadas enfermedades, junto con muestras de sujetos control.^{5,6} Los biobancos poblacionales generalmente están ubicados fuera de los hospitales y los donantes son voluntarios sanos.

Los distintos tipos de bancos biológicos proporcionan material para la investigación de biomarcadores, por ejemplo, los estudios sobre biomarcadores de susceptibilidad requieren cierta población, mientras que los estudios sobre biomarcadores de exposición o biológicos de una enfermedad requieren bancos de datos genéticos orientados a esa enfermedad.⁷ De tal forma, los bancos son complementarios, porque los proyectos de investigación pueden requerir el apoyo de más de un tipo de biobanco.⁸ En el cuadro I se muestran tres diferentes tipos de biobancos.⁹

Bancos de células troncales

Durante los últimos años, los avances en la investigación con células troncales han permitido el uso de estas como una opción terapéutica. La medicina regenerativa se basa en la autorrenovación y en la capacidad de multipotencialidad o pluripotencialidad de los diversos tipos de células troncales identificadas (cuadro II). Sin embargo, a pesar de los avances, la única aplicación

terapéutica real basada en células troncales es el injerto de células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea o de sangre del cordón umbilical, si bien este último esta preferentemente indicado en niños pequeños, ya que la disponibilidad de progenitores hematopoyéticos en la sangre del cordón umbilical es limitado.

Por su parte, el trasplante alogénico de médula ósea es la única opción curativa en varios tipos de leucemias, y el acceso a las células troncales adultas humanas requiere el aislamiento de las células de los tejidos donados.

Por tal razón, los biobancos de células troncales se han centrado en aislar células particulares con base en sólidos conocimientos científicos, con el objetivo de garantizar la seguridad del paciente que recibirá el trasplante.¹⁰ Por ello, los esfuerzos en los biobancos de células troncales están encaminados a los parámetros de excelencia en las técnicas de aislamiento y cultivo de las células, para preservar el fenotipo y autorrenovación de esas poblaciones y asegurar la viabilidad a largo plazo de las células aisladas.¹¹

Redes de biobancos

La instauración en México de redes de biobancos permitirá construir puentes para facilitar la estandarización de los establecimientos y mejorar las prácticas.

Cuadro II Células troncales que pueden almacenarse en biobancos en todo el mundo

Tipo de célula troncal	Recursos
Adultas	Hematopoyéticas, mesenquimales, epiteliales, endoteliales, de pulpa dental, cancerígenas
Fetales	Hematopoyéticas, mesenquimales, neurales, epiteliales, endoteliales, amnióticas
Embrionarias	Prevenientes de la mórula o de la masa celular interna
Sangre de cordón	Hematopoyéticas, mesenquimales, endoteliales
Pluripotentes inducidas	Fibroblastos

Se deberá conformar una red eficaz y confiable en la que los biobancos adopten e implementen prácticas de excelencia, incluidas las políticas y los procedimientos estandarizados de operaciones. Diversas organizaciones internacionales han construido las directrices para las mejores prácticas: la International Society for Biological and Environmental Repositories (<http://www.isber.org>), la Office of Biorepositories and Biospecimen Research (<http://biospecimens.cancer.gov>), la International Agency for Research on Cancer (<http://www.iarc.fr>), la Organisation for Economic Co-operation and Development (<http://www.oecd.org>) y la Australasian Biospecimen Network (<http://www.abrn.net>), entre otras.

En este aspecto, tres temas suelen ser los principales y recurrentes:¹²

- La infraestructura y el manejo de las muestras.
- La información y la gestión de datos.
- Las cuestiones éticas, legales y sociales.

Además de estas pautas, en Irlanda se ha publicado una versión de procedimientos estandarizados de operaciones de biobancos que cubre una amplia gama de operaciones tales como la extracción de sangre y la extracción de ácido desoxirribonucleico.¹³ Esas directrices han sido aceptadas como la primera versión de un manual de usuario del Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure.¹⁴ Otros biobancos se apegan a los procedimientos del Canadian Tumour Repository Network (<http://www.ctrnet.ca>).

La armonización de las directrices sobre las buenas prácticas y la normalización de los procedimientos en los biobancos es una prioridad, dada la importancia de

la colaboración internacional en la investigación. La estandarización de los procedimientos debe basarse en evidencia científica y evolucionar como resultado de los avances en la investigación de muestras biológicas.

La Asociación Francesa de Normalización (<http://www.afnor.org>) produjo la primera norma de calidad específica para biobancos en el año 2008, la norma NFS96-9000, que se basa en las recomendaciones de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos y la ISO 9001:2000.

Hasta el momento no existe una norma internacional específica para biobancos, pero la norma ISO 9001:2000 es relevante en numerosos aspectos de la gestión y está siendo adoptada por un cada vez mayor número de biobancos en Europa. Sin embargo, se requieren normas adicionales en ensayos, calibración (ISO 17025:2005) y producción de material de referencia (Guía ISO34:2000).¹⁵

La creación de sitios de referencia con bioespecímenes cuidadosamente caracterizados como controles y muestras de comparación es una recomendación del Cancer Biomarkers Workshop, integrado por la American Association for Cancer Research, el National Cancer Institute y la Food and Drug Administration.¹⁶

La formación de una autoridad internacional para establecer y mantener las normas y proporcionar la acreditación a un biobanco es una oportunidad doble:¹⁷ por un lado, para elevar los estándares y, por otro, para dar el reconocimiento que requieren las organizaciones profesionales.

Otra prioridad importante es establecer la formación continua y certificación del personal y de los patólogos involucrados en la gestión de los biobancos. En la figura 1 se muestra el proceso de acreditación de los biobancos en Europa.



Figura 1 Proceso de certificación de un biobanco: Iniciativa del Canadian Tumour Repository Network y del Biomolecular Resources Research Infrastructure (<http://www.bbmri.eu>)

Para promover la comunicación entre las principales organizaciones internacionales que participan en los biobancos de muestras humanas, un grupo de expertos o grupo de trabajo denominado Forum for International Biobanking Organisations —formado con la representación de las instituciones aquí mencionadas—, que actúa como un foro de comunicación, ayuda a construir relaciones de confianza entre las organizaciones e identifica objetivos comunes y ámbitos de colaboración, para coordinar esfuerzos y lograr una sinergia. Se centra en el desarrollo con calidad de las infraestructuras de los biobancos y en el intercambio de datos y de materiales.

¿Qué ocurre en México? Legislación mexicana

En México, los biobancos que almacenan muestras biológicas son muy disímiles en cuanto a sus objetivos, diseño, composición y regulación, si bien comparten algunas características: mantienen la condición de anonimato de los donantes de las muestras, se apegan a la regulación internacional y tratan de cumplir los aspectos de calidad y de buenas prácticas

de manufactura. Sin embargo, no existe una legislación clara y seria que sistematice la tenencia y el manejo de las muestras biológicas. En consecuencia, para asegurar el futuro de los biobancos se debe promover el desarrollo de un marco regulatorio y legislativo que abarque los aspectos éticos y legales, así como la normalización de sus procedimientos.

A falta de un marco regulatorio específico, todo biobanco en México debe apegarse a los artículos 14, 16 y 40 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; al artículo 17 y fracción XXIV del artículo 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; al artículo 17A de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; a la fracción XXVI del artículo 30, fracciones I, II, III del artículo 45, así como a los artículos 315, 370 y 371 de la Ley General de Salud; fracción I, apartado A, del artículo I, fracción VII del artículo 3, y fracción I del artículo 14 del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios; así como a los artículos 10, 30, fracciones I y II del artículo 90 y artículo 121 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de la Disposición de Órganos, Tejidos y Cadáveres de Seres Humanos.

Referencias

1. Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers BM. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. *Eur Respir J*. 2007;30(2):373-82.
2. Kauffmann F, Cambon-Thomsen A. Tracing biological collections: between books and clinical trials. *JAMA*. 2008;299(19):2316-8.
3. Gottweis H, Zatloukal K. Biobank governance: Trends and perspectives. *Pathobiology*. 2007;74(4):206-11.
4. Yuille M, van Ommen GJ, Bréchet C, Cambon-Thomsen A, Dagher G, et al. Biobanking for Europe. *Brief Bioinform*. 2008;9(1):14-24.
5. Bevilacqua G, Bosman F, Dassel T, Höfler H, Janin A, Langer R, et al. The role of the pathologist in tissue banking: European Consensus Expert Group Report. *Virchows Arch*. 2010;456(4):449-54.
6. Hainaut P, Caboux E, Bevilacqua G, Bosman F, Dassel T, Höfler H, et al. Pathology as the cornerstone of human tissue banking: European Consensus Expert Group Report. *Biopreserv Biobank*. 2009;7(3):157-60.
7. Riegman PHJ, Morente MM, Betsou F, de Blasio P, Geary P, Marble Arch International Working Group on Biobanking for Biomedical Research. Biobanking for better healthcare. *Mol Oncol*. 2008;2(3):213-22.
8. Hewitt RE. Biobanking: The foundation of personalized medicine. *Curr Opin Oncol*. 2011;23(1):112-9.
9. Bell WC, Sexton KC, Grizzle WE. Organizational issues in providing high quality human tissues and clinical information for the support of biomedical research. *Methods Mol Biol*. 2010;576:1-30.
10. Cronin AJ, Douglas JF. Non-standard kidneys for transplants: Clinical margins, medical morality, and the law. *Med Law Rev*. 2013;21(3):448-73.
11. Vellón L, Martín AG. Stem cell biobanks for research. *Dilemata*. 2011;3(7):1-16. Disponible en <http://www.dilemata.net/revista/index.php/dilemata/article/view/103/105>
12. Vaught JB, Caboux E, Hainaut P. International efforts to develop biospecimen best practices. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(4):912-5.
13. Guerin JS, Murray DW, McGrath MM. Molecular medicine Ireland guidelines for standardized biobanking. *Biopreserv Biobank*. 2010;8(1):3-63.
14. Wichmann E. Need for guidelines for standardized biobanking. *Biopreserv Biobank*. 2010;8(1):1.
15. Betsou F, Luzergues A, Carter A, Geary P, Riegman P, Clarck B, et al. Towards norms for accreditation of biobanks for human health and medical research: Compilation of existing guidelines into an ISO certification/accreditation norm-compatible format. *Qual Assurance J*. 2007;11:221-94.
16. Khleif SN, Doroshow JH, Hait WN; AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative. AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers. Collaborative consensus report: Advancing the use of biomarkers in cancer drug development. *Clin Cancer Res*. 2010;16(13):3299-318.
17. Vaught J, Baust JG, Heacox AE, Riegman P, Betsou F, Mazur P, et al. What are three actionable strategies to improve quality in biomedical research? *Biopreserv Biobank*. 2010;8(3):121-5.