

# VACUNAS, BIOTECNOLOGÍA Y SU RELACIÓN CON EL ABORTO PROVOCADO

## VACCINES, BIOTECHNOLOGY AND THEIR CONNECTION WITH INDUCED ABORTION

**José Luis Redondo Calderón**

*Alminares del Genil, 5*

*18006 Granada*

*redondojoseluis@telefonica.net*

### **Resumen**

Las vacunas de células diploides humanas (WI-38, MRC-5) tienen un origen éticamente objetable, dado que dichas células proceden de abortos provocados. Entre ellas destacan vacunas empleadas contra rubéola, sarampión, parotiditis, rabia, poliomielitis, viruela, hepatitis A, varicela y herpes zóster. Actualmente se encuentran en desarrollo otras vacunas cultivadas en células (293, PER.C6) transformadas mediante virus, procedentes de abortos. Entre ellas hay vacunas contra la gripe, virus respiratorio sincitial, parainfluenza, HIV, virus del Nilo Occidental, virus Ébola, Marburg y Lassa, hepatitis B y C, glosopeda, encefalitis japonesa, dengue, tuberculosis, carbunco, peste, tétanos y paludismo. También con igual origen se trabaja en la elaboración de anticuerpos monoclonales y otras proteínas, terapia génica y genómica. Existe la tecnología necesaria para producir todo lo descrito sin recurrir a abortos provocados. Debe indicarse en los prospectos de vacunas y otros productos el origen de las células empleadas. Debe facilitarse el acceso a las vacunas existentes no cultivadas en células procedentes de abortos provocados. Debe potenciarse la investigación de opciones en aquellos casos en los que no exista una vacuna no originada en células procedentes de abortos provocados. Debe potenciarse la elaboración de anticuerpos monoclonales y de otras proteínas, así como la terapia

génica y la genómica sin recurrir a células procedentes de abortos provocados. No sería consecuente rechazar productos obtenidos a partir de células troncales embrionarias y aceptar los originados en células procedentes de abortos provocados. Se debe evitar que la biotecnología basada en el aborto provocado invada todos los terrenos de la medicina.

**Palabras clave:** vacunas, aborto, anticuerpos, terapia génica, genómica.

## Abstract

Diploid cells (WI-38, MRC-5) vaccines have their origin in induced abortions. Among these vaccines we find the following: rubella, measles, mumps, rabies, polio, smallpox, hepatitis A, chickenpox, and herpes zoster. Nowadays, other abortion tainted vaccines cultivated on transformed cells (293, PER.C6) are in the pipeline: flu, Respiratory Syncytial and parainfluenza viruses, HIV, West Nile virus, Ebola, Marburg and Lassa, hepatitis B and C, foot and mouth disease, Japanese encephalitis, dengue, tuberculosis, anthrax, plague, tetanus and malaria. The same method is used for the production of monoclonal antibodies and other proteins, gene therapy and genomics. Technology enables us to develop the aforementioned products without resorting to induced abortion. Full disclosure of the cell origin in the labelling of vaccines and other products must be supported. There are vaccines from non-objectionable sources which should be made available to the public. When no alternative vaccines exist, ethical research must be promoted. Non-objectionable sources in the production of monoclonal antibodies, gene therapy and genomics must be encouraged. It is not be consistent to abstain from products originated in embryonic stem cells and at the same time approve of products obtained from induced abortions. It is of paramount importance to avoid that induced abortion technology seeps into every field of Medicine.

**Key words:** vaccines, abortion, antibodies, gene therapy, genomics.

## 1. Introducción

Algunas de las vacunas contra enfermedades víricas se cultivan en células diploides humanas (HDCS —Human Diploid Cell Strains—). Esta denominación no indica casi nada, por lo que surgió la pregunta sobre su origen real.

## 2. Material y métodos

El objetivo inicial consistía en descubrir el origen de las células diploides humanas más conocidas, las WI-38 y las MRC-5. La búsqueda dio como resultado que estas células proceden de abortos provocados. A partir de este objetivo inicial, y

tras la consulta de las primeras referencias bibliográficas, fueron apareciendo otras células procedentes de tejido embrionario o fetal. Asimismo, este proceso de búsqueda de bibliografía y de sitios web dio como resultado el descubrimiento de células empleadas en la producción de vacunas que han sido sometidas a algún tipo de transformación. Finalmente, se vio cómo el uso de las células procedentes de abortos provocados no se limita a las vacunas, sino que en los últimos años se ha extendido, con la aparición de plataformas biofarmacéuticas, a los terrenos de la producción de anticuerpos y otras proteínas, la terapia génica y la genómica.

### 3. Resultados

#### 3.1. Células y cepas víricas

##### 3.1.1. Células WI-38 y otras células WI

Las células WI-1 a WI-25 se obtuvieron<sup>1,2,3,4</sup> a partir de 19 fetos distintos. Los tejidos procedían de pulmón, piel, músculo, corazón, timo, tiroides e hígado.

---

1 Hayflick L. «The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains». *Experimental cell research* 37, (1965), 614-636.

2 Hayflick L, Moorhead PS. «The serial cultivation of human diploid cell strains». *Experimental cell research* 25, (1961), 585-621.

3 Plotkin SA. «Vaccine production in human diploid cell strains». *American Journal of Epidemiology* 94, (1971), 303-306.

4 Hayflick L, Plotkin SA, Norton TW, Koprowsky H. «Preparation of poliovirus vaccines in a human fetal diploid cell strain». *American Journal of Hygiene* 75, (1962), 240-258.

La denominación WI proviene de Wistar Institute, organismo de la Universidad de Pennsylvania en Philadelphia donde desarrollaba su trabajo Leonard Hayflick. Los tejidos se picaban con bisturíes o con tijeras hasta conseguir fragmentos de 1 a 4 mm<sup>3</sup>. Origen de las células WI : pulmón (WI-1, WI-3, WI-11, WI-16, WI-18, WI-19, WI-23, WI-24, WI-25, WI-26, WI-27, WI-38 y WI-44), piel y músculo (WI-2, WI-12 y WI-20), músculo (WI-5), piel (WI-8 y WI-14), riñón (WI-4, WI-9, WI-10, WI-13 y WI-15), corazón (WI-6, WI-21 y WI-22), timo y tiroides (WI-7), hígado (WI-17). Las WI-26 se obtuvieron de pulmón de un feto masculino, mientras que las WI-38 y WI-44 se obtuvieron a partir de pulmón fetal femenino. Todos los fetos procedían de abortos provocados y eran de aproximadamente tres meses de gestación.

Se obtuvieron fetos procedentes de abortos provocados en mujeres sin historia familiar de cáncer. A partir del pulmón del feto número 38 se aislaron unas células que reunían las características buscadas. Se agradeció la colaboración de Sven Gard del Karolinska Institutet de Estocolmo, y de Stanley Plotkin del Instituto Wistar de Philadelphia.

Se realizó un experimento con las células WI-1, transplantándolas en la superficie flexora del antebrazo a seis pacientes terminales de cáncer (A.L., M.G., W.H., R.M., S.J. y P.M.), con corta esperanza de vida. Se tatuó la piel para la identificación posterior a la hora de tomar biopsias. Sus diagnósticos incluían carcinomatosis abdominal difusa, y carcinomas metastásicos bronquial, de pecho y de colon. Se estudiaba la aparición de

nódulos, y se tomaban biopsias de éstos. Merece la pena reseñar que uno de los pacientes murió al 8º día y otro al 14º. Algo similar realizaron Moore et al.<sup>5</sup> en 1956 al implantar 1'5 millones de fibroblastos embrionarios en el antebrazo de pacientes con cáncer. Southam et al.<sup>6</sup> también inocularon fibroblastos embrionarios humanos en pacientes con cáncer.

Plotkin<sup>7</sup> indica que Sven Gard escogió el feto que dio lugar a las células WI-38 específicamente para este propósito. Se conocía a los dos padres, los cuales estaban casados y se encontraban bien. El aborto se llevó a cabo porque pensaban que tenían demasiados hijos. No había enfermedades familiares en el historial de ninguno de ellos ni historia de cáncer en las familias materna ni paterna. Norrby<sup>8</sup> señala que Sven Gard, su predecesor como profesor de virología en el Karolinska Institutet de Estocolmo, pasó un año sabático en el Instituto Wistar en 1959;

uno de los trabajos de Norrby cuando era estudiante en el laboratorio de Estocolmo consistía en diseccionar fetos humanos de abortos legales y enviar los órganos al Instituto Wistar. Estos órganos eran la fuente de estudios sobre células, tales como los realizados por Leonard Hayflick con las WI-38. Fletcher et al.<sup>9</sup> indican que para la obtención de células diploides humanas, inicialmente se recibían fetos abortados en Suecia dado que el aborto no era legal en EE.UU.

Hayflick sentía las células WI-38 como hijas suyas<sup>10</sup>. Este mismo autor indica que entre las ventajas de las células diploides humanas frente a otras procedentes de monos, se encuentra el continuo sacrificio de éstos con el riesgo de que se agote el suministro<sup>11</sup>. El número ATCC (American Type Culture Collection) de las células WI-38 es el CCL-75. Son fibroblastos, con cariotipo 46 XX. Se obtuvieron en julio de 1962<sup>12, 13</sup>.

---

5 Moore AE, Southam CM, Sternberg SS. «Neoplastic Changes Developing in Epithelial Cell Lines Derived from Normal Persons». *Science* 124, (1956), 127-129.

6 Southam CM, Moore AE, Rhoads CP. «Homotransplantation of Human Cell Lines». *Science* 125, (1957), 158-160.

7 Lundstrom R, Schiff GM, Smith KO, Morris JA, Sigel M, Rafajko R, Hopps HE, Fox JP, Detels R, Feldman HA, Kirschstein RL, Edsall G, Sabin AB, Karzon DT, Mullally DI, Katz SL, McCarthy K, Plotkin S, Perkins FT, Cockburn WC. «Gamma Globulin Prophylaxis; Inactivated Rubella Virus; Production and Biologics Control of Live Attenuated Rubella Virus Vaccines». *American Journal of Diseases of Children* 118, (1969), 372-381.

8 Norrby E. «Listen to the Music: The Life of Hillary Koprowsky». *Perspectives in Biology and Medicine* 44, (2001), 304-306.

---

9 Fletcher MA, Hessel L, Plotkin SA. «Human Diploid Cell Strains (HDSC) Viral Vaccines». *Developments in Biological Standardization* 93, (1998), 97-107.

10 Wade N. «Hayflick's Tragedy: The Rise and Fall of a Human Cell Line». *Science* 192, (1976), 125-127.

11 Hayflick L. «A comparison of primary monkey kidney, heteroploid cell lines, and human diploid cell strains for human virus vaccine preparation». *American Review of Respiratory Disease* 88, (1963), 387-393.

12 [http://ccr.corieell.org/Sections/Search/Sample\\_Detail.aspx?Ref=AG07217&PgId=166](http://ccr.corieell.org/Sections/Search/Sample_Detail.aspx?Ref=AG07217&PgId=166) [Consulta 23/10/2007].

13 <http://www.lgcpromochem-atcc.com/common/catalog/numSearch/index.cfm> [Consulta 23/10/2007].

Para estudiar el virus de la rubeola Hoskins y Plotkin<sup>14, 15</sup> experimentaron con 63 líneas celulares de fetos de entre 8 y 20 semanas, de los cuales 21 procedían de abortos provocados y 7 de abortos espontáneos. Los abortos provocados se obtuvieron por histerotomía y procedían de Escandinavia inmersos en solución fisiológica a 0 °. Los fetos intactos de ambos grupos se mantuvieron entre 0 y 4° C desde el momento del aborto hasta que se utilizaron (entre 12 y 96 horas más tarde). Al comienzo del estudio, concedieron mayor importancia a las células procedentes de los abortos provocados ya que se suponían normales. Sin embargo, no se encontró ninguna diferencia en ninguno de los parámetros estudiados entre las células de los dos grupos de fetos, esto es, las procedentes de abortos provocados y las procedentes de abortos espontáneos.

Se han comparado las células WI-26 con las WI-38 en estudios sobre senescencia celular. Se han empleado para estudiar su susceptibilidad a los virus responsables del resfriado común, por lo que se planteó su uso en la producción de vacunas. Se llegó a fabricar una vacuna atenuada contra la polio cultivada en células WI-26<sup>16, 17</sup>. Al

transformarlas mediante el virus SV40 se han obtenido las WI-26 VA4, con el número ATCC (American Type Culture Collection) CCL-95.1. El cariotipo es 46, con una línea triploide entre 67 y 71. Se ha estudiado su susceptibilidad al virus del herpes simple, estomatitis vesiculosa (Indiana) y poliovirus 2<sup>18, 19</sup>.

### 3.1.2. Cepa RA 27/3 del virus de la rubeola

En diversos artículos se describe<sup>20, 21, 22, 23, 24, 25, 26</sup> cómo se obtuvo el virus RA 27/3

---

18 Hayflick, op. cit. 1965.

19 <http://www.lgcpromochem-atcc.com/common/catalog/numSearch/index.cfm> op.cit.

20 Plotkin SA, Cornfeld D, Ingalls TH. «Studies of Immunization With Living Rubella Virus. Trials in Children With a Strain Cultured from an Aborted Fetus». *American Journal of Diseases of Children* 110, (1965), 381-389.

21 Plotkin SA, Farquhar J, Katz M, Ingalls TH. «A new attenuated rubella virus grown in human fibroblasts: evidence for reduced nasopharyngeal excretion». *American Journal of Epidemiology* 86, (1967), 468-477.

22 Best JM. «Rubella vaccines: past, present and future». *Epidemiology and Infection* 107, (1991), 17-30.

23 Plotkin SA, Buser F. «History of RA 27/3 Rubella Vaccine». *Reviews of Infectious Diseases* 7 suppl 1, (1985), S77-S78.

24 Plotkin SA, Farquhar JD, Katz M, Buser F. «Attenuation of RA 27/3 Rubella Virus in WI-38 Human Diploid Cells». *American Journal of Diseases of Children* 118, (1969), 178-185.

25 Chang TH, Moorhead PS, Boué JG, Plotkin SA, Hoskins JM. «Chromosome Studies of Human Cells Infected in utero and in vitro With Rubella Virus». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 122, (1966), 236-243.

26 Plotkin SA, Beale AJ. «Production of RA27/3 Rubella Vaccine and Clinical Results With the Vaccine». *Developments in Biological Standardization* 37, (1977), 291-296.

---

14 Hoskins JM, Plotkin SA. «Behaviour of rubella virus in human diploid cell strains. I Growth of Virus». *Archiv für die gesamte Virusforschung* 21, (1967), 283-295.

15 Hoskins JM, Plotkin SA. «Behaviour of Rubella Virus in Human Diploid Cell Strains. II. Studies of infected cells». *Archiv für die gesamte Virusforschung* 21, (1967), 296-308.

16 Hayflick, op.cit. 1963.

17 Cristofalo VJ, Sharf BB. «Cellular senescence and DNA synthesis». *Experimental Cell Research* 76, (1973), 419-427.

para la vacuna de la rubeola. Una madre de 25 años había sufrido exposición a la rubeola ocho semanas después del último período menstrual. Desarrolló un eritema macular y linfadenopatía 16 días tras la exposición, y el virus de la rubeola se aisló de su nasofaringe el segundo día del eritema. Se provocó el aborto del feto 17 días después de la enfermedad materna y se diseccionó inmediatamente. Se obtuvieron cultivos de pulmón, piel y riñón, todos portadores del virus de la rubeola. Finalmente se seleccionaron los fibroblastos procedentes del riñón. Tras cuatro pases celulares, se extrajo el líquido sobrenadante con virus de la rubeola, el cual se inoculó en fibroblastos pulmonares WI-38, obtenidos del laboratorio de Leonard Hayflick. El feto abortado era el número 27. La tercera muestra, que resultó ser de riñón, se seleccionó arbitrariamente para estudio posterior. El nombre RA 27/3 deriva de Rubella Abortus, 27<sup>o</sup> espécimen, 3<sup>a</sup> muestra.

Por otra parte, se realizaron estudios en 15 fetos (RA3, RA4, RA6, RA16, RA17, RA20, RA22, RA25, RA26, RA27, RA28, RA31, RA32, RA33 y RA35) procedentes de abortos provocados en madres con rubeola. La edad aproximada de los fetos abortados oscilaba entre las 9 y las 15 semanas. En el caso de los abortos realizados por legrado, sólo se utilizaron piel y músculo, mientras que cuando los fetos estaban intactos, se utilizaron órganos (corazón, pulmón, riñón, timo, hipófisis, ojo, placenta, cerebro, mucosa faríngea, suprarrenal). Además, estudiaron los efectos producidos por el virus de la rubéola en 27 líneas celulares

procedentes de abortos espontáneos y provocados.

En Japón se vacunó a propósito a mujeres con la vacuna con la cepa RA27/3 antes de someterlas a un aborto provocado, para comprobar si había virus de la rubeola en los fetos abortados posteriormente.

### 3.1.3. Células MRC-5

Son fibroblastos pulmonares<sup>27, 28, 29, 30, 31</sup> de un feto varón de 14 semanas. Las iniciales indican Medical Research Council, organismo de Londres. Las células se obtuvieron en septiembre de 1966 a partir de los pulmones de un feto varón abortado por razones psiquiátricas. La madre tenía 27 años, un historial genético familiar normal, y sin indicios de enfermedad neoplásica tanto en el momento del aborto como al menos tres años después. No había indicios de anomalías congénitas. El cariotipo es 46 XY. El número ATCC es el CCL-171. Se han comparado estas células con las WI-38 con la posibilidad de ser sus sustitutas.

27 <http://www.lgcpromochem-atcc.com/common/catalog/numSearch/index.cfm> op.cit.

28 Friedman HM, Koropchak C. «Comparison of WI-38, MRC-5 and IMR-90 Cell Strains for Isolation of Viruses from Clinical Specimens». *Journal of Clinical Microbiology* 7, (1978), 368-371.

29 Jacobs JP, Jones CM, Baille JP. «Characteristics of a Human Diploid Cell Designated MRC-5». *Nature* 227, (1970), 168-170.

30 [http://ccr.coriell.org/Sections/Search/Sample\\_Detail.aspx?Ref=AG10076&PgId=166](http://ccr.coriell.org/Sections/Search/Sample_Detail.aspx?Ref=AG10076&PgId=166) [Consulta 23/10/2007].

31 Jacobs JP. «The status of human diploid cell strain MRC-5 as an approved substrate for the production of viral vaccines». *Journal of Biological Standardization* 4, (1976), 97-99.

### 3.1.4. Células MRC-9

Son células diploides humanas obtenidas en 1974 a partir de los pulmones de un feto femenino de 15 semanas de edad gestacional. El feto tenía un desarrollo normal y la madre tenía 14 años. Se llevó a cabo un aborto provocado por no estar casada. La historia familiar de la madre y de su familia no indicaba nada anormal, según la información dada por el ginecólogo que llevó a cabo el aborto. Se extrajeron los pulmones del feto inmediatamente tras el aborto y se picaron con tijeras hasta conseguir fragmentos de 2 a 3 mm. Se estudió la susceptibilidad de las células a los virus de la rubeola y del sarampión, y se comparó con la de las células MRC-5. Se consideró que las células MRC-9 son sustratos aceptables para la producción de vacunas virales u otros productos biológicos para uso en personas<sup>32</sup>. Su número ATCC es el CCL-212, son fibroblastos<sup>33</sup>.

### 3.1.5. Células IMR-90

Son fibroblastos pulmonares de un feto femenino de 16 semanas. Las iniciales indican Institute for Medical Research, organismo de Camden, New Jersey. Dadas las existencias limitadas en los National Institutes of Health de células WI-38 con fines distintos a la producción

---

32 Jacobs JP, Garrett AJ, Merton R. «Characteristics of a serially propagated human diploid cell designated MRC-9». *Journal of Biological Standardization* 7, (1979), 113-122.

33 <http://www.lgcpromochem-atcc.com/common/catalog/numSearch/index.cfm> op.cit.

de vacunas, se desarrollaron las células IMR-90 como sustitutas. Las células IMR-90 fueron las primeras de varias células humanas planificadas para almacenar en grandes cantidades en el National Institute of Aging (NIA) para programas de investigación, biología celular y actividades relacionadas<sup>34, 35, 36, 37</sup>.

El feto del que proceden las células diploides humanas IMR-90 medía 7 cm. El aborto provocado se llevó a cabo en una mujer de 38 años. Se establecieron el 7 de julio de 1975 a partir de muestras de tejido pulmonar de un feto clínicamente normal con cariotipo 46 XX. Los pulmones del feto se extirparon asépticamente. El tejido se picó mediante bisturíes hasta conseguir fragmentos de 1 a 2 mm. El número ATCC es el CCL-186. Ante las características similares de las células diploides humanas IMR-90 se han considerado como un sustituto de los cultivos de WI-38 y de MRC-5 en caso de que surgieran problemas de suministro<sup>38, 39</sup>.

---

34 Ibid.

35 Friedman y Koropchak, op.cit.

36 Nichols WW, Murphy DG, Cristofalo VJ, Toji LH, Greene AE, Dwight SA. «Characterization of a New Human Diploid Cell Strain, IMR-90». *Science* 196, (1977), 60-63.

37 [http://ccr.coriell.org/Sections/Search/Sample\\_Detail.aspx?Ref=AG02804&PgId=166](http://ccr.coriell.org/Sections/Search/Sample_Detail.aspx?Ref=AG02804&PgId=166) [Consulta 23/10//2007].

38 von Seefried A, Chun JH. «Serially subcultivated cells as substrates for poliovirus production for vaccine». *Developments in Biological Standardization* 47, (1981), 25-33.

39 Houghon BA, Stidworthy GH. «A growth history comparison of the human diploid cells WI-38 and IMR-90: Proliferative capacity and cell sizing analysis». *In Vitro* 15, (1979), 697-702.

### 3.1.6. Células WS1

Son fibroblastos obtenidos a partir de la piel de un feto femenino de 12 semanas de gestación obtenido por aborto provocado de un hospital local. Su número ATCC es el CRL-1502. Se ha estudiado el efecto de la restricción de aminoácidos sobre su cultivo<sup>40, 41</sup>.

### 3.1.7. Células R-17

En septiembre de 1978 hubo en Teherán (Irán) huelgas, carencia de nieve carbónica y nitrógeno líquido así como cortes de energía, lo que motivó la pérdida de las existencias de células WI-38 y MRC-5. Esto llevó a varios investigadores a desarrollar diez células diploides a partir de los pulmones de diez embriones humanos obtenidos del Hospital Maternal Central de Teherán. Los embriones abortados fueron suministrados por el Dr. Rouzbehani. Se observó que las células R-17 podían utilizarse para la producción de virus del sarampión. Son células semejantes a fibroblastos. Estas células diploides proceden de un feto femenino de 18 semanas y 20 cm de longitud, obtenido por aborto provocado. La madre de 19 años, no tenía anomalías físicas ni mentales. Los pulmones se extrajeron asépticamente ocho horas tras el aborto<sup>42</sup>.

40 <http://www.lgcpromochem-atcc.com/common/catalog/numSearch/index.cfm> op.cit.

41 Corfield VA, Hay RJ. «Effects of Cistine or Glutamine Restriction on Human Diploid Fibroblast in Culture». *In Vitro* 14, (1978), 787-794.

42 Mirchamsy H, Bahrami S, Shafiyi A, Kamali M, Razavi J, Nazari P, Mahinpour M, Ashtiani MP.

### 3.1.8. Células FHs74Int, FHs677Int y FHs680Int

Las células FHs74Int son células diploides obtenidas a partir del intestino delgado de un feto femenino de 3 a 4 meses de gestación<sup>43</sup>. Su número ATCC es el CCL-241. Owens et al.<sup>44</sup> compararon el crecimiento de células cancerosas de varios pacientes con el de células normales procedentes de abortos provocados. Estas células de intestinos fetales eran las FHs74Int, FHs677Int y FHs680Int.

### 3.1.9. Células 293 (HEK 293). Células CRE8. Células HKB-11

Las células 293 son células preparadas por Frank Graham en 1973 a partir de células renales de embrión humano, que obtuvo Van der Eb probablemente en 1972. El objetivo era la investigación básica<sup>45</sup>. El feto era normal, sin nada patológico, las razones para el aborto son desconocidas. Se picaron los riñones con tijeras. Las células fueron transformadas con ADN de adenovirus tipo 5. Se han comparado

«The isolation and characterization of a human diploid cell strain and its use in production of measles vaccine». *Journal of Biological Standardization* 14, (1986), 75-79.

43 <http://www.lgcpromochem-atcc.com/common/catalog/numSearch/index.cfm> op.cit.

44 Owens RB, Smith HS, Nelson-Rees WA, Springer EL. «Epithelial Cell Cultures From Normal and Cancerous Human Tissues». *Journal of the National Cancer Institute* 56, (1976), 843-849.

45 [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/transcripts/3750t1\\_01.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/transcripts/3750t1_01.pdf) [Consulta 26/10/2007].



con las células WI-38 y MRC-5<sup>46,47</sup>. El número ATCC es el CRL-1573. Son células hipotriploides, la moda de cromosomas es 64, que ocurre en el 30% de las células<sup>48</sup>. También se encuentran descritas como HEK 293, donde HEK significa **H**uman **E**mbryonic **K**idney. Frank Graham las denominó inicialmente 293-31, al proceder de la placa 3.1 del experimento 293, posteriormente se abrevió a 293<sup>49</sup>.

Las células HEK293 así como las derivadas CRE8 se han utilizado en estudios de bioquímica y de adenovirus empleados como vectores<sup>50, 51, 52, 53</sup>. Las células

HKB-11 (número ATCC CRL-12568)<sup>54, 55</sup> son células híbridas obtenidas a partir de células 293S (procedentes de células 293) y de células 2B8 (células modificadas a partir de células de un linfoma de Burkitt). El nombre HKB procede de **H**uman **K**idney y células **B**.

Se ha estudiado la producción de proteína C por las células 293<sup>56, 57</sup>, las cuales son descritas incluso como *células de mamífero*. Xigris (drotrecogin alfa activo) es una forma recombinante de proteína C activa que se obtiene a partir de células 293<sup>58</sup>. Es una proteasa con acción trombolítica. Se utiliza en pacientes con sepsis grave.

### 3.1.10. Células PER.C6. Células 911

Las PER.C6 son células obtenidas por Fallaux y Bout en 1995 de cultivos de retina embrionaria extraída de tejido fetal por Van der Eb en 1985 en su laboratorio de la Universidad de Leiden (Países Bajos). Van der Eb aisló la retina de un feto sano de 18 semanas. El embarazo era normal, el

46 Graham FL, Smiley J, Russell WC, Nairn R. «Characteristics of a Human Cell Line Transformed by DNA from Human Adenovirus Type 5». *The Journal of General Virology* 36, (1977), 59-74.

47 Aiello L, Guilfoyle R, Huebner K, Weinmann R. «Adenovirus 5 DNA Sequences Present and RNA Sequences Transcribed in Transformed Human Embryo Kidney Cells (HEK-Ad-5 or 293)». *Virology* 94, (1979), 460-469.

48 <http://www.lgcpromochem-atcc.com/common/catalog/numSearch/index.cfm> op.cit.

49 Current Contents 8, (1992), 8.

50 Zhang Z, Lewis D, Sumbilla C, Inesi G. «The Role of the M6-M7 Loop (L67) in Stabilization of the Phosphorylation and Ca<sup>2+</sup> Binding Domains of the Sarcoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase (SERCA)». *The Journal of Biological Chemistry* 276, (2001), 15232-15239.

51 <http://www.upci.upmc.edu/facilities/vcf/adeno.html> [Consulta 26/10/2007].

52 Havenga MJE, Lemckert AAC, Grimbergen JM, Vogels R, Huisman LGM, Valerio D, Bout A, Quax PHA. «Improved Adenovirus Vectors for Infection of Cardiovascular Tissues». *Journal of Virology* 75, (2001), 3335-3342.

53 Sullivan NJ, Geisbert TW, Geisbert JB, Shedlock DJ, Xu L, Lamoreaux L, Custers JHHV, Popernack PM, Yang ZY, Pau MG, Roederer M, Koup RA, Goudsmit J, Jahrling PB, Nabel GJ. «Immune Protection of Nonhuman Primates against Ebola Virus with Single Low-Dose Adenovirus Vectors Encoding Modified GPS». *PLOS Medicine* 3, (2006), 865-873.

54 <http://www.lgcpromochem-atcc.com/common/catalog/numSearch/index.cfm> op.cit.

55 <http://www.patentgenius.com/patent/6136599.html> [Consulta 26/10/2007].

56 Yan SC, Razzano P, Chao YB, Walls JD, Berg DT, McClure DB, Grinnell BW. «Characterization and novel purification of recombinant human protein C from three mammalian cell lines». *Biotechnology* 8, (1990), 655-661.

57 Walls JD, Berg DT, Yan SB, Grinnell BW. «Amplification of multicistronic plasmids in the human 293 cell line and secretion of correctly processed recombinant human protein C». *Gene* 81, (1989), 139-149.

58 <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/xigris/247102en6.pdf> [Consulta 26/10/2007].

aborto fue provocado por motivo social, sencillamente quería deshacerse del feto, el padre era desconocido. La madre era completamente normal, tuvo al menos dos hijos posteriormente en el mismo hospital en Leiden. Se escogió la retina por su potencial para ser transformada por el adenovirus 5. La transfección se realizó en 1995. De esta forma a partir de los retinoblastos (HER —**H**uman **E**mbrionic **R**etinoblasts—), se obtuvo siete líneas (PER.C1, PER.C3, PER.C4, PER.C5, PER.C6, PER.C8 y PER.C9), de las cuales se eligió el clon 6 (PER.C6). El mismo origen tienen las células 911. Se compararon las características de las células PER con las 293 y las 911<sup>59</sup>.

Van der Eb indica que las células PER.C6 se hicieron para la fabricación farmacéutica de adenovirus empleados como vectores; también comenta que suena un poco comercial, pero que las células PER.C6 se desarrollaron para la estandarización de la industria farmacéutica. Van der Eb recibió honorarios en concepto de asesoramiento científico a Crucell<sup>60</sup>. Las células PER.C6 son una marca registrada de Crucell. Actualmente se encuentran en fase de desarrollo vacunas contra virus Ébola, HIV, gripe y encefalitis japonesa

---

59 Fallaux FJ, Bout A, van der Velde I, van der Wollenberg DJM, Hehir KM, Keegan J, Auger C, Cramer SJ, van Ormondt H, van der Eb AJ, Valerio D, Hoebe RC. «New Helper Cells and Matched Early Region 1-Deleted Adenovirus Vectors Prevent Generation of Replication-Competent Adenoviruses». *Human Gene Therapy* 9, (1998), 1909-1917.

60 [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/transcripts/3750t1\\_01.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/transcripts/3750t1_01.pdf) op.cit.

entre otras, que utilizan las células PER.C6<sup>61, 62</sup>. Este aspecto se detalla más adelante en el apartado 3.2. Se pretende que las células PER.C6 sean las células de elección por la industria biofarmacéutica tras su progresiva aceptación en diversos terrenos (vacunas, producción de anticuerpos y otras proteínas, terapia génica y genómica).

Se obtuvieron las células 911 mediante la transformación de retinoblastos embrionarios humanos (HER —**H**uman **E**mbrionic **R**etinoblasts—) mediante un plásmido con una porción del genoma del adenovirus 5. Los adenovirus humanos recombinantes (rAdV) se utilizan como vectores para la terapia génica en enfermedades hereditarias<sup>63</sup>.

### 3.1.11. Células Ad12 HEK

Son células procedentes de riñón de embrión humano (HEK —**H**uman **E**mbrionic **K**idney—) obtenidas a partir de abortos provocados a fetos entre 16 y 19 semanas de gestación. Los riñones se picaron de forma menuda con tijeras. Estas células fueron transformadas con

---

61 <http://www.cruell.com/Partners%20-%20General%20Overview> [Consulta 26/10/2007]

62 Pau MG, Ophorst C, Koldijk MH, Schouten G, Mehtali M, Uytdehaag F. «The human cell line PER.C6 provides a new manufacturing system for the production of influenza vaccines». *Vaccine* 19, (2001), 2716-2721.

63 Fallaux FJ, Kranenburg O, Cramer SJ, Houwelling A, van Ormondt H, Hoebe RC, van der Eb AJ. «Characterization of 911: A New Helper Cell Line for the Titration and Propagation of Early Region 1-Deleted Adenoviral Vectors». *Human Gene Therapy* 7, (1996), 215-222.

adenovirus 12. Las células obtenidas son pseudo diploides o poliploides. Se pretendía que sirvieran para estudios de inmortalización de células<sup>64</sup>.

### 3.1.12. Células Ad12 HER1

Se utilizaron las retinas (HER —**H**uman **E**mbryonic **R**etinoblasts—) de un feto varón de 18 semanas procedente de un aborto provocado. Las retinoblastos obtenidos se transformaron mediante el plásmido pAsc2. El cariotipo es pseudotetraploide. Se trata de la primera célula transformada por adenovirus tipo 12<sup>65, 66</sup>.

## 3.2. Vacunas y otros productos

### 3.2.1. Rubeola

Las vacunas iniciales empleaban cepas del virus no cultivadas en células diploides humanas. Como ejemplos de tales vacunas destacan la HPV 77 DE 5 y la Cendehill.

Parkman et al.<sup>67</sup> y Meyer et al.<sup>68</sup> describen la preparación de una vacuna contra la rubeola. Las cepas del virus se obtuvieron de gargarismos de pacientes con rubeola, la M-33 se obtuvo de un recluta del ejército en 1961, y la ML de un niño que enfermó durante la epidemia de 1964. El cultivo se realizó en células primarias renales de mono verde africano (GMK —**G**reen **M**onkey **K**idney—). El virus de la rubeola se cultivó en pases sucesivos en estas células. Finalmente, se empleó la cepa M-33 tras 77 pases en células GMK, esto dio lugar a la vacuna HPV-77 (**H**igh **P**assage **V**irus). En un artículo posterior, Buynak et al.<sup>69</sup> describen la obtención de otra vacuna tras cultivar en cinco pases en embrión de pato (DE —**D**uck **E**mbryo—) la HPV-77 de Meyer —Parkman. Esta vacuna fue evaluada positivamente en diversos trabajos<sup>70</sup>.

---

64 Whittaker JL, Byrd PJ, Grand RJA, Gallimore PH. «Isolation and Characterization of Four Adenovirus Type 12-Transformed Human Embryo Kidney Cell Lines». *Molecular and Cellular Biology* 4, (1984), 110-116.

65 Byrd P, Brown KW, Gallimore PH. «Malignant transformation of human embryo retinoblasts by cloned adenovirus 12 DNA». *Nature* 298, (1982), 69-71.

66 Gallimore PH, Grand RJA, Byrd PJ. «Transformation of Human Embryo Retinoblasts with Simian Virus 40, Adenovirus and ras Oncogenes». *Anticancer Research* 6, (1986), 499-508.

---

67 Parkman PD, Meyer HM, Kirschstein RL, Hopps HE. «Attenuated Rubella Virus. I. Development and Laboratory Characterization». *New England Journal of Medicine* 275, (1966), 569-574.

68 Meyer HM, Parkman PD, Panos TC. «Attenuated Rubella Virus. II. Production of an Experimental Live-Virus Vaccine and Clinical Trial». *New England Journal of Medicine* 275, (1966), 575-580.

69 Buynak EB, Hilleman MR, Weibel RE, Stokes J. «Live Attenuated Rubella Virus Vaccines Prepared in Duck Embryo Cell Culture. I. Development and Clinical Testing». *JAMA: the journal of the American Medical Association* 204, (1968), 195-200.

70 Lipman RP, Bethel MB, Wooten JH, Levine RH, Pagano JS. «Attenuated rubella vaccine (HPV-77): Evaluation in a large controlled trial». *American Journal of Public Health* 61, (1971), 1392-1402.

Weibel, Buynak et al.<sup>71, 72</sup> indicaron el buen resultado obtenido con la vacuna HPV 77 cultivada en embrión de pato, ya fuera sola o combinada con vacunas contra sarampión y parotiditis.

La cepa Cendehill de la rubeola se aisló en el Laboratorio de virus del Instituto Rega de la Universidad de Lovaina a partir de la orina de un caso de rubeola. Para aislar el virus se emplearon células primarias de riñón de mono verde (PGMK). Peetermans y Huygelen<sup>73</sup> recibieron en su laboratorio de Genval esta cepa y la cultivaron en células primarias de riñón de conejo (PRK) para obtener una vacuna. Por otra parte, los autores citados mencionan haber trabajado también con la cepa H.558, que fue obtenida por S. Plotkin en el Instituto Wistar a partir de un feto abortado. Prinzie, Huygelen et al.<sup>74</sup> indican que la vacuna Cendehill es

segura y eficaz. Schwarz, Jackson et al.<sup>75</sup> indican que su combinación como vacuna trivalente contra sarampión, rubeola y parotiditis es altamente eficaz. Just et al.<sup>76</sup> concluyen que la inmunidad conferida por la vacuna Cendehill es duradera.

En la actualidad, las vacunas contra la rubeola utilizadas en Europa y Estados Unidos emplean la cepa RA 27/3 cultivada en células diploides humanas WI-38. Como ejemplo tenemos la vacuna Meruvax II<sup>77</sup>. El componente contra la rubeola de las vacunas combinadas contra sarampión-rubeola-parotiditis también utiliza la cepa RA 27/3 cultivada en células diploides humanas WI-38. Por ejemplo las vacunas M-M-R II<sup>78</sup> y vacuna MSD triple anti-sarampión, rubeola y parotiditis<sup>79</sup>. También se han empleado las células diploides humanas MRC-5 para las vacunas contra la rubéola<sup>80, 81</sup>.

---

71 Weibel RE, Buynak EB, McLean AA, Hilleman MR. «Follow-up Surveillance for Antibody in Human Subjects following Live Attenuated Measles, Mumps and Rubella Virus Vaccines». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 162, (1979), 328-332.

72 Weibel RE, Buynak EB, McLean AA, Roehm RR, Hilleman MR. «Persistence of Antibody in Human Subjects for 7 to 10 Years following Administration of Combined Live Attenuated Measles, Mumps and Rubella Virus Vaccines». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 165, (1980), 260-263.

73 Peetermans J, Huygelen C. «Attenuation of Rubella Virus by Serial Passage in Primary Rabbit Kidney Cell Cultures. I Growth Characteristics in vitro and Production of Experimental Vaccines at Different Passage Levels». *Archiv für die gesamte Virusforschung* 21, (1967), 133-143.

74 Prinzie A, Huygelen C, Gold J, Farquhar J, McKee J. «Experimental Live Attenuated Rubella Virus Vaccine». *American Journal of Diseases of Children* 118, (1969), 172-177.

---

75 Schwarz AJ, Jackson JE, Ehrenkranz J, Ventura A, Schiff GM, Walters VW. «Clinical Evaluation of a New Measles-Mumps-Rubella Trivalent Vaccine». *American Journal of Diseases of Children* 129, (1975), 1408-1412.

76 Just M, Just V, Berger R, Burkhardt F, Schilt U. «Duration of Immunity After Rubella Vaccination: A Long-Term Study in Switzerland». *Reviews of Infectious Diseases* 7 (Suppl 1), (1985), S91-S94.

77 [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/m/meruvax\\_ii/meruvax\\_ii\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/m/meruvax_ii/meruvax_ii_pi.pdf) [Consulta 26/10/2007].

78 [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/m/mmr\\_ii/mmr\\_ii\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/m/mmr_ii/mmr_ii_pi.pdf) [Consulta 26/10/2007].

79 Vademécum Internacional. CMP Medicom Editorial S.A., Madrid, (2006), 1.821.

80 Fletcher y cols., op cit.

81 Perkins FT. «Licensed Vaccines». *Reviews of Infectious Diseases* 7 (Suppl1), (1985), S73-S76.

Un ejemplo es la vacuna Priorix cuyo componente de rubeola utiliza la cepa RA 27/3 cultivada en células MRC-5<sup>82</sup>.

Sin embargo, en Japón, existen vacunas contra la rubeola con orígenes diferentes<sup>83</sup>:

- Cepa Takahashi (Instituto Kitasato), cultivada en células renales de conejo.
- Cepa Matsuura (Biken, The Research Foundation for Microbial Diseases), cultivada en fibroblastos embrionarios de codorniz.
- Cepa Matsuba (Kaketsuken, Chemo-therapeutic Research Institute), cultivada en células renales de conejo.
- Cepa TO-336 (Takeda Pharmaceutical Company), cultivada en células renales de conejo.

Nagashima<sup>84</sup> y Ohwada et al.<sup>85</sup> del Instituto Kitasato describen cómo se obtuvo la cepa Takahashi. Procedía del exudado faríngeo de un paciente con rubeola de la ciudad de Matsue en 1968; se pasó cuatro veces por células primarias de riñón de mono verde (PGMK). Posteriormente se cultivó en células primarias de testículo de conejo y en células primarias de riñón

de conejo. También mencionan que una de las pruebas de seguridad realizadas consistió en la observación de efectos citopáticos en células FL y en células pulmonares de embrión humano (HELK).

### 3.2.2. Sarampión

Zhdanov y Fadeeva<sup>86</sup> publican en 1959 un artículo en el que describen la preparación en la Unión Soviética de una vacuna contra el sarampión tras el cultivo en pulmón de embrión humano. Por su parte, Andzhaparidze et al.<sup>87</sup> describen en 1967 el uso en el mismo país de una vacuna contra el sarampión preparada en células WI-38 recibida del Instituto Wistar de Philadelphia. En los controles efectuados emplearon otra cepa de células diploides humanas.

Plotkin indica el uso de vacunas atenuadas contra el sarampión cultivadas en células WI-38. De esta forma, a partir de la cepa Leningrad 16 se obtuvo en la URSS una vacuna, y en Zagreb se produjo una vacuna a partir de la cepa Edmonston-Zagreb. Vacuna que también se autorizó en Francia<sup>88</sup>. Un ejemplo de vacuna contra el sarampión cultivada en células diploides humanas es Moraten

---

82 [http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Priorix\\_PM\\_20070118.pdf](http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Priorix_PM_20070118.pdf) [Consulta 26/10/2007].

83 Perkins, op.cit.

84 Nagashima T. «Studies on the live attenuated rubella virus vaccine». *The Kitasato Archives of Experimental Medicine* 46, (1973), 41-55.

85 Ohwada Y, Yamane Y, Nagashima T, Adachi A, Ikumi H, Hashimoto T, Mizunoe K. «Studies on the live attenuated rubella virus vaccine. II. Research concerning attenuation of «Takahashi strain» isolated in Japan». *The Kitasato Archives of Experimental Medicine* 46, (1973), 93-103.

---

86 Zhdanov VM, Fadeeva LL. «Problem of development of measles vaccine». *Voprosy Virusologii* 4, (1959), 551-557.

87 Andzhaparidze OG, Dosser FM, Rapoport RI, Unanov SS, Dorofeev VM, Yablokova ML, Sokolova TM, Avakova AN, Svezhinina YA, Froltsova AE, Yakovleva TV, Levchenko EN. «Live measles vaccine prepared in human diploid cells (safety, reactogenicity and immunogenicity)». *Voprosy Virusologii* 12, (1967), 651-657.

88 Plotkin, op.cit.

Berna<sup>89</sup>. El componente contra la rubeola de las vacunas combinadas contra sarampión-rubeola-parotiditis existentes en Europa y Estados Unidos utiliza la cepa RA 27/3 cultivada en células WI-38 o MRC-5, como se ha expuesto en el apartado anterior. En algunos casos, los tres componentes se cultivan en células diploides humanas (ver el apartado 3.2.3). También se han utilizado las células diploides humanas R-17 para la producción de vacunas contra el sarampión<sup>90</sup>.

### 3.2.3. Parotiditis

Sassani et al.<sup>91</sup> describen el uso de células diploides humanas MRC-5 para la fabricación de una vacuna contra la parotiditis. Emplean una vacuna contra sarampión, rubeola y parotiditis donde los tres virus han sido cultivados en células MRC-5. Estos mismos autores recuerdan que Ikic y otros autores adaptaron el virus de la parotiditis a células diploides humanas WI-38.

La vacuna con la cepa Rubini<sup>92</sup> del virus de la parotiditis se obtuvo tras pa-

ses en células diploides WI-38 y MRC-5. El componente contra la rubeola de las vacunas combinadas contra sarampión-rubeola-parotiditis existentes en Europa y Estados Unidos utiliza la cepa RA 27/3 cultivada en células WI-38 o MRC-5, como se ha expuesto anteriormente. En algunas vacunas como Triviraten Berna, los tres componentes (sarampión, rubeola y parotiditis) se cultivan en células diploides humanas<sup>93</sup>. En este caso la cepa de parotiditis es Rubini y la cepa de rubeola es RA 27/3.

### 3.2.4. Rabia

En cuanto al virus de la rabia, se utilizaron las células WI-38 para obtener una vacuna. La vacuna se probó en voluntarios del Instituto Wistar<sup>94,95</sup>. Actualmente algunas vacunas antirrábicas se cultivan en células MRC-5<sup>96</sup>. Un ejemplo es Imovax Rabies<sup>97</sup>. En el Vademécum de 2005 figuraban dos vacunas antirrábicas, la vacuna antirrábica Mérieux, cultivada en células diploides humanas, y otra vacuna (Rabipur) producida en células embrio-

---

89 <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/m/Moratenvac.htm> [Consulta 26/10/2007].

90 Mirchamsy y cols., op.cit.

91 Sassani A, Mirchamsy H, Shafiyi A, Hourai P, Razavi J, Gholami MR, Mohammadi A, Ezzi A, Rahmani M, Fateh G, Paravandi T. «Development of a New Live Attenuated Mumps Virus Vaccine in Human Diploid Cells». *Biologicals* 19, (1991), 203-211.

92 Glück R, Hoskins JM, Wegmann A, Just M, Germanier R. «Rubini, a new live attenuated mumps vaccine virus strain for human diploid cells». *Developments in Biological Standardization* 65, (1986), 29-35.

---

93 <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/t/Triviratenvac.htm> [Consulta 26/10/2007].

94 Wiktor TJ, Fernandes MV, Koprowski H. «Cultivation of Rabies Virus in Human Diploid Cell Strain WI-38». *Journal of Immunology* 93, (1964), 353-366.

95 Wiktor TJ, Plotkin SA, Grella DW. «Human Cell Culture Rabies Vaccine. Antibody response in man». *JAMA: the journal of the American Medical Association* 224, (1973), 1170-1171.

96 Fletcher y cols., op.cit.

97 [http://vaccineshoppe.com/US\\_PDF/250-10\\_4313.pdf](http://vaccineshoppe.com/US_PDF/250-10_4313.pdf) [Consulta 26/10/2007].

narias de pollo<sup>98</sup>. En el Vademécum de 2006 sólo aparece la vacuna antirrábica Mérieux, cultivada en células diploides humanas<sup>99</sup>.

### 3.2.5. Varicela y herpes zóster

Weller y Stoddard<sup>100</sup> realizaron en 1952 cultivos del virus de la varicela en embriones enteros triturados, y en diversos tejidos de embriones de 2 a 5 y medio meses. Agradecen al Boston Lying-In Hospital el suministro de los tejidos. Para fabricar la vacuna de la varicela se empleó la cepa Oka del virus. Éste se atenuó tras cultivarlo once veces en células HEL (pulmón embrionario humano —Human Embryo Lung—), doce veces en células de embrión de cobaya y posteriormente en células diploides humanas WI-38<sup>101, 102</sup>. La cepa Oka/Merck ha sufrido pases posteriores en células diploides humanas MRC-5<sup>103</sup>. Como ejemplos, las vacunas Varilrix<sup>104</sup> y

Varivax<sup>105, 106</sup> se cultivan en células MRC-5. Y la vacuna combinada ProQuad<sup>107</sup> contra sarampión, parotiditis, rubeola (cepa RA 27/3 cultivada en células WI-38) y varicela (cepa Oka/Merck cultivada en células MRC-5). También existe una vacuna (Zostavax) contra el herpes zóster a partir de la cepa Oka/Merck, y que por lo tanto ha sufrido pases en células de pulmón embrionario, células WI-38 y células MRC-5<sup>108</sup>. En EE.UU. se ha aprobado la fabricación de vacunas contra varicela-zóster y citomegalovirus a partir de células diploides humanas WI-38 y MRC-5<sup>109</sup>.

### 3.2.6. Hepatitis A

Para la producción de la vacuna contra la hepatitis A se utilizaron las células diploides humanas MRC-5<sup>110</sup>. Como ejemplos de vacunas cultivadas en estas células tenemos Vaqta<sup>111</sup>, Havrix<sup>112</sup>, Avaxim

98 *Vademécum Internacional. CMP Medicom* Editorial S.A., Madrid, 2005, págs. 1.826 y 607.

99 *Vademécum Internacional*, op.cit. 2006, 1.820.

100 Weller TH, Stoddard MB. «Intranuclear inclusion bodies in cultures of human tissue inoculated with varicella vesicle fluid». *Journal of Immunology* 68, (1952), 311-319.

101 Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T, Isomura S. «Live Vaccine Used to Prevent the Spread of Varicella in Children in Hospital». *Lancet* 2, (1974), 1288-1290.

102 Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T, Osame J, Takamizawa A, Sasada T, Kubo T. «Development of a Live Attenuated Varicella Vaccine». *Biken Journal* 18, (1975), 25-33.

103 [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/v/varivax/varivax\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/v/varivax/varivax_pi.pdf) [Consulta 26/10/2007].

104 *Vademécum Internacional*, op.cit. 2006, 893

105 *Ibid.*, 1.826

106 [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/v/varivax/varivax\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/v/varivax/varivax_pi.pdf) op.cit.

107 [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/p/proquad/proquad\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/proquad/proquad_pi.pdf) [Consulta 26/10/2007].

108 [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/z/zostavax/zostavax\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zostavax/zostavax_pi.pdf) [Consulta 26/10/2007].

109 Candal FJ, George VG, Ades EW. «Possibilities of Vaccine Manufacture in Human Diploid Cell Strains with a Serum Replacement Factor». *Biologicals* 19, (1991), 213-218.

110 Peetermans J. «Production, quality control and characterization of an inactivated hepatitis A vaccine». *Vaccine* 10 (Suppl 1), (1992), S99-S101.

111 [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/v/vaqta/vaqta\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/v/vaqta/vaqta_pi.pdf) [Consulta 26/10/2007].

112 [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_havrix.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_havrix.pdf) [Consulta 26/10/2007].

y Epaxal<sup>113</sup>. De igual forma el componente de hepatitis A de las vacunas combinadas contra hepatitis A y hepatitis B se cultiva en células MRC-5. Un ejemplo de vacuna sería Twinrix<sup>114</sup>. Y Vivaxim, vacuna hepatitis A-fiebre tifoidea, donde el virus de la hepatitis A se cultiva en células MRC-5<sup>115</sup>.

### 3.2.7. Poliomielitis

En 1949 Enders, Weller y Robbins describen el cultivo en tejidos de embriones de entre 2 meses y medio a 4 meses y medio y en los de un niño prematuro de 7 meses de gestación del virus de la poliomielitis. Se utilizaron tejidos de los brazos y piernas (sin los huesos grandes), el intestino y el cerebro para cultivar el virus Lansing de la poliomielitis. De las piernas y brazos se utilizaban piel, músculo y tejido conectivo. En su artículo agradecen al Dr. Duncan Reid y al personal del Boston Lying-in Hospital por proporcionar los tejidos embrionarios humanos<sup>116</sup>. Más adelante se hicieron experimentos similares<sup>117,118</sup>.

113 <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/00vol26/26sup/acs4.html> [Consulta 26/10/2007].

114 [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_twinrix.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_twinrix.pdf) [Consulta 26/10/2007].

115 <http://medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/v/Vivaximinj.htm> [Consulta 26/10/2007].

116 Enders JF, Weller TH, Robbins FC. «Cultivation of the Lansing Strain of Poliomyelitis Virus in Cultures of Various Human Embryonic Tissues». *Science* 109, (1949), 85-87.

117 Weller TH, Robbins FC, Enders JF. «Cultivation of Poliomyelitis Virus in Cultures of Human Foreskin and Embryonic Tissues». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 72, (1949), 153-155.

118 Robbins FC, Enders JF, Weller TH. «Cytopathogenic Effect of Poliomyelitis Viruses In

En 1952, Weller, Enders, Robbins y Stoddard<sup>119</sup> describen el uso de tejidos embrionarios humanos para el cultivo del virus de la poliomielitis. Indican que dicho *material* se obtuvo con precauciones de esterilidad en el momento de la *histerotomía abdominal de indicación terapéutica*. Los embriones tenían entre 12 y 18 semanas de gestación. Se utilizaron piel, tejido conectivo y músculo de brazos y piernas, intestino y cerebro. El embrión se pasaba a una toalla estéril, y se mantenía a 5 ° C hasta que era diseccionado. Habitualmente, la disección se realizaba de una a tres horas tras la *histerotomía*, aunque en una ocasión se mantuvo entero un embrión durante 24 horas hasta que se diseccionó. Los tejidos se picaban con tijeras en fragmentos de 1 a 2 mm de diámetro. También se utilizaron tejidos procedentes de riñón, suprarrenales, corazón, bazo, pulmón e hígado embrionarios. Raramente se emplearon tejidos procedentes de mortinatos o de autopsias de prematuros. Otros artículos detallan el cultivo en diversos tejidos embrionarios<sup>120,121</sup>.

Vitro on Human Embryonic Tissues». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 75, (1950), 370-374.

119 Weller TH, Enders JF, Robbins FC, Stoddard MB. «Studies of the cultivation of poliomyelitis viruses in tissue culture. I. The propagation of poliomyelitis viruses in suspended cell cultures of various human tissues.» *Journal of Immunology* 69, (1952), 645-671.

120 Robbins FC, Weller TH, Enders JF. Studies on the cultivation of poliomyelitis viruses in tissue culture. II. The propagation of the poliomyelitis viruses in roller-tube cultures of various human tissues. *Journal of Immunology* 1952; 69:673-694.

121 Enders JF. Bovine Amniotic Fluid as Tissue Culture Medium in Cultivation of Poliomyelitis



En 1955 se realizó el primer ensayo de campo con una vacuna obtenida a partir del cultivo de tejidos humanos. Se vacunaron alrededor de 2.000 niños con una vacuna contra la poliomielitis inactivada con formol y obtenida a partir de piel de embrión humano<sup>122</sup>. Por otra parte, entre 1961 y julio de 1963 se utilizó una vacuna atenuada contra la polio cultivada en las células diploides humanas WI-26. De esta forma se vacunaron 2.000 niños en Estados Unidos, 123 en Suecia y 40 en Suiza<sup>123</sup>.

Se realizó un ensayo en Zagreb con 10.000 personas para estudiar una vacuna contra la poliomielitis preparada en células WI-38 en el Instituto Wistar<sup>124</sup>. Por otra parte, Ikic et al.<sup>125</sup> comentan el uso de una vacuna atenuada contra la poliomielitis cultivada en células diploides humanas WI-38. Estos autores recuerdan el uso en Yugoslavia de esta vacuna administrada en 1963, y preparada en el Instituto Wistar. Ya en 1971, Plotkin<sup>126</sup> indica que el Instituto de Inmunología de Zagreb había utilizado más de un millón de vacunas monovalentes y más de un millón de vacunas trivalentes cultivadas en células

WI-38. La vacuna contenía las cepas de Koprowski del virus de la poliomielitis. Asimismo comenta la preparación de vacunas orales atenuadas contra la poliomielitis cultivadas en células WI-38 en Yugoslavia, U.R.S.S., Reino Unido y Estados Unidos.

Las células diploides humanas WI-1, WI-5, WI-9, WI-11, WI-12, WI-13, WI-14, WI-15 y WI-26 se utilizaron para cultivar el virus CHAT de la poliomielitis<sup>127, 128</sup>. Se estudiaron los virus de la poliomielitis CHAT (tipo 1 atenuado) y Mahoney (tipo 1 virulento) en células diploides humanas. Se obtuvieron cincuenta tipos de células fetales humanas. Se utilizaron las células diploides humanas WI-1 para la obtención de una vacuna atenuada tipo 1 contra la poliomielitis. JS Pagano, Sven Gard et al.<sup>129</sup> describen el uso en Suecia de una vacuna atenuada contra la poliomielitis, mediante el cultivo del virus CHAT en células diploides humanas WI-26. Goldberg y Stricker indican que las células diploides humanas WI-38 se emplearon para la producción de la vacuna Sabin contra la poliomielitis<sup>130</sup>. Se han comparado las células diploides humanas WI-38, MRC-5, HEL 299 e IMR-90 como sustratos para la produc-

---

and Other Viruses. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1953; 82:100-105.

122 Hayflick, op.cit. 1963

123 Ibid.

124 Ibid.

125 Ikic D, Jancic B, Branica M, Manhalter T. «The safety of human diploid cell strains for man: a controlled study of symptoms occurring after the administration of WM-3 living attenuated poliovirus vaccine prepared in the WI-38 human diploid cell strain». *American Journal of Epidemiology* 87, (1968), 411-418.

126 Plotkin, op.cit.

127 Hayflick y Moorhead, op.cit.

128 Hayflick y cols., op.cit.

129 Pagano JS, Böttiger M, Bonnevier JO, Gard S. «The response and the lack of spread in Swedish school children given an attenuated poliovirus vaccine prepared in a human diploid cell strain». *American Journal of Hygiene* 79, (1964), 74-85.

130 Goldberg B, Stricker RB. «Bridging the Gap: Human Diploid Cell Strains and the Origin of AIDS». *Journal of Theoretical Biology* 204, (2000), 497-503.

ción de una vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV)<sup>131</sup>. En el Reino Unido en 1970 y en Estados Unidos en 1972 se concedió la licencia para una vacuna OPV contra la polio cultivada en células WI-38<sup>132</sup>. Plotkin<sup>133</sup> menciona la producción de vacunas contra la poliomielitis de la cepa Sabin cultivadas en células WI-38 en la entonces U.R.S.S., Reino Unido y Estados Unidos. Asimismo, se han obtenido vacunas IPV contra la polio cultivadas en células diploides humanas MRC-5<sup>134, 135</sup>. Un ejemplo es Poliovax<sup>136</sup>. También se cultiva en células diploides humanas MRC-5 el componente contra la poliomielitis de algunas vacunas combinadas como Quadracel y Pentacel (difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis y *Haemophilus influenzae*)<sup>137</sup>.

### 3.2.8. Viruela

Plotkin<sup>138</sup> comenta la preparación en células WI-38 de cepas del virus vacunal en el Instituto de Inmunología de Zagreb. Se obtuvo una vacuna atenuada intradérmica. La vacuna ACAM 1000 contra la viruela se cultiva en células diploides

humanas MRC-5<sup>139</sup>. Los experimentos fueron aprobados por un organismo de bienestar animal.

### 3.2.9. Citomegalovirus

Elek y Stern desarrollaron una vacuna contra el citomegalovirus. El virus procedía del obtenido por Rowe tras el cultivo en células M.A.F. (fibroblastos embrionarios humanos). Este virus se cultivó posteriormente en fibroblastos de prepucio humano, células M.A.F., células HEL (fibroblastos diploides pulmonares de embrión humano) y en células MRC-5. Los lotes de vacuna se obtuvieron mediante el cultivo en células MRC-5<sup>140</sup>. Previamente, Rowe et al. habían realizado estudios en diversos tejidos embrionarios (nariz, faringe, paladar, lengua, tráquea, piel, músculo y páncreas)<sup>141</sup>. Agradecen al Dr. Daniel L. Weiss (D.C. General Hospital, Washington D.C.) por el suministro de los embriones humanos<sup>142</sup>. Plotkin

131 von Seefried y Chun, op.cit.

132 Fletcher y cols., op.cit.

133 Plotkin op.cit.

134 Fletcher y cols., op.cit.

135 v. Seefried A, Chun JH, Grant JA, Letvenuk L, Pearson EW. «Inactivated Poliovirus Vaccine and Test Development at Connaught Laboratories Ltd». *Reviews of Infectious Diseases* 6 (Suppl 2), (1984), S345-S349.

136 <http://www.cdc.gov/MMWR/PDF/rr/rr4603.pdf> [Consulta 26/10/2007].

137 <http://www.rrsss17.gouv.qc.ca/santepub/pdf/piq/chap7a.pdf> [Consulta 26/10/2007].

138 Plotkin, op.cit.

139 Weltzin R, Liu J, Pugachev KV, Myers GA, Coughlin B, Blum PS, Nichols R, Johnson C, Cruz J, Kennedy JS, Ennis FA, Monath TP. «Clonal vaccinia virus grown in cell culture as a new smallpox vaccine». *Nature Medicine* 9, (2003), 1125-1130.

140 Elek SD, Stern H. «Development of a Vaccine Against Mental Retardation Caused by Cytomegalovirus Infection in Utero». *Lancet* 1, (1974), 1-5.

141 Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK, Parrott RH, Ward TG. «Isolation of a Cytopathogenic Agent from Human Adenoids Undergoing Spontaneous Degeneration in Tissue Culture». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 84, (1953), 570-573.

142 Rowe WP, Hartley JW, Waterman S, Turner HC, Huebner RJ. «Cytopathogenic Agent Resembling Human Salivary Gland Virus Recovered from Tissue Cultures of Human Adenoids». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 92, (1956), 418-424.

et al.<sup>143</sup> describen la obtención en marzo de 1970 de la cepa Towne de citomegalovirus tras el cultivo en células WI-38. Buscaban la obtención de una potencial vacuna atenuada. Adler, Plotkin et al.<sup>144</sup> describen en 1999 la preparación de una vacuna con la cepa Towne cultivada en células MRC-5. Booth et al.<sup>145</sup> han estudiado los efectos que produce el citomegalovirus sobre células MRC-5. Efectos que han analizado diversos autores en células WI-38, células de tiroides embrionario y células de riñón embrionario. En EE.UU. se ha aprobado la fabricación de vacunas contra varicelazóster y citomegalovirus a partir de células diploides humanas WI-38 y MRC-5<sup>146</sup>.

### 3.2.10. Adenovirus

Se cultivaron adenovirus tipo 4 en tejido renal embrionario humano así como en células WI-26 y WI-38. La vacuna contra el adenovirus se probó en voluntarios procedentes de prisiones<sup>147</sup>.

---

143 Plotkin SA, Furukawa T, Zygraich N, Huygelen C. «Candidate Cytomegalovirus Strain for Human Vaccination». *Infection and Immunity* 12, (1975), 521-527.

144 Adler SP, Plotkin SA, Gonczol E, Cadoz M, Meric C, Wang JB, Dellamonica P, Best AM, Zahradnik J, Pincus S, Berencsi K, Cox WI, Gyulai Z. «A Canarypox Vector Expressing Cytomegalovirus (CMV) Glycoprotein B Primes for Antibody Responses to a Live Attenuated CMV Vaccine (Towne)». *The Journal of Infectious Diseases* 180, (1999), 843-846.

145 Booth JC, Beesley JE, Stern H. «Syncytium Formation Caused by Human Cytomegalovirus in Human Embryonic Lung Fibroblasts». *Archives of Virology* 57, (1978), 143-152

146 Candal y cols., op.cit.

147 Chanock RM, Ludwig W, Heubner RJ, Cate TR, Chu LW. «Immunization by Selective Infection

Plotkin<sup>148</sup> menciona el uso de la vacuna atenuada oral contra el adenovirus tipo 4 en campos de entrenamiento militares en Estados Unidos. Asimismo se ha utilizado en menor escala vacunas contra los adenovirus tipos 3 y 7. Edmondson et al.<sup>149</sup> describen el uso en reclutas de una vacuna contra el adenovirus tipo 4 cultivada en células WI-38. Hayflick<sup>150</sup> en 1989 estima en doce millones el número de reclutas que habían recibido la vacuna contra los adenovirus 4 y 7.

### 3.2.11. Virus causantes del resfriado común

Andrewes<sup>151</sup> cita en 1950 los intentos de Flewett para cultivar virus del resfriado en embriones obtenidos de abortos provocados por histerotomía. Se realizaron cultivos en epitelio nasal y en pulmón embrionarios. Andrewes indica que podría haberse conseguido un mayor progreso en esa línea de estudio si tan sólo hubieran podido obtener embriones más frecuentemente. En 1953, Andrewes

---

With Type 4 Adenovirus Grown in Human Diploid Tissue Culture». *JAMA: the journal of the American Medical Association* 195, (1966), 151-158.

148 Plotkin, op.cit.

149 Edmondson WP, Purcell RH, Gundelfinger BF, Love JWP, Ludwig W, Chanock RM. «Immunization by Selective Infection With Type 4 Adenovirus Grown in Human Diploid Tissue Culture». *JAMA: the journal of the American Medical Association* 195, (1966), 159-165.

150 Hayflick L. «History of cell substrates used for human biologicals». *Developments in Biological Standardization* 70, (1989), 11-26.

151 Andrewes CH. «Adventures among Viruses. III. The Puzzle of the Common Cold». *New England Journal of Medicine* 242, (1950), 235-240.

et al. cultivaron el virus del resfriado de una persona llamada D.C. en cultivos primarios de pulmón embrionario humano. Estos cultivos procedían de embriones de hasta 16 semanas proporcionados por cirujanos de diversos centros a partir de abortos provocados<sup>152</sup>. Hobson y Schild<sup>153</sup> realizaron en 1960 estudios de virus del resfriado en cultivos de riñón embrionario humano (H.E.K. —Human Embryo Kidney—) obtenidos a partir de abortos provocados por histerotomía o de abortos espontáneos entre las semanas 12 y 28 de gestación. La corteza renal se picó en pequeños fragmentos. Agradecen al Dr. J. Horner el suministro de los especímenes clínicos.

Tyrrell et al.<sup>154</sup> realizaron estudios en 1960 de virus del resfriado común en embriones obtenidos por abortos provocados por histerotomía entre los 3 y los 5 meses de gestación en el Royal Marsden Hospital. Se picaron con bisturíes la médula y la corteza renales y los pulmones embrionarios en trozos de 1 mm. Tyrrell y Parsons<sup>155</sup> agradecen al Dr. HEM Kay el suministro del tejido embrionario. Tyrrell

y Bynoe<sup>156</sup> en 1961 detallan el empleo de riñón embrionario para cultivar virus del resfriado, de igual forma que hicieron en 1960. Mencionan la no disponibilidad en cantidad de riñones embrionarios. Agradecen a los Dres. PK Hopper, HG Pereira, RE Hope Simpson, D Hobson y EJC Kendall el suministro de los especímenes clínicos y a HEM Kay y JR Reynolds por el suministro de tejidos y cultivos.

En 1961 Hamparian et al.<sup>157</sup> cultivaron coryzavirus en células diploides humanas WI-10 de riñón fetal y WI-26 de pulmón fetal, suministradas por Leonard Hayflick. Hamre y Procknow<sup>158</sup> cultivaron en 1961 virus causantes de resfriado común en fetos de peso menor a 1000 g procedentes de abortos provocados. Tyrrell et al.<sup>159</sup> intentaron en 1962 cultivar el virus D.C. en cultivos primarios de riñón embrionario humano. Más adelante utilizaron cultivos primarios de pulmón embrionario humano y células diploides humanas aisladas en el Instituto Wistar. Se utilizaron las células de pulmón fetal WI-26 y WI-27. Taylor-

---

152 Andrewes CH, Chaproniere DM, Gompels AEH, Pereira HG, Roden AT. «Propagation of common-cold virus in tissue cultures». *Lancet* 265, (1953), 546-547.

153 Hobson D, Schild GC. «Virological Studies in Natural Common Colds in Sheffield in 1960». *British Medical Journal* 5210, (1960), 1414-1418.

154 Tyrrell DAJ, Bynoe ML, Hitchcock G, Pereira HG, Andrewes CH. «Some Virus Isolations from Common Colds. I. Experiments Employing Human Volunteers». *Lancet* 1, (1960), 235-237.

155 Tyrrell DAJ, Parsons R. «Some Virus Isolations from Common Colds. III. Cytophatic Effects in Tissue Cultures». *Lancet* 1, (1960), 239-242.

---

156 Tyrrell DAJ, Bynoe ML. «Some Further Virus Isolations from Common Colds». *British Medical Journal* 5223, (1961), 393-397.

157 Hamparian VV, Ketler A, Hilleman MR. «Recovery of New Viruses (Coryzavirus) from Cases of Common Cold in Human Adults». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 108, (1961), 444-453.

158 Hamre D, Procknow JJ. «Viruses isolated from natural common colds in the U.S.A.». *British Medical Journal* 5264, (1961), 1382-1385.

159 Tyrrell DAJ, Bynoe ML, Buckland FE, Hayflick L. «The cultivation in human-embryo cells of a virus (D.C.) causing colds in man». *Lancet* 2, (1962), 320-322.

Robinson et al.<sup>160</sup> realizan en 1962 un estudio de virus del resfriado en riñón e hígado embrionarios con material y métodos similares a los descritos en Tyrrell y Parsons<sup>161</sup>. Emplearon células WI 26 VI suministradas por L. Hayflick.

Doggett et al.<sup>162</sup> indican en 1963 que los rinovirus causantes del resfriado común pueden cultivarse en riñón embrionario humano (HEK —Human Embryo Kidney—) y en fibroblastos de pulmón embrionario humano (HEL —Human Embryo Lung—). Se prepararon fibroblastos diploides humanos procedentes de pulmón embrionario tal como describen Hayflick y Moorhead<sup>163</sup>. De esta forma, se fabricó una vacuna experimental con rinovirus. Se experimentó con una vacuna atenuada intranasal y con otra inactivada parenteral contra rinovirus cultivadas en células WI-38<sup>164</sup>.

### 3.2.12. Encefalitis transmitida por garrapatas

Plotkin<sup>165</sup> indica el uso de una vacuna atenuada oral contra la encefalitis transmitida por garrapatas. Esta vacuna se

---

160 Taylor-Robinson D, Hucker R, Tyrrell DAJ. «Studies on the Pathogenicity for Tissue Cultures of Some Viruses Isolated from Common Colds». *British Journal of Experimental Pathology* 43, (1962), 189-193.

161 Tyrrell y Parsons, op.cit.

162 Doggett JE, Bynoe ML, Tyrrell DAJ. «Some Attempts to Produce an Experimental Vaccine with Rhinoviruses». *British Medical Journal* 1, (1963), 34-36.

163 Hayflick y Moorhead, op.cit.

164 Plotkin, op.cit.

165 Ibid.

obtuvo tras cultivo en células WI-38 en el Instituto Moscovita de preparaciones Virales.

### 3.2.13. Interferón

Para la producción de interferón también se han empleado las células MRC-5, WI-38 y WI-26 VA4 entre otras<sup>166, 167, 168</sup>. Havell y Vilcek han estudiado la producción de interferón por células renales de embrión humano (HEK —Human Embryo Kidney—)<sup>169</sup>. Ho et al.<sup>170</sup> han estudiado la producción de interferón por fibroblastos embrionarios humanos (HEF —Human Embryo Fibroblasts—) obtenidos de un embrión de aproximadamente 4 semanas y unos 3 cm de longitud. Billiau et al. describen la producción de interferón por diversas células procedentes de embriones sanos<sup>171</sup>.

---

166 Jacobs, op.cit.

167 Meager A, Graves HE, Shuttleworth J, Zucker N. «Interferon Production: Variation in Yields from Human Cell Lines». *Infection and Immunity* 25, (1979), 658-663.

168 Cartwright T, Senussi O, Grady MD. «The Mechanism of the Inactivation of Human Fibroblasts Interferon by Mechanical Stress». *The Journal of General Virology* 36, (1977), 317-321.

169 Havell EA, Vilcek J. «Production of High-Titered Interferon in Cultures of Human Diploid Cells». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2, (1972), 476-484.

170 Ho M, Tan YH, Armstrong JA. «Accentuation of Production of Human Interferon by Metabolic Inhibitors». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 139, (1972), 259-262.

171 Billiau A, Joniau M, de Somer P. «Production of Crude Human Interferon with High Specific Activity». *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 140, (1972), 485-491.

### 3.2.14. Otras vacunas

Se utilizan las células PER.C6 para el crecimiento de diversos virus, los cuales se emplean para la fabricación de vacunas inactivadas, de subunidades y atenuadas. Entre éstas se encuentran las de la gripe, encefalitis japonesa, virus respiratorio sincitial y parainfluenza<sup>172</sup>. Otro mecanismo de producción de vacunas consiste en la inserción de genes que codifican zonas inmunogénas de diversos patógenos en un vector, habitualmente un adenovirus. A continuación, se utilizan las células PER.C6 para la producción de grandes volúmenes del vector<sup>173</sup>. Finalmente tras varios procesos de purificación se obtiene la vacuna. El vector presenta al receptor de la vacuna las zonas inmunogénas del patógeno, con lo que se da lugar a una respuesta inmunitaria. Se emplea esta técnica para HIV, Ébola, hepatitis C, tuberculosis, paludismo y carbunco<sup>174, 175</sup>.

172 <http://www.cruce.com/Technology%20-%20Cell%20Technology%20-%20Applications%20-%20Vaccines> [Consulta 26/10/2007].

173 Vogels R, Zuijgeest D, van Rijnsoever R, Hartkoorn E, Damen I, de Béthune MP, Kostense S, Penders G, Helmus N, Koudstaal W, Cecchini M, Wetterwald A, Sprangers M, Lemckert A, Ophorst O, Koel B, van Meerendonk M, Quax P, Panitti L, Grimbergen J, Bout A, Goudsmit J, Havenga M. «Replication-Deficient Human Adenovirus Type 35 Vectors for Gene Transfer and Vaccination: Efficient Human Cell Infection and Bypass of Preexisting Adenovirus Immunity». *Journal of Virology* 77, (2003), 8263-8271.

174 [http://www.cruce.com/Technology\\_-\\_Virus\\_Technology\\_-\\_Description](http://www.cruce.com/Technology_-_Virus_Technology_-_Description) [Consulta 26/10/2007].

175 <http://cruce.com/Technology%20-%20Virus%20Technology%20-%20Applications> [Consulta 26/10/2007].

Existe un acuerdo para utilizar las células PER.C6 para el desarrollo, fabricación y comercialización de vacunas contra determinados virus respiratorios<sup>176</sup>. Dentro del estudio coordinado europeo FLUPAN, se está preparando una vacuna contra la gripe pandémica H7N1 mediante la tecnología PER.C6. Se ha realizado un estudio en el Hospital Universitario Haukeland, Universidad de Bergen (Noruega) con 60 adultos entre 20 y 40 años. También se encuentra en ensayo clínico una vacuna contra la gripe epidémica (estacional) mediante la utilización de la tecnología PER.C6<sup>177, 178, 179, 180, 181</sup>. Se han empleado las células 293 en el proceso de elaboración de una vacuna mediante un adenovirus vector que codifica la hemaglutinina del virus de la gripe<sup>182</sup>. Se encuentran también en desarrollo las vacunas siguientes mediante la utilización de la tecnología

176 <http://vaxin.com/CruceAnnounce.pdf> [Consulta 26/10/2007].

177 Pau y cols., op.cit.

178 [http://cws.huginonline.com/C/132631/PR/200609/1076538\\_5.html](http://cws.huginonline.com/C/132631/PR/200609/1076538_5.html) [Consulta 26/10/2007].

179 [http://www.cruce.com/R\\_and\\_D-Clinical\\_Development-Epidemic\\_Influenza\\_Vaccine](http://www.cruce.com/R_and_D-Clinical_Development-Epidemic_Influenza_Vaccine) [Consulta 26/10/2007].

180 [http://www.cruce.com/Partners\\_-\\_Strategic\\_Partners](http://www.cruce.com/Partners_-_Strategic_Partners) [Consulta 26/10/2007].

181 Kapteyn JC, Saidi MD, Dijkstra R, Kars C, Tjon JCMSK, Weverling GJ, de Vocht ML, Kompier R, van Monfort BA, Guichoux JY, Goudsmit J, Lagerwerf FM. «Haemagglutinin quantification and identification of influenza A&B strains propagated in PER.C6 cells: A novel RP-HPLC method». *Vaccine* 24, (2006), 3137-3144.

182 van Kampen KR, Shi Z, Gao P, Zhang J, Foster KW, Chen DT, Marks D, Elmetts CA, Tang DCC. «Safety and immunogenicity of adenovirus-vectored nasal and epicutaneous influenza vaccines in humans». *Vaccine* 23, (2005), 1029-1036.

PER.C6: virus Ébola<sup>183, 184</sup> (y Marburg y Lassa), HIV<sup>185,186, 187, 188</sup>, virus del Nilo Occidental (se ha utilizado en Israel una vacuna para gansos, se encuentra en desarrollo la vacuna para esta enfermedad en personas y en caballos<sup>189,190,191</sup>), glosopeda<sup>192</sup>, encefalitis japonesa<sup>193</sup>, dengue<sup>194</sup>,

hepatitis B (mediante un adenovirus vector)<sup>195</sup>, hepatitis C (en cuya elaboración se emplean las células PER.C6 y 293)<sup>196</sup>,<sup>197, 198</sup>, paludismo<sup>199, 200, 201</sup>, tuberculosis<sup>202, 203</sup>, peste<sup>204</sup> y carbunco<sup>205</sup>.

183 <http://www.crucecell.com/Partners%20-%20General%20Overview> op.cit.

184 [http://www.crucecell.com/R\\_and\\_D-Clinical\\_Development-Ebola\\_Vaccine](http://www.crucecell.com/R_and_D-Clinical_Development-Ebola_Vaccine) [Consulta 26/10/2007].

185 <http://www.crucecell.com/Partners%20-%20General%20Overview> op.cit.

186 Jones D, Kroos N, Anema R, van Monfort B, Vooyo A, van der Kraats S, van der Helm E, Smits S, Schouten J, Brouwer K, Lagerwerf F, van Berkel P, Opstelten DJ, Logtenberg T, Bout A. «High-Level Expression of Recombinant IgG in the Human Cell Line PER.C6». *Biotechnology Progress* 19, (2003), 163-168.

187 Lewis JA, Brown EL, Duncan PA. «Approaches to the Release of a Master Cell Bank of PER.C6 Cells; a Novel Cell Substrate for the Manufacture of Human Vaccines». *Developments in Biologicals* 123, (2006), 165-176.

188 Barouch DH, Pau MG, Custers JHHV, Koudstaal W, Kostense S, Havenga MJE, Truitt DM, Sumida SM, Kishko MG, Arthur JC, Korioto-Schmitz B, Newberg MH, Gorgone DA, Lifton MA, Panicali DL, Nabel GJ, Letvin NL, Goudsmit J. «Immunogenicity of Recombinant Adenovirus Serotype 35 Vaccine in the Presence of Pre-Existing Anti Ad-5 Immunity». *The Journal of Immunology* 172, (2004), 6290-6297.

189 <http://www.crucecell.com/Partners%20-%20General%20Overview> op.cit.

190 [http://www.bio.com/industryanalysis/industryanalysis\\_news.jhtml?cid=15500020](http://www.bio.com/industryanalysis/industryanalysis_news.jhtml?cid=15500020) [Consulta 26/10/2007].

191 <http://www.horsetackreview.com/article-display/57.html> [Consulta 26/10/2007].

192 [http://ars.usda.gov/research/projects/projects.htm?ACCN\\_NO=405394&fy=2005](http://ars.usda.gov/research/projects/projects.htm?ACCN_NO=405394&fy=2005) [Consulta 26/10/2007].

193 <http://www.crucecell.com/Partners%20-%20General%20Overview> op.cit.

194 <http://hugin.info/132631/R/1027041/163753.pdf> Consulta [27/10/2007].

195 <http://www.aegis.com/news/PR/2002/PR020709.html> [Consulta 27/10/2007].

196 <http://www.crucecell.com/Partners%20-%20General%20Overview> op.cit.

197 Capone S, Meola A, Ercole BB, Vitelli A, Pezzanera M, Ruggeri L, Davies ML, Tafi R, Santini C, Luzzago A, Fu TM, Bett A, Colloca S, Cortese R, Nicosia A, Folgori A. «A Novel Adenovirus Type 6 (Ad6)-Based Hepatitis C Virus Vector That Overcomes Preexisting Anti-Ad5 Immunity and Induces Potent and Broad Cellular Immune Response in Rhesus Macaques». *Journal of Virology* 80, (2006), 1688-1699.

198 <http://openpr.com/news/321/Crucecell-N-V-NL-Merck-and-Co-Inc-Exercises-Option-on-PER-C6-License-for-Adenovirus-based-Vaccine-Against-Hepatitis-C.html> [Consulta 27/10/2007].

199 <http://www.crucecell.com/Partners%20-%20General%20Overview> op.cit.

200 [http://www.crucecell.com/R\\_and\\_D-Clinical\\_Development-Malaria\\_Vaccine](http://www.crucecell.com/R_and_D-Clinical_Development-Malaria_Vaccine) [Consulta 27/10/2007].

201 Ophorst OJAE, Radosevic K, Havenga MJE, Pau MG, Holterman L, Berkhout B, Goudsmit J, Tsuji M. «Immunogenicity and Protection of a Recombinant Human Adenovirus Serotype 35-Based Malaria Vaccine against Plasmodium yoelii in Mice». *Infection and Immunity* 74, (2006), 313-320.

202 <http://www.crucecell.com/Partners%20-%20General%20Overview> op.cit.

203 [http://www.crucecell.com/R\\_and\\_D-Clinical\\_Development-Tuberculosis\\_Vaccine](http://www.crucecell.com/R_and_D-Clinical_Development-Tuberculosis_Vaccine) [Consulta 27/10/2007].

204 <http://openpr.de/news/57244/Crucecell-and-US-Navy-Sign-Agreement-to-Test-AdVac-based-Vaccine-Against-Anthrax-and-Plague.html> [Consulta 27/10/2007].

205 <http://openpr.de/news/57244/Crucecell-and-US-Navy-Sign-Agreement-to-Test-AdVac-based-Vaccine-Against-Anthrax-and-Plague.html> op.cit.

TABLA ABREVIADA <sup>1</sup>	Rubeola	Sarampión	Parotiditis	Rabia	Varicela y herpes zóster	Hepatitis A y A + B
Cultivo en células diploides humanas	Meruvax II, M-M-R II, MSD triple antisarampión, rubeola y parotiditis, Priorix Moraten Berna, Triviraten Berna			Imovax Rabies, vac antirrábica Mérieux	Varilrix, Varivax, Zostavax	Vaqta, Havrix, Avaxim, Epaxal, Twinrix
Otras vacunas	Takahashi HPV 77 DE 5 Cendehill <sup>2</sup>	Attenuvax	Mumpsvax	Rabipur	No	No <sup>3</sup>

- 1 Las vacunas incluidas son a modo de ejemplo ya que además existen otras. En un artículo posterior se dará información complementaria y más amplia.
- 2 Las vacunas HPV 77 DE 5 y Cendehill dejaron de comercializarse. La Takahashi se comercializa en Japón.
- 3 En Japón se fabrica Aimmugen (Kaketsuken) a partir de células renales de mono *Cercophitecus aethiops*. No se dispone de más datos al respecto.

Se investiga la producción de una vacuna contra el tétanos mediante la utilización de adenovirus que codifican la toxina C del tétanos. El proceso conlleva el empleo de células 293<sup>206</sup>. Se ha empleado una vacuna contra la rabia en perros, en cuyo proceso de elaboración intervienen las células 293<sup>207</sup>.

### 3.2.15. Anticuerpos y otras proteínas

Se inserta el ADN que codifica la proteína de interés en las células escogidas

206 Shi Z, Zeng M, Yang G, Siegel F, Cain LJ, van Kampen KR, Elmets CA, Tang DCC. «Protection against Tetanus by Needle-Free Inoculation of Adenovirus-Vectored Nasal and Epicutaneous Vaccines». *Journal of Virology* 75, (2001), 11474-11482.

207 Prevec L, Campbell JB, Christie BS, Belbeck L, Graham FL. «A Recombinant Human Adenovirus Vaccine against Rabies». *The Journal of Infectious Diseases* 161, (1990), 27-30.

para la producción. En la actualidad se está investigando en plataformas para la producción a gran escala de anticuerpos monoclonales. Se han estudiado las células PER.C6 por su habilidad para producir IgG<sup>208</sup>. En 2005, se llevaron a cabo más de 10 programas de producción de anticuerpos mediante las células PER.C6<sup>209</sup>. Existen diversos acuerdos para la producción de proteínas y de anticuerpos monoclonales mediante las células PER.C6<sup>210, 211</sup>. Se encuentran en desarrollo la producción de los siguientes anticuerpos

208 Jones y cols., op.cit.

209 <http://www.crucell.com/Technology%20-%20Cell%20Technology%20-%20Applications%20-%20Antibodies> [Consulta 27/10/2007].

210 <http://www.crucell.com/Partners%20-%20General%20Overview> op.cit.

211 [http://www.dsm.com/en\\_US/html/media/press\\_releases/52\\_06\\_percivia\\_opening.htm](http://www.dsm.com/en_US/html/media/press_releases/52_06_percivia_opening.htm) [Consulta 27/10/2007].



mediante la tecnología PER.C6: rabia<sup>212,213</sup>, carbunco<sup>214</sup>, enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide<sup>215, 216</sup>, y en oncología (por ejemplo en la producción de anti-CD46<sup>217, 218</sup>). Se han utilizado las células 293 para la producción de proteínas recombinantes<sup>219</sup>. Se han obtenido anticuerpos monoclonales contra el virus del Nilo Occidental<sup>220</sup> a partir de las célu-

las 293. También se han empleado células 293 modificadas para la formación de anticuerpos contra el Síndrome respiratorio agudo y grave (SARS) causado por un coronavirus<sup>221</sup>.

En determinadas enfermedades existe una deficiencia en la producción de algunas proteínas. También se emplean las células PER.C6 para la producción de proteínas terapéuticas recombinantes<sup>222, 223</sup>. Se encuentra en investigación la producción del Factor V-Leiden/Cambridge en las células PER.C6<sup>224</sup>. Se estudia asimismo la posible producción de la proteína terapéutica MBL (mannan-binding lectin) en las células PER.C6<sup>225</sup>. Se emplean las células HKB-11 (derivadas de las células 293) para la producción de anticuerpos monoclonales, ICAM-1 (molécula de ad-

212 Bakker ABH, Marissen WE, Kramer RA, Rice AB, Weldon WC, Niezgoda M, Hanlon CA, Thijsse S, Backus HHJ, de Kruif J, Dietzschold B, Rupprecht CE, Goudsmit J. «Novel Human Monoclonal Antibody Combination Effectively Neutralizing Natural Rabies Virus Variants and Individual In Vitro Escape Mutants». *Journal of Virology* 79, (2005), 9062-9068.

213 Marissen WE, Kramer RA, Rice A, Weldon WC, Niezgoda M, Faber M, Slootstra JW, Melen RH, Clijsters-van der Horst M, Visser TJ, Jongeneelen M, Thijsse S, Throsby M, de Kruif J, Rupprecht CE, Dietzschold B, Goudsmit J, Bakker ABH. «Novel Rabies Virus-Neutralizing Epitope Recognized by Human Monoclonal Antibody: Fine Mapping and Escape Mutant Analysis». *Journal of Virology* 79, (2005), 4672-4678.

214 [http://www.pharmiweb.com/pressreleases/pressrel.asp?ROW\\_ID=1050](http://www.pharmiweb.com/pressreleases/pressrel.asp?ROW_ID=1050) [Consulta 27/10/2007].

215 <http://www.primezone.com/newsroom/news.html?d=103975> [Consulta 27/10/2007].

216 [http://www.morphosys.com/en/news\\_investors/press-release-508.html](http://www.morphosys.com/en/news_investors/press-release-508.html) [Consulta 27/10/2007].

217 <http://hugin.info/132631/R/978914/144730.pdf> [Consulta 27/10/2007].

218 [http://cws.huginonline.com/C/132631/PR/200110/837210\\_5\\_5.html](http://cws.huginonline.com/C/132631/PR/200110/837210_5_5.html) [Consulta 27/10/2007].

219 Garnier A, Côté J, Nadeau I, Kamen A, Massie B. «Scale-up of the adenovirus expression system for the production of recombinant protein in human 293S cells». *Cytotechnology* 15, (1994), 145-155.

220 Throsby M, Geuijen C, Goudsmit J, Bakker AQ, Korimbocus J, Kramer RA, Clijsters-van der Horst M, de Jong M, Jongeneelen M, Thijsse S, Smit R, Visser TJ, Bijl N, Marissen WE, Loeb M, Kelvin

DJ, Preiser W, ter Meulen J, de Kruif J. «Isolation and Characterization of Human Monoclonal Antibodies from Individuals Infected with West Nile Virus». *Journal of Virology* 80, (2006), 6982-6992.

221 van den Brink E, ter Meulen J, Cox F, Jongeneelen MAC, Thijsse A, Throsby M, Marissen WE, Rood PML, Bakker ABH, Gelderblom HR, Martina BE, Osterhaus ADME, Preiser W, Doerr HW, de Kruif J, Goudsmit J. «Molecular and Biological Characterization of Human Monoclonal Antibodies Binding to the Spike and Nucleocapsid Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus». *Journal of Virology* 79, (2005), 1635-1644.

222 <http://www.cruce.com/Partners%20-%20General%20Overview> op.cit.

223 <http://www.cruce.com/Technology%20-%20Cell%20Technology%20-%20Applications%20-%20Therapeutic%20Proteins> [Consulta 27/10/2007].

224 [http://www.cruce.com/R\\_and\\_D-Discovery\\_Programs-Protein\\_Discovery-Protein\\_Factor\\_V\\_-\\_Leiden/Cambridge](http://www.cruce.com/R_and_D-Discovery_Programs-Protein_Discovery-Protein_Factor_V_-_Leiden/Cambridge) [Consulta 27/10/2007].

225 [http://cws.huginonline.com/C/132631/PR/200209/872659\\_5\\_5.html](http://cws.huginonline.com/C/132631/PR/200209/872659_5_5.html) [Consulta 27/10/2007].

hesión intercelular), rIL-4 (interleuquina recombinante), tPA (activador del plasminógeno tisular) eritropoyetina y proteínas con actividad de factor VIII<sup>226, 227</sup>.

### 3.2.16. Terapia génica

Otra utilización de las células PER.C6 es la terapia génica. El proceso consiste en la inserción de un gen terapéutico en un adenovirus que actúa como vector. A continuación, se utilizan las células PER.C6 para la producción de grandes volúmenes del vector<sup>228</sup>. Un terreno de investigación es la terapia génica cardiovascular, en particular la prevención de reestenosis tras angioplastias y derivaciones quirúrgicas, para lo cual se emplean las células PER.C6<sup>229</sup>. En el campo de la angiogénesis se encuentra en desarrollo BioBypass, que sería utilizado para mejorar la circulación en tejidos con flujo insuficiente<sup>230</sup>. Otros protocolos de investigación en terapia génica mediante el empleo de las células PER.C6 se dirigen al tratamiento de cánceres de cabeza y cuello, hígado y próstata<sup>231</sup>. Se utilizan también las células 293 para

la producción de adenovirus empleados como vectores en terapia génica<sup>232, 233</sup>. Entre las aplicaciones se encuentra el empleo de adenovirus recombinantes en angiogénesis en enfermos coronarios<sup>234</sup>, en el cáncer de pulmón<sup>235</sup> y en la fibrosis quística<sup>236</sup>. También se han empleado las células 293 para la formación de adenovirus portadores del gen del factor VIII y tratar la hemofilia A en ratones<sup>237</sup>, así

---

232 Gómez-Foix AM, Coats WS, Baqué S, Alam T, Gerard RD, Newgard CB. «Adenovirus-mediated Transfer of the Muscle Glycogen Phosphorylase Gene into Hepatocytes Confers Altered Regulation of Glycogen Metabolism». *The Journal of Biological Chemistry* 267, (1992), 25129-25134.

233 Kamen A, Henry O. «Development and optimization of an adenovirus production process». *The Journal of Gene Medicine* 6, (2004), S184-S192.

234 Rosengart TK, Lee LY, Patel SR, Sanborn TA, Parikh M, Bergman GW, Hachamovitch R, Szulc M, Kligfield PD, Okin PM, Hahn RT, Devereux RB, Post MR, Hackett NR, Foster T, Grasso TM, Lesser ML, Isom OW, Crystal RG. «Angiogenesis Gene Therapy: Phase I Assessment of Direct Intramyocardial Administration of an Adenovirus Vector Expressing VEGF121 cDNA to Individuals With Clinically Significant Severe Coronary Artery Disease». *Circulation* 100, (1999), 468-474.

235 Gahéry-Segard H, Molinier-Frenkel V, le Boulair C, Saulnier P, Opolon P, Lengagne R, Gautier E, le Cesne A, Zitvogel L, Venet A, Schatz C, Courtney M, le Chevalier T, Tursz T, Guillet JG, Farace F. «Phase I Trial of Recombinant Adenovirus Gene Transfer in Lung Cancer». *The Journal of Clinical Investigation* 100, (1997), 2218-2226.

236 Zabner J, Ramsey BW, Meeker DP, Aitken ML, Balfour RP, Gibson RL, Launspach J, Moscicki RA, Richards SM, Standaert TA, Williams-Warren J, Wadsworth SC, Smith AE, Welsh MJ. «Repeat Administration of an Adenovirus Vector Encoding Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator to the Nasal Epithelium of Patients with Cystic Fibrosis». *The Journal of Clinical Investigation* 97, (1996), 1504-1511.

237 Balagué C, Zhou J, Dai Y, Alemany R, Josephs SF, Andreason G, Hariharan M, Sethi E,

---

226 <http://www.patentgenius.com/patent/6136599.html> op.cit.

227 <http://www.patentgenius.com/patent/6358703.html> [Consulta 27/10/2007].

228 <http://www.crucecell.com/Technology%20-%20Cell%20Technology%20-%20Applications%20-%20Gene%20Therapy> [Consulta 27/10/2007].

229 Havenga y cols., op.cit.

230 [http://cws.huginonline.com/C/132631/PR/200208/869374\\_5\\_5.html](http://cws.huginonline.com/C/132631/PR/200208/869374_5_5.html) [Consulta 27/10/2007].

231 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/genetics/gtac/genetherapyresearch1993to2003.pdf> [Consulta 27/10/2007].

como para la terapia génica de la distrofia muscular de Duchenne en ratones<sup>238</sup>. Se postula que las células HKB-11 (derivadas de las células 293) pueden ser empleadas para la producción de adenovirus para terapia génica<sup>239</sup>.

Se ha desarrollado el adenovirus ONYX-015 (antes dl1520) como una terapia para el cáncer, al destruir células cancerosas<sup>240</sup>. Para la propagación del virus se ha utilizado células 911 y las 293<sup>241, 242</sup>. Se encuentra en experimentación su uso para diversos tipos de cáncer (cabeza y cuello, páncreas, colorrectal, boca, ovario, esófago, hígado). Asimismo se ha desarrollado Cerepro para la terapia génica del glioma, mediante el empleo de células 293<sup>243</sup>.

Prokopenko E, Jan HY, Lou YC, Hubert-Leslie D, Ruiz L, Zang WW. «Sustained high-level expression of full-length human factor VIII and restoration of clotting activity in hemophilic mice using a minimal adenovirus vector». *Blood* 95, (2000), 820-828.

238 Hauser MA, Amalfitano A, Kumar-Singh R, Hauschka SD, Chamberlain JS. «Improved adenoviral vectors for gene therapy of Duchenne muscular dystrophy». *Neuromuscular Disorders* 7, (1997), 277-283.

239 <http://www.patentgenius.com/patent/6358703.html> op.cit.

240 Cohen EEW, Rudin CM. «ONYX-015 Onyx Pharmaceuticals». *Current Opinion in Investigational Drugs* 2, (2001), 1770-1775.

241 Rothmann T, Hengstermann A, Whitaker NJ, Scheffner M, Hausen H. «Replication of ONYX-015, a Potential Anticancer Adenovirus, Is Independent of p53 Status in Tumor Cells». *Journal of Virology* 72, (1998), 9470-9478.

242 Edwards SJ, Dix BR, Myers CJ, Dobson-Le D, Huschtska L, Hibma M, Royds J, Braithwaite AW. «Evidence that Replication of the Antitumor Adenovirus ONYX-015 Is Not Controlled by the p53 and p14ARF Tumor Suppressor Genes». *Journal of Virology* 76, (2002), 12483-12490.

243 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/genetics/gtac/genetherapyresearch1993to2003.pdf> op.cit.

Diversos protocolos de investigación en terapia génica basados en las células 293 buscan tratamiento para leucemia, cánceres de cabeza y cuello, ovario, estómago, colorrectal, hígado y vejiga, así como para la enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X y la claudicación intermitente<sup>244</sup>. Otras investigaciones dirigidas al tratamiento del cáncer cervical así como de neoplasias cervicales, vulvares y anogenitales se basan en el empleo de las células MRC-5<sup>245</sup>.

### 3.2.17. Genómica

También se aplica la tecnología PER. C6 en genómica. Se insertan los genes de los cuales se quiere conocer sus funciones en adenovirus<sup>246</sup>. Se busca conocer la función de genes concretos en una enfermedad, por ejemplo osteoporosis, artritis reumatoide, artrosis o Alzheimer.

## 4. Discusión

La investigación con células procedentes de abortos provocados no constituye un hecho del pasado y que no haya vuelto a repetirse. Muy al contrario, se han continuado utilizando células procedentes de abortos provocados con diversos fines. Este uso se encuadra en un ambiente de pérdida progresiva del respeto a la vida humana. Como ejemplo Singh et al. mencionan que al ser difícil

244 Ibid.

245 Ibid

246 <http://www.cruce.com/Partners%20-%20General%20Overview> op.cit.

conseguir fetos enteros procedentes de abortos provocados por histerotomía, pueden obtenerse timo e hígado para trasplantes a partir de abortos provocados por succión<sup>247</sup>. Con igual fin, Markowski y Lawler<sup>248</sup> del Fetal Tissue Bank, financiado por el Medical Research Council (MRC), indicaban que los tejidos procedentes de abortos provocados por succión podrían utilizarse para aislar virus y para trasplantes. Entre 1971 y 1976 sólo 16 de los fetos recibidos procedían de abortos espontáneos, mientras que 3.429 procedían de abortos provocados. De éstos, al comienzo de la serie predominaban los procedentes de histerotomía, y al final los obtenidos por succión y mediante inducción por prostaglandinas. El material fetal se recogía lo antes posible tras el aborto provocado.

Por otro lado, Chamberlain<sup>249</sup> utilizó ocho fetos procedentes de abortos provocados por histerotomía para experimentar un mecanismo de circulación extracorpórea. Uno era un feto varón de 980 g, la madre tenía 14 años y estaba de unas 26 semanas de gestación; se introdujeron cánulas en la vena y arterias umbilicales unos 11 minutos tras la separación de la placenta. El feto daba boqueadas irregu-

lares dos veces por minuto durante el experimento, y al acabarlo la frecuencia subió a 8 a 10 por minuto. La frecuencia cardíaca durante el experimento bajó de 120 a 90, al finalizar se enlentenció, se hizo irregular, y finalmente se paró. Murió a los 21 minutos de dejar el circuito. Fueron 5 horas de vida extrauterina.

Como dice CS Lewis<sup>250</sup> «si el hombre elige tratarse a sí mismo como materia prima, se convertirá en materia prima». Hoy se trata al hombre como a un animal más, de forma que se realizan todo tipo de experimentos con embriones y fetos, olvidando la dignidad que es intrínseca al ser humano. Se ha instaurado el uso de células procedentes de abortos provocados, la percepción pública es de aceptabilidad moral. De esta forma, se ha producido una insensibilización progresiva de parte de la comunidad científica, que ha llevado a considerar totalmente normal su empleo. Se ignora la evidencia de su origen, e incluso se oculta denominándolas células de mamífero. En otros casos, probablemente la mayoría, hay un desconocimiento absoluto sobre el origen de estas células y su utilización. Este desconocimiento abarca al personal sanitario y al público en general. En ello interviene el hecho de que no se ha querido divulgar su origen. La calificación moral de un hecho no cambia porque fuera realizado hace 50 años. Como indica Kellmeyer<sup>251</sup> el uso de estas vacunas fomenta el aborto de

---

247 Singh SPN, Vyramuthu N, Margoles C, Lawler SD. «HLA typing of human fetal fibroblasts». *Transplantation* 28, (1979), 262-263.

248 Markowski B, Lawler SD. «Use of early fetal tissues obtained from suction termination of pregnancy». *Lancet* 1, (1977), 186-188.

249 Chamberlain G. «An artificial placenta. The development of an extracorporeal system for maintenance of immature infants with respiratory problems». *American journal of obstetrics and gynecology* 100, (1968), 615-626.

---

250 Lewis, CS. *La abolición del hombre*. Ediciones Encuentro, Madrid, 1994, 71.

251 <http://www.cogforlife.org/kellmeyer.htm> [Consulta 24/10/2007].

la misma forma que la compra de productos procedentes del trabajo de esclavos incentiva la esclavitud. Y no cambia el criterio moral por el hecho de que esos esclavos ya estén muertos. ¿Qué diríamos si hubiera vacunas cultivadas en tejidos procedentes de prisioneros de campos de concentración? Con la diferencia de que el aborto es una práctica existente en la actualidad y en aumento.

La epidemia de rubeola de los años 60 sirvió de excusa para llevar a cabo investigación fetal. Los abortos originales se realizaron con el fin específico de producir vacunas. En el origen de varias de las células estudiadas no hay un único aborto sino un número elevado de abortos. Sin embargo, no era necesario practicar abortos para obtenerlas. Por ejemplo, en el caso de la rubeola, el virus podía obtenerse a partir de la garganta de una persona infectada como se ha realizado en diversas ocasiones. Y posteriormente el virus podía cultivarse en células no procedentes de abortos. De esta forma, existían otras vacunas contra la rubeola cultivadas en células de origen animal, no procedentes de células de abortos provocados. Hoskins y Plotkin<sup>252, 253</sup> experimentaron con 63 líneas celulares de fetos de entre 8 y 20 semanas, de los cuales 21 procedían de abortos provocados y 7 de abortos espontáneos. No se encontró ninguna diferencia en los parámetros estudiados entre las células de los dos grupos de fetos (de abortos provocados y de abortos espontáneos).

252 Hoskins y Plotkin, op.cit., 283-295.

253 Hoskins y Plotkin, op.cit., 296-308.

El Cell Culture Committee (CCC) desempeñó un importante papel en la extensión del uso de productos cultivados en células WI-38 y otras células diploides humanas. Entre los miembros del comité se encontraban los Drs. Koprowski (director del Instituto Wistar), Hayflick (Secretario del CCC), Ilic, Andzhaparidze, y Gard<sup>254</sup>, autores de bibliografía citada en este trabajo, que han difundido el empleo de células procedentes de abortos.

Como dice la *Evangelium Vitae*<sup>255</sup> en su punto 12, «estamos frente a una realidad más amplia, que se puede considerar como una verdadera y auténtica *estructura de pecado*, caracterizada por la difusión de una cultura contraria a la solidaridad, que en muchos casos se configura como verdadera ‘cultura de muerte’. Esta estructura está activamente promovida por fuertes corrientes culturales, económicas y políticas, portadoras de una concepción de la sociedad basada en la eficiencia.» En su punto 21<sup>256</sup>, continúa «la violación sistemática de la ley moral, especialmente en el grave campo del respeto a la vida humana y a su dignidad, produce una especie de progresiva ofuscación de la capacidad de percibir la presencia vivificante y salvadora de Dios.» Y posteriormente, en el punto 28<sup>257</sup> nos recuerda que

254 Hayflick L, Plotkin S, Stevenson RE. «History of the acceptance of human diploid cell strains as substrates for human virus vaccine manufacture». *Developments in Biological Standardization* 68, (1987), 9-17.

255 Juan Pablo II. *Evangelium Vitae. Valor y carácter inviolable de la vida humana*. PPC, SA Editorial y distribuidora, Madrid 1995, 57.

256 Juan Pablo II, op.cit., 70.

257 Ibid., 81-82.

«estamos ante un enorme y dramático choque entre el bien y el mal, la muerte y la vida, la 'cultura de la muerte' y 'la cultura de la vida'. Estamos no sólo 'ante', sino necesariamente 'en medio' de este conflicto: todos nos vemos implicados y obligados a participar, con la responsabilidad ineludible de *elegir incondicionalmente en favor de la vida.*»

Puede decirse que se ha institucionalizado la dependencia de la cultura de la muerte. Se implica cada vez a más personas en la urdimbre social del aborto mediante la aceptación social generalizada del origen de estos productos. Nos encontramos en una pendiente resbaladiza, con cada vez mayor tolerancia social hacia el aborto y sus «beneficios colaterales». Se considera al niño no nacido como un conjunto de órganos que se pueden recolectar y que producen unos beneficios económicos. El tejido fetal es barato y abundante; mientras haya aceptación por el mercado y ausencia de regulaciones seguirá utilizándose, así como las células obtenidas a partir de él. Se ha creado una necesidad de tejido fetal, la investigación sobre tejido fetal abortado genera la necesidad de más abortos. Aceptar la situación actual sin oposición elimina el estímulo para desarrollar otras vacunas, por lo que es necesario un cambio que como indica Zimmerman<sup>258</sup> ayudará a que se respete la vida.

La ideología imperante es el utilitarismo, hacer el bien al mayor número de personas, aunque se lesione a una

---

258 <http://www.cogforlife.org/vaxethics.htm> [Consulta 24/10/2007].

persona concreta inocente. Sin embargo, el fin no justifica los medios, no puede hacerse un mal para alcanzar un bien. En ocasiones, el científico se deja llevar por el afán de prestigio, la euforia de llegar donde nadie se ha atrevido antes. En ello subyace una actitud elitista, que lleva a la científicocracia. Una ética estratégica o utilitarista no es ética; la idea de que a la ciencia le está permitido todo, con tal de conseguir más avances en el conocimiento, constituye una idea funesta como indica Spaemann<sup>259</sup>.

El uso de estas células llevaría a un «blanqueo ético» de la industria del aborto y a una institucionalización de la investigación con tejidos fetales. Para mujeres con una postura ambivalente ante el aborto, podría constituir un incentivo al aborto el hecho de que se empleen los órganos y tejidos para investigación. A este respecto, merece la pena recordar que las muestras procedentes de los abortos son recogidas cuanto antes, ya que el tejido muerto no sirve para nada. No es posible llevar a cabo un aborto, y posteriormente decidir si se van a utilizar los tejidos para investigación fetal. Se requiere un acuerdo previo con los investigadores para conservar de inmediato los tejidos que se valoran según su frescura.

Shepard et al.<sup>260</sup> relatan el trabajo de 25 años en el laboratorio de embriología

---

259 Robert Spaemann. *Ética, política y Cristianismo*. Ediciones Palabra, Madrid 2007, págs. 231 y 121.

260 Shepard TH, Fantel AG, Mirkes PE. «Collection and Scientific Use of Human Embryonic and Fetal Material. 25 Years of Experience». *Issues and Reviews in Teratology* 4, (1988), 129-162.

humana del Departamento de Pediatría de la Universidad de Washington en Seattle. Dedicaron una parte importante de tiempo a una campaña de relaciones públicas para recibir los tejidos en estado fresco y sin fijación. Describen el estado fresco como el recibido de 0 a 12 horas post mórtem, con piel intacta salvo ocasionales desgarros en el cuello, sangre sin coagular, músculo cardíaco irritable, extremidades firmes y de configuración normal, e hígado firme, entre otras características. Después de la legalización del aborto provocado en 1970, indican que se incrementó el número de abortos provocados recibidos, lo que permitió satisfacer las necesidades de los científicos a los que suministraban. La entrada de abortos provocados oscila entre 400 y 600 por año.

Existe una conexión entre la investigación de tejidos fetales y la industria del aborto, en una cadena de complicidades que necesita la cooperación del abortista. Determinados abortos se han llevado a cabo con la intención clara de producir vacunas. Sin embargo, un aborto no se justifica por la donación de sus órganos; no se gana el derecho sobre el feto sólo por el hecho de matarlo. Como indica Kellmeyer<sup>261</sup> no hubo consentimiento del abortado para que se utilizaran sus células. Es trágico que se hable de donante al considerar las células diploides empleadas en la fabricación de vacunas<sup>262</sup>.

261 <http://www.cogforlife.org/kellmeyer.htm> op.cit.

262 Jacobs JP, Magrath DI, Garrett AJ, Schild JC. «Guidelines for the acceptability, management and testing of serially propagated human diploid cells

Wolfe recalca que los padres no tienen derecho a donar a su hijo abortado para investigación<sup>263</sup>. Las células diploides humanas empleadas para la fabricación de vacunas no son inmortales, tienen un límite en su número de divisiones. Las existencias decrecientes de células WI-38 llevaron a la búsqueda por parte de diversos investigadores de otras células sustitutas para reemplazarlas<sup>264, 265, 266</sup>. Pero es que incluso la manipulación de estas células para conseguir su «inmortalidad» no justifica su empleo.

Actualmente se pretende la utilización de células troncales embrionarias, lo cual plantea graves inconvenientes no sólo de naturaleza ética. Ya se ha intentado justificar el uso de las células troncales embrionarias alegando el precedente del empleo de vacunas cultivadas en células con origen en abortos provocados. Una postura coherente no puede aceptar el uso de productos obtenidos a partir de células troncales embrionarias, ni de vacunas u otros productos obtenidos a partir de células de fetos abortados.

Como indica Wong<sup>267</sup> debe existir una clara identificación de que el material utilizado para investigación es lícito. De esta forma no sería suficiente con utilizar células mientras que no se pruebe que

---

for the production of live virus vaccines for use in man». *Journal of Biological Standardization* 9, (1981), 2331-2342.

263 <http://www.cogforlife.org/vaxwolfe.htm> [Consulta 24/10/2007].

264 Fletcher y cols., op.cit.

265 Friedman y Koropchak, op.cit.

266 Nichols y cols., op.cit.

267 Wong A. «The Ethics of HEK 293». *National Catholic Bioethics Quarterly* 6, (2006), 473-495.

proceden de abortos provocados. Más bien debe tenerse la certeza inicial antes de su uso de que las células empleadas no proceden de abortos provocados. Debe indicarse de forma explícita en los prospectos de las vacunas y otros productos su origen en células procedentes de abortos provocados. En Australia y Estados Unidos se están estudiando medidas para implantar un etiquetado y prospectos que incluyan criterios éticos.

Asimismo debería existir la posibilidad de obtener vacunas y productos farmacéuticos que no tuvieran el origen citado. Para ello se debe facilitar el acceso a vacunas obtenidas por medios éticamente aceptables. No puede mantenerse un mercado cautivo. Los padres se ven forzados a elegir contra su conciencia, lo que constituye una coerción moral, una circunstancia injusta que debe eliminarse tan pronto como sea posible. Existe un derecho a saber por parte de los padres, y en estos casos se ha omitido el consentimiento informado.

En aquellos casos en los cuales no exista actualmente opción a las vacunas o medicamentos obtenidos a partir de células procedentes de abortos provocados, debe potenciarse la investigación que permita el desarrollo de productos que no presenten este inconveniente. Como indica Wong<sup>268</sup> hoy se dispone de medios biotecnológicos en crecimiento exponencial, que permitirían desarrollar productos éticos.

Actualmente, el uso de las células procedentes de abortos provocados no se

---

268 Wong, op.cit.

limita a las vacunas, sino que abarca una amplia gama de productos farmacéuticos y biotecnológicos. Muchos de ellos se encuentran a punto de ser lanzados al mercado, mientras que otros están en diversas fases de investigación. Collins<sup>269</sup> considera que salvo que actuemos ahora, nos encontramos al comienzo de un mundo en que la tecnología basada en el aborto provocado implicará a todos los terrenos de la medicina. En los países desarrollados destacan como problemas de salud las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y diversos procesos crónicos y degenerativos. Pues bien, hacia estos terrenos es hacia donde se dirigen las plataformas biofarmacéuticas, utilizando células procedentes de abortos provocados.

La ya citada *Evangelium Vitae*<sup>270</sup> nos dice en su punto 95 «en el contexto social actual, marcado por una lucha dramática entre la ‘cultura de la vida’ y la ‘cultura de la muerte’, debe *madurar un fuerte sentido crítico*, capaz de discernir los verdaderos valores y las auténticas exigencias. Es urgente una *movilización general de las conciencias y un común esfuerzo ético*, para poner en práctica una *gran estrategia a favor de la vida*. Todos juntos debemos construir una nueva cultura de la vida: nueva, para que sea capaz de afrontar y resolver los problemas propios de hoy sobre la vida del hombre; nueva, para que sea asumida con una convicción más firme y activa

---

269 Collins TP. «Human Technology Manufacturing Platforms». *National Catholic Bioethics Quarterly* 6, (2006), 497-515.

270 Juan Pablo II, op.cit., 183.



por todos los cristianos; nueva, para que pueda suscitar un encuentro cultural serio y valiente con todos.»

## **5. Conclusiones**

- Las vacunas de células diploides humanas tienen un origen éticamente objetable, dado que dichas células proceden de abortos provocados. Igual circunstancia ocurre con otras vacunas de células no diploides.
- Las células WI-38 y MRC-5 empleadas para las vacunas citadas tienen un período de vida limitado. A causa de ese período de vida limitado, se ha investigado la posibilidad de utilizar otras células obtenidas también a partir de abortos provocados.
- Las principales vacunas de células diploides humanas empleadas actualmente son contra rubeola, sarampión, parotiditis, rabia, poliomielitis, viruela, hepatitis A, varicela y herpes zóster.
- Actualmente se encuentran en desarrollo otras vacunas cultivadas en células procedentes de abortos provocados; células que han sido transformadas mediante virus. Se está investigando vacunas contra virus Ébola, Marburg y Lassa, HIV, gripe, virus respiratorio sincitial, parainfluenza, virus del Nilo occidental, glosopeda, encefalitis japonesa, dengue, hepatitis B y C, carbunco, peste, tuberculosis, tétanos y paludismo entre otras.

- Con el mismo origen en células procedentes de abortos provocados se trabaja en la elaboración de anticuerpos monoclonales y otras proteínas, terapia génica y genómica.
- Debe indicarse de forma explícita el origen de las células y tejidos empleados en los prospectos de vacunas y resto de productos.
- Debe facilitarse el acceso a las vacunas existentes no cultivadas en células procedentes de abortos provocados, y que no se encuentran disponibles en la actualidad.
- Debe potenciarse la investigación de opciones en aquellos casos en los que no exista una vacuna no originada en células procedentes de abortos provocados. Existe la tecnología necesaria para ello.
- Debe potenciarse la elaboración de anticuerpos monoclonales y de otras proteínas, así como la terapia génica y la genómica sin recurrir a células procedentes de abortos provocados.
- No es consecuente rechazar productos obtenidos a partir de células troncales embrionarias y aceptar los originados en células procedentes de abortos provocados.
- El uso de células procedentes de abortos provocados no constituye un hecho del pasado. Se debe evitar que la biotecnología basada en el aborto provocado invada todos los terrenos de la medicina.

Recibido: 04-03-2007

Aceptado: 02-11-2007

