

Hablemos de...

El biobanco: una nueva herramienta al servicio de la investigación

MARTA AYMERICH^a Y ENRIQUE DE ÁLAVA^b

^aUnitat d'Hematopatologia, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España.

^bLaboratorio de Patología Molecular-Banco de Tumores, Banco Nacional de ADN, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC, Universidad de Salamanca-CSIC, Salamanca, España.

Puntos clave

- Los biobancos acogen colecciones organizadas de muestras biológicas e información asociada para investigación biomédica.
- Un biobanco debe estar dotado de una estructura, recursos humanos y técnicos, una organización y un reglamento interno.
- El biobanco debe tener como referente un comité de ética e investigación clínica y debe disponer de un comité científico externo.
- Es preceptivo obtener el consentimiento informado previo a la recepción de muestras biológicas (y/o datos asociados).
- El biobanco debe establecer un sistema de gestión de la calidad acreditado, que incluya selección, obtención, traslado, preparación, almacenamiento y distribución de las muestras biológicas.
- Hay 3 tipos básicos de datos asociados a las muestras biológicas: anónimo, anonimizado o disociado irreversiblemente y codificado o disociado reversiblemente.
- La recientemente aprobada Ley de Investigación Biomédica constituye un nuevo marco de referencia para la creación y funcionamiento de los biobancos.



Roger Ballabrera

La investigación biomédica, tanto en lo que se refiere a la investigación sobre terapéutica como a la etiológica, la epidemiológica o la de gestión de recursos, es una actividad profundamente relacionada con la asistencia médica. La investigación biomédica es una actividad imprescindible para el avance de la medicina. La sociedad, colectivamente e individualmente, es beneficiaria de los avances del conocimiento hasta ahora conseguidos y tiene la responsabilidad de seguir apoyándolos. Es importante informar debidamente y crear un estado de opinión y debate en el que la investigación biomédica, como hasta ahora, sea valorada y apreciada por los ciudadanos. Es imprescindible la colaboración de todos, puesto que disponer de muestras biológicas debidamente registradas y almacenadas se ha convertido en una necesidad para la investigación biomédica, en especial a partir de los avances de la genómica, la proteómica, la transcriptómica y la farmacogenómica.

Desde hace tiempo, la mayoría de laboratorios clínicos o de investigación están almacenando muestras biológicas, con fines asistenciales (excedentes del proceso diagnóstico, reservas para revisión diagnóstica, validación de nuevas técnicas diagnósticas) o excedentes de muestras obtenidas en un proyecto de investigación anterior. Las exigencias éticas y legales que nos plantea la sociedad actual recomiendan establecer procedimientos normalizados para el tratamiento de las muestras biológicas e información asociada, cumpliendo una serie de requisitos en el proceso de información y consentimiento por parte del donante, garantizando la calidad técnica del proceso y la confidencialidad en lo que respecta a los datos asociados.

El tratamiento de los datos asociados, la obtención, procesamiento y almacenamiento de las muestras biológicas, así como su distribución a los investigadores, deben cumplir unas normas y estándares de calidad éticos y jurídicos, establecidos en nuestra sociedad. De todas estas necesidades y con estos requisitos nace el biobanco¹⁻⁵.

El biobanco

Los biobancos son establecimientos que acogen colecciones organizadas de muestras biológicas e información asociada, con el propósito de mantenerlos a disposición de la comunidad científica para desarrollar proyectos de investigación biomédica, tanto poblacional como sobre enfermedades o alteraciones específicas, útiles para analizar el papel que determinados factores ambientales, sociales, dietéticos y de estilo de vida puedan tener sobre las enfermedades y el riesgo de desarrollarlas, identificar genes relacionados con ellas e impulsar la farmacogenómica. Un biobanco debe tener pleno soporte institucional. La institución que acoge el biobanco es la responsable final de su custodia y debe dotarlo de una estructura, recursos humanos y técnicos, una organización y un reglamento interno escrito

Los biobancos son establecimientos que acogen colecciones organizadas de muestras biológicas e información asociada para desarrollar proyectos de investigación biomédica.

La institución que acoge el biobanco es la responsable final de su custodia y debe dotarlo de una estructura, recursos humanos y técnicos, una organización y un reglamento interno.

Previamente a la obtención de muestras biológicas (y/o datos asociados), personal autorizado debe informar al sujeto fuente, de forma completa, clara, comprensible y explícita acerca del uso previsto para sus muestras, con el objetivo de obtener su consentimiento.

que determine su funcionamiento y en el que se definan las responsabilidades, la política de calidad y los objetivos asistenciales y/o científicos.

El biobanco debe acogerse siempre al asesoramiento de un comité de ética e investigación clínica, que garantice el cumplimiento de los principios éticos aplicables a la investigación biomédica de los proyectos que incorporen muestras de origen humano al biobanco, así como del uso que se haga de las mismas.

También debe disponer de un comité científico que debe ser externo que asesore al responsable del biobanco sobre la dirección y los objetivos científicos del mismo y desarrolle los estándares de funcionamiento.

La investigación biomédica de calidad del presente y especialmente la del futuro exige un enfoque multidisciplinar, aproximando investigadores básicos y clínicos y potenciando la coordinación y trabajo en red. Las Redes de Investigación Temática (RETICS),

los Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER) y los Institutos de Investigación Biomédica van en esta dirección. El Banco Nacional de ADN es un ejemplo de este tipo de biobancos modernos en red⁵.

El consentimiento informado

Para garantizar los derechos de los ciudadanos, la obtención y cesión de muestras biológicas y los datos de salud asociados debe ir siempre acompañada de un consentimiento de la persona participante, expresado de manera libre, voluntaria, explícita, específica y documentada.

Previamente a la obtención de muestras biológicas (y/o datos asociados) para almacenar en un biobanco, o en cualquier momento previo al inicio de una investigación en la que se plantea el uso de muestras excedentes del proceso asistencial, debe informarse al sujeto fuente, de forma completa, clara, comprensible y explícita y por parte de personal autorizado, sobre los siguientes aspectos:

- Objetivo de la recolección de muestras: formar parte de un banco de muestras cuya finalidad última es la investigación biomédica, indicando la finalidad o línea de investigación para la que se va a utilizar la muestra. También se debe informar de los beneficios que se espera obtener con la investigación.
- Método de obtención de las muestras: explicar los posibles riesgos y molestias razonables derivados del procedimiento de obtención de la muestra.
- Método de identificación: cómo se identificarán las muestras (muestras identificadas o identificables frente a anónimas).
- Conservación: dónde, cómo y cuánto tiempo se conservarán.
- Voluntariedad de la participación: el consentimiento individual debe ser otorgado de forma libre y tras haber sido convenientemente informado.
- Derecho de revocación: es derecho del sujeto fuente retirar las muestras y la información en cual-

quier momento, debiéndose proceder en este caso a la destrucción o anonimato de las mismas.

- **Confidencialidad:** los datos son siempre confidenciales. El acceso a la información personal quedará restringido a personal autorizado. Se informará del método de archivo seguro de los datos asociados a las muestras, así como de las que se obtengan del análisis de éstas.
- **Gratuidad de la donación y ausencia de beneficio económico:** se puede compensar al sujeto fuente por las molestias derivadas de la obtención de la muestra (p. ej., gastos de desplazamiento). Ni el sujeto fuente, ni sus familiares o allegados obtendrán beneficio económico de la donación de la muestra, ni de los beneficios comerciales que pudieran derivarse de los resultados de la investigación.
- **Cesión de los datos y muestras:** siempre debe ser consentida por el sujeto fuente y el biobanco nunca se deberá comerciar con las muestras o los datos personales asociados.
- **Deseo de ser o no informado de los hallazgos de la investigación:** en caso de obtener información que pueda afectar a la salud del sujeto fuente o de sus familiares se deberá contactar con él y ofrecerle esa información. El sujeto fuente tiene derecho a no querer conocer esa información. Esta condición no es aplicable a investigaciones realizadas sobre datos anónimos ni sobre datos que no permitan conocer de manera razonable la identidad de las personas que hayan participado en las investigaciones.
- **Cuando el paciente o sujeto fuente haya comprendido todos estos puntos y haya podido formular todas las preguntas que desee, si está de acuerdo se procederá a la firma de la hoja de consentimiento, que se archivará en la historia clínica del paciente.**

La selección, obtención, traslado, preparación, almacenamiento y distribución de las muestras biológicas son procesos esenciales que el biobanco debe establecer en el seno de un sistema de gestión de la calidad certificado.

El modelo de gestión de la calidad más utilizado es el determinado por la norma UNE-EN-ISO 9001-2000, modelo flexible y aplicable a cualquier tipo de organización. Es un punto de partida para implantar otros sistemas de calidad que garanticen la competencia técnica.

Las muestras biológicas

Selección, obtención, traslado, preparación, almacenamiento y distribución de las muestras biológicas del biobanco.

Selección

Las muestras candidatas a coleccionar en un biobanco, sean tejidos, tumores o células, sus productos (ácido desoxirribonucleico [ADN] y ribonucleico [ARN]), o plasma, suero u otros líquidos biológicos, se establecen en relación con el interés científico y la finalidad del banco o de los grupos que utilizan o que se prevé que utilizarán las muestras almacenadas. El mantenimiento de una colección de muestras biológicas con escasa utilización supone un coste económico que puede suponer una sobrecarga para la institución. Los criterios empleados para que una muestra sea seleccionada para su archivo en el biobanco deben estar previamente definidos, establecidos y actualizados periódicamente. Deben ser difundidos de forma clara y conocidos por todos los que participan en su procesamiento, desde la obtención de la muestra hasta el final del procedimiento.

Hay 3 tipos básicos de datos asociados a las muestras biológicas: anónimo, anonimizado o disociado irreversiblemente y codificado o disociado reversiblemente.

Obtención

La forma de obtención, así como del tipo y rapidez del transporte al biobanco, influyen de forma relevante en la calidad de las muestras.

Sólo se podrá utilizar el material excedente de aquel que se emplee para fines diagnósticos o, si se requiere la obtención expresa para el biobanco, se tendrá en cuenta que la toma de muestras no puede interferir con los fines asistenciales primordiales para el paciente. La obtención de la muestra se realizará siempre por una persona cuya capacitación profesional así lo garantice. La toma se realizará además con las garantías de calidad del procedimiento que permitan asegurar su utilidad futura.

Traslado

Es necesario organizar el traslado inmediato de las muestras desde el lugar de obtención hasta el biobanco, siempre en fresco y si es posible en condiciones de esterilidad. Es preciso establecer un máximo de tiempo aceptable para el traslado que dependerá del tipo de muestra: tejidos, tumores, sangre o fluidos orgánicos.

Preparación

Cada tipo de muestra se preparará según los procedimientos normalizados de trabajo correspondientes, que garanticen la calidad de los productos que se van a almacenar para los posibles estudios de investigación que se soliciten.

En referencia al ADN, se tratará de obtener la mayor cantidad posible de la máxima pureza y exento de contaminación.

Dado que la muestra de ADN que se obtiene de las muestras biológicas se podría llegar a agotar por el uso continuado en diversos proyectos de investigación, el biobanco puede plantearse preparar cultivos de linfocitos de la sangre periférica inmortalizados por virus o realizar técnicas de amplificación completa del genoma, que constituyan una fuente inagotable de ADN.

En referencia al ARN, y debido a su gran capacidad de degradación por las ribonucleasas, es obligatorio trabajar con material estéril, libre de ARNsas y tratado con anti-ARNsas, evitando la contaminación por ADN. El procesamiento de ADN y ARN debe hacerse en espacios aislados el uno del otro y con material de laboratorio independiente.

Preparación de partes alícuotas y almacenamiento

Es recomendable disponer las muestras en diferentes formatos. Tras la preparación de partes alícuotas, las muestras deben ser preservadas de la luz, el polvo y cambios de temperatura. Los armarios, congeladores y contenedores deben estar provistos de un registro de seguridad de temperatura y mantenimiento del fluido eléctrico. La identificación de las muestras debe basarse en un sistema de etiquetado permanente, certero e inequívoco, que resulte sencillo y rápido de interpretar.

Distribución

La distribución de las muestras a los investigadores se realizará teniendo en cuenta las condi-

ciones físicas óptimas para el traslado y mediante un distribuidor de transporte garantizado. Hay que asegurar cómo salen las muestras del biobanco, cómo se transportan y que llegan a su destino en el tiempo establecido. No sería razonable, después de tanto esfuerzo y teniendo en cuenta la gran valía de estas muestras, que se echaran a perder por un problema de transporte, que nunca se puede ni se debe considerar ajeno al biobanco.

Cada proyecto que requiera la utilización de muestras debe tener el aval de un comité científico externo al biobanco (CCE) y el de un comité ético de investigación clínica (CEIC).

tificable) debe ir acompañada de una notificación formal para su inscripción en el Registro General de Protección de Datos (RGPD) incardinado en la Agencia Española de Protección de Datos (AEPD). El objetivo de este registro es que cualquier persona pueda conocer la existencia de bases de datos personales, sus finalidades, y la identidad y dirección del responsable de la misma, lo que facilita que se puedan ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición reconocidos en la normativa vigente.

La notificación al RGPD no significa la comunicación de los datos personales contenidos en el fichero a inscribir, sino que se limita a declarar la existencia de la base de datos, con indicación de su responsable, la finalidad, la ubicación, el nivel de medidas de seguridad exigible y las cesiones de datos que se prevean, así como las transferencias de datos a terceros países que se pudiesen producir, sin considerar terceros países a los estados miembro de la Unión Europea ni a los que conforman el espacio económico europeo.

Gestión de la calidad

Un sistema de gestión de calidad es una herramienta que ayuda a organizar todas las actividades del biobanco con la finalidad de garantizar la calidad del producto (muestras e información asociada) que se va a proporcionar a los investigadores y garantizar la mejora continua de estas actividades. El biobanco debe entender las necesidades actuales y futuras de sus clientes e intentar satisfacer sus demandas.

El modelo de gestión de la calidad más utilizado es el determinado por la norma UNE-EN-ISO 9001-2000, modelo flexible y aplicable a cualquier tipo de organización. Es un punto de partida para implantar otros sistemas de calidad que garantizan la competencia técnica.

Cabe recordar que este tipo de normas exigen implicar la dirección del biobanco en el sistema de calidad, establecer un coordinador de calidad, declarar la política y los objetivos de calidad, identificar los procesos y subprocesos, establecer controles y registros de conformidad, medir la eficacia mediante indicadores y elaborar un conjunto de documentación escrita (manual de la calidad, procedimientos generales y específicos, instrucciones de trabajo técnico, formularios y registros).

El reconocimiento a este modelo de gestión es la certificación, que se puede obtener por parte de las empresas certificadoras autorizadas por la Entidad Nacional de Acreditación y Certificación (ENAC).

La recientemente aprobada Ley de Investigación Biomédica constituye un nuevo marco de referencia legal para los biobancos.

Gestión de bases de datos (tabla 1)

Los datos asociados a las muestras biológicas hacen referencia a datos epidemiológicos, genealógicos y demográficos (edad, sexo, lugar de nacimiento, lugar de residencia, actividad física, hábitos alimentarios, hábitos tóxicos [alcohol, tabaco, otros] y actividad laboral), a los que se añaden datos clínicos y biológicos en relación con la enfermedad, en caso de que las muestras procedan de pacientes.

La información asociada a las muestras biológicas se recogerá y almacenará en soporte informático. Los datos incluidos en este archivo serán susceptibles de ser tratados estadísticamente para los fines de investigación científica para los que se ha obtenido el consentimiento.

La creación de ficheros con datos de carácter personal (cualquier información referida a un individuo identificado o iden-

Distribución de las muestras a los investigadores

La decisión de la distribución de las muestras a los investigadores no debe recaer sólo en el director del biobanco. Esta decisión debe ayudarse del concurso de 2 órganos colegiados externos al biobanco. Cada proyecto que requiera la utilización de muestras debe tener un aval de un comité científico externo al biobanco (CCE) y el de un comité ético de investigación clínica (CEIC).

En el caso del CCE, éste asegura la calidad científica y la viabilidad del proyecto. Su intervención podría obviarse o abreviarse en el caso de un proyecto previamente aprobado por una agencia pública de evaluación

Tabla 1. Tipos de datos asociados a las muestras biológicas

Dato anónimo: dato recogido sin un nexo que identifique al sujeto fuente. Por tanto, no se conoce su procedencia y es imposible trazar su origen

Dato anonimizado o disociado irreversiblemente: dato que no puede asociarse con una persona identificable por haberse destruido el nexo con toda la información que la pudiera identificar o porque dicha asociación exige un esfuerzo no razonable

Dato codificado o disociado reversiblemente: dato no asociado con una persona identificable por haberse sustituido la identificación por un código. El nexo entre la identificación del sujeto fuente y el código persiste, pero es de uso altamente restringido (sólo está autorizado el responsable del biobanco o en quien éste haya establecido delegar)

(p. ej., la Agencia Nacional de Educación y Prospectiva). Por otra parte, todo proyecto de investigación debe evaluarse para su posible aprobación por los CEIC, que tienen el objetivo de salvaguardar el bienestar y los derechos de los individuos participantes en la investigación médica, en la que se incluye la investigación sobre personas, tanto la que se basa en los datos de salud e historias clínicas como en las muestras biológicas.

La garantía de respeto a los individuos de la investigación que aporta el CEIC se articula necesariamente con la garantía que deben aportar los investigadores y los promotores del proyecto, que son, sin duda, los máximos responsables de que la investigación se plantee y realice siempre de acuerdo con los principios éticos y la normativa legal aplicable.

La utilización de las muestras biológicas supone un nuevo reto en el campo de la bioética, debido a las implicaciones que puede tener la investigación genómica. La transferencia entre instituciones nacionales e internacionales de este material, el uso sin ánimo de lucro o el eventual uso comercial de los avances (pruebas diagnósticas, tratamientos, etc.) derivados de este tipo de investigaciones son temas que se debe seguir analizando conjuntamente por parte de los investigadores, las instituciones y, fundamentalmente, por los ciudadanos, para dotarnos demo-

cráticamente de un marco ético y legal de referencia moderno, válido y transparente, que permita avanzar a la ciencia y respetar los derechos fundamentales de las personas. La recientemente aprobada Ley de Investigación Biomédica va en este sentido y constituye un nuevo marco de referencia legal².

Bibliografía



1. Guía práctica para la utilización de muestras biológicas en Investigación Biomédica. Disponible en: <http://www.institutoroche.es/actividades2.php?ap=jornadas&ctaula=jornadas&cid=48>
2. Ley 14/2007 de 3 de julio de 2007 de Investigación Biomédica. BOE núm. 159.
3. Abascal Alonso M, Abajo Iglesias FJ, Campos Castelló, J, Feito Grande L, Herrera Carranza J, Júdez Gutiérrez J, et al. Recomendaciones sobre los aspectos éticos de las colecciones de muestras y bancos de materiales humanos con fines de investigación biomédica. *Rev Esp Salud Pública*. 2007;81:95-111.
4. Morente MM, De Álava E, Fernandez PL. Tumour Banking: The Spanish Design. *Pathobiology*. 2007;74:245-50.
5. Protocolo de funcionamiento del Banco Nacional de ADN. Disponible en: <http://www.bancoadn.org/protocolo.htm>. Salamanca, 2005.

¿Qué necesita para mejorar su competencia profesional?

¿Créditos?

¿Información?

¿Actualización?

¿Formación?

¿Rigor?

Escrito por y para los mejores profesionales

¿Solución a los problemas diarios?

¿Ahorro de tiempo?

¿Formato multimedia?

Si ha contestado **Sí**
a 2 ó más preguntas,
tenemos lo que usted necesita.
Llámenos

902 888 740





Actualización **Ascitis**

Fisiopatología de la ascitis y del síndrome
hepatorrenal en la cirrosis

Vicente Arroyo Pérez

Diagnóstico

Alberto Pardo Balteiro y Enrique Quintero Carrión

Tratamiento médico de la ascitis

Germán Soriano Pastor y Carlos Guarner Aguilar

Otras alternativas terapéuticas

Alberto Monescillo Francia

Implicaciones clínicas de la investigación básica

Metilación y cáncer

Susana Benlloch Carrión

El lugar en terapéutica de...

Tratamiento fotodinámico

José Ramón Foruny Olcina y Enrique Vázquez Sequeiros

Revisión técnica diagnóstica

Medición de la elasticidad hepática. Utilidad potencial del FibroScan®

Jorge Mendoza J. Ridruejo, Elena Gómez Domínguez y Ricardo Moreno Otero

Ensayos clínicos y práctica clínica

Azatioprina en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Eugeni Domènech Morral y Míriam Mañosa i Círia

Prevención de...

Profilaxis de reactivación en pacientes con hepatitis B crónica
sometidos a tratamiento citostático o inmunodepresor

Ruth de Francisco y María Luisa González Diéguez

Ventana a otras especialidades

Diagnóstico y tratamiento de las dislipemias

Emilio Ros Rahola

Hablemos de...

Ratones *knockout*

José M. Mato de la Paz