

Biobancos

Manuel M. Morente

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas – CNIO. Red Nacional de Biobancos – ISCIII.

BIOBANCOS: PIEZA CLAVE EN INVESTIGACIÓN

A lo largo de la Historia, cualquier avance científico ha abierto nuevas preguntas y cualquier desarrollo tecnológico ha creado nuevas necesidades. Es en este sentido que los avances biotecnológicos iniciados en las últimas décadas del siglo XX han creado nuevos requerimientos de tejidos e información asociada para su uso en investigación biomédica, no solo en cantidad sino, especialmente, en calidad. Estas necesidades de tejido pueden resumirse en las siguientes:

- Las técnicas de análisis masivo de expresión génica están llamadas a jugar un papel central en la investigación aplicada, pero para ello se precisa tanto de tejido enfermo como de tejido normal de referencia, procedente de la práctica clínica y con mínima degradación de RNA y proteínas, es decir, correctamente congelados y conservados.
- Por otro lado, la alta sensibilidad de las actuales técnicas de estudio molecular precisan de una extrema optimización de la calidad del tejido para poder minimizar el impacto de una manipulación inadecuada en los resultados del análisis del tejido y/o sus derivados. La heterogeneidad y variabilidad de las prácticas preanalíticas constituyen una frecuente fuente de error en los estudios multicéntricos.
- La transferencia de información desde la investigación básica al ámbito clínico requiere largas series de pacientes, especialmente mediante estudios cooperativos y ensayos clínicos. Para este propósito es fundamental disponer de protocolos de tratamiento tisular homogéneos que minimicen el impacto del origen heterogéneo de las muestras.
- La predicción de la respuesta al tratamiento y la identificación de nuevos factores pronósticos biológicos deben estar basadas en grandes series de pacientes homogéneamente tratados y seguidos, especialmente mediante la participación en ensayos clínicos bien planteados. El momento actual y la inquietud de investigación de transferencia precisa de una nueva dimensión en los ensayos clínicos donde la adquisición de muestras clínicas para estudios moleculares debe ser considerado una dimensión obligada.

Esta necesidad de muestras biológicas humanas de alta calidad y, al mismo tiempo, la obligación de preservar los derechos de los donantes para evitar cualquier tipo de discriminación por datos genéticos y no genéticos, han elevado a categoría de disciplina una actividad veterana: la gestión adecuada de muestras humanas en investigación, los biobancos.

Los biobancos constituyen, más que una actividad, una disciplina científico-técnica caracterizada por su juventud y su complejidad. Como tal rama del conocimiento y plataforma integral de ser-

vicio a la investigación surge en los principios del presente siglo si bien como actividad es ciertamente veterana habiendo sido una pieza fundamental en el desarrollo del conocimiento biomédico a lo largo del siglo XX.

Su complejidad viene macada por la variedad del servicio al que está vocacionada y por los múltiples aspectos que abarca entre los que se incluyen:

- Aspectos sociales
- Aspectos éticos
- Aspectos legales
- Aspectos técnicos
- Aspectos científicos, tanto propios como en clave de las necesidades de los usuarios
- Aspectos de gestión

BIOBANCOS Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los profesionales de la Anatomía Patológica han jugado, juegan y estar llamados a jugar un papel relevante en la investigación biomédica, especialmente por su situación de frontera entre la práctica clínica y el entendimiento de los fenómenos que causan y que manifiestan la enfermedad, pero también como depositarios y validadores de una pieza fundamental en la investigación clínica y de transferencia: las muestras biológicas, o al menos algunos de sus tipos más valiosos.

Algunos de los pasos más críticos en el flujo de trabajo de los biobancos recaen en los patólogos hospitalarios. La Patología es la piedra angular de biobancos de tejidos sólidos. El estándar mínimo más básico para cualquier biobanco es identificar y definir la naturaleza y el origen de los tejidos que se conservan en el biobanco lo cual requiere experiencia en Patología. Además, los patólogos han de tomar también decisiones sobre lo que debe “banquear”, asegurándose de que no se compromete el correcto diagnóstico clínico, presente y futuro. Los patólogos también juegan un papel central en el diseño de estudios con muestras biológicas conservadas en bancos y en el diálogo entre clínicos e investigadores.

Los bancos de tejidos sólidos para investigación en un contexto clínico son esenciales para la obtención de muestras de alta calidad para la investigación traslacional orientada al descubrimiento y validación de biomarcadores, así como la identificación de nuevas dianas terapéuticas. Por tanto, es una actividad estratégica para la investigación y la innovación en biomedicina.

El papel del patólogo en investigación, y en biobancos, incluye, al menos, los siguientes aspectos:

- Su experiencia médica y científica es necesaria en dos fases distintas en el proceso de bancos de tejidos: 1) en la toma de decisiones diagnósticas, proporcionando anotaciones específicas y supervisando la adquisición de muestras, y 2) en la revisión de las muestras, el suministro de información antes de procesarla y su distribución a los laboratorios de investigación.
- El patólogo es un actor clave en la continuidad entre la atención médica y la investigación.
- El patólogo aporta valor y experiencia a la definición de los tejidos incorporados al biobanco de forma que su contribución científica a la investigación con muestras resulta crítica.
- El patólogo valida la idoneidad de la muestra de tejido y su uso para un fin concreto de investigación, con exclusión de posibles conflictos con el fin primario para el que normalmente es recogida la muestra, el diagnóstico.

- El patólogo tiene una función clave como custodio de las muestras conservadas en los archivos diagnósticos de los servicios de Anatomía Patológica.

La implementación de una actividad de biobanco en, o con participación de, el Servicio de Anatomía Patológica es beneficiosa para el rendimiento, especialmente en términos de calidad, de la propia actividad diagnóstica.

Muchos protocolos utilizados en los biobancos y en los servicios de Patología, se basan más en experiencias que en evidencias. La novedad y el interés estratégico de los biobancos ha estimulado un progresivo interés por establecer indicadores adecuados de calidad para todo el proceso del biobanco que han de repercutir directamente en la actividad de los servicios diagnósticos frecuentemente ajenos a estas dinámicas de revisión y mejora de sus procedimientos basados en evidencias más que en costumbres provenientes de otras épocas.

La necesidad de optimizar las características de tejido ha de afectar incluso a los procedimientos más rutinarios en nuestros servicios de Patología. Cuestiones tan clásicas como una fijación óptima en formol tamponado, evitando el excesivo tiempo de fijación, y otras acciones u omisiones que eviten una perfecta fijación rutinaria del tejido, pasan a tener una renovada importancia toda vez que alteran de manera significativa los resultados de técnicas de proteómica, como puede ser la Inmunoquímica, y otras determinaciones moleculares que condicionan la pauta terapéutica a implementar en cada paciente concreto. Parece por tanto fundamental establecer programas que permitan un estricto control de calidad de nuestras actividades técnicas.

De forma similar, la participación en un biobanco hospitalario facilita una ordenación del uso de muestras humanas y su información asociada acorde con el actual desarrollo bioético y legislativo y en especial con el reconocimiento de la autonomía del donante (paciente o sano) y su derecho a la confidencialidad de sus datos de carácter personal, tanto personales como familiares. Así mismo ha de constituir un estímulo para la optimización y reordenación de procedimientos de captación y manejo de biopsias y piezas quirúrgicas.

La novedad no reside en el uso de muestras humanas en investigación con participación de los patólogos, sino en su orientación hacia la calidad, los derechos de los pacientes y su organización.

EL MARCO LEGISLATIVO

En este nuevo paradigma es pieza clave el nuevo ordenamiento jurídico iniciado en 2007 con la Ley 14/2007 de Investigación biomédica y completado con el RD1716/2011 sobre biobancos, junto con las previas Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, entre otras.

Esto ha supuesto un cambio de paradigma que rompe con los hábitos adquiridos a lo largo del pasado siglo y que actualmente son considerados como inapropiados en base al desarrollo de la bioética en los últimos decenios. El nuevo ordenamiento jurídico no nace, por tanto, por generación espontánea ni, como comentaba un colega, *“para solucionar un problema que no existe”*. Por el contrario responde a una realidad cambiante en las últimas décadas cuyos aspectos básicos son:

- Una renovada y progresiva consciencia de la significación ontológica de las muestras humanas y de los derechos de los individuos en tanto que independientes, autónomos y partícipes en su destino, y en concreto de los del paciente y el donante sano.
- El desarrollo biotecnológico, y muy concretamente el de la genómica, que permite un acceso progresivamente más fácil a la información genética la cual, aunque carente del valor que le

presume el determinismo genético, afecta y se refiere no solo al individuo donante sino a todo su entorno familiar y grupal, razón por la cual debe ser protegida.

- El desarrollo de las tecnologías de la información que permite un acceso fácil, directo y mecanizado a información de carácter personal tanto genética como no genética.
- La globalización de la comunicación y la información

Sobre esta base la legislación establece un sistema de garantías basado, por una parte, en diferentes grados de facilidad en la captación, manipulación y cesión de muestras y datos asociados y, por otra, diferentes grados de control social y administrativo sobre la actividad. De esta forma el ordenamiento define tres únicos regímenes legales de captación, procesamiento, cesión y uso de muestras biológicas humanas en investigación:

- Proyecto
- Colección
- Biobanco

	PROYECTO	COLECCIÓN	BIOBANCO
ORGANIZACIÓN	No	Conjunto ordenado orientado a una línea de investigación	Si
INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO NACIONAL DE BIOBANCOS - ISCIII	No (1)(2)	Si (2)	Si
NECESIDAD DE AUTORIZACIÓN POR LA COMUNIDAD AUTÓNOMA	No	No	Si
UTILIZACIÓN	Proyecto concreto	Proyectos relacionados con una línea concreta	Proyectos de investigación biomédica
CONSERVACIÓN	En tanto que dure el proyecto	En tanto que dure la línea	En tanto persista el fin del biobanco
ALCANCE DEL CI	Consentimiento específico para un proyecto concreto	Consentimiento específico para una línea, un investigador y un centro	Consentimiento amplio (finalidad intrínseca)

(1) Pero deben ser comunicados al centro.

(2) Si son muestras correspondientes a sujetos identificados o identificables deben inscribirse en la Agencia de Protección de datos.

Modificado de P. Nicolás (Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano. Universidad de Deusto).

Entre ellas el legislador favorece de forma especial el régimen de biobancos sobre los otros dos y muy especialmente sobre lo que coloquialmente venimos denominando “colecciones privadas”. Este reconocimiento del régimen de biobancos como medio principal de gestión de muestras biológicas se manifiesta especialmente en dos aspectos:

- La posibilidad de usar un consentimiento informado amplio (consentimiento genérico o broad consent), lo cual significa un régimen especial respecto a la Ley Orgánica de Protección de Datos.
- Un gran control social y administrativo especialmente manifestado por la necesidad de disponer de una autorización administrativa específica y permanentemente actualizada para poder actuar como biobanco, la existencia de comités específicos (científico y de ética), la obligatoriedad de normalización de procedimientos, la posibilidad de inspecciones y un régimen sancionador.

Así el nuevo marco jurídico nos viene a recordar algunos aspectos básicos:

- Las muestras biológicas son un elemento del mayor valor en investigación biomédica y, por tanto, en la promoción de la salud de la generación presente y futuras.
- Los patólogos no somos ni propietarios ni usufructuarios de las muestras, sino custodios de un material obtenido con un fin específico del que no podemos disponer a nuestro antojo ni siquiera para fines tan loables como es la investigación biomédica.
- Existencia de un marco legal, en vigor desde hace 6 años, y que frecuentemente no es ni bien conocido, ni bien entendido, ni asumido o aceptado.
- Reconocimiento de los derechos humanos que incluye el reconocimiento de la dignidad del paciente y, como consecuencia directa, su derecho de autonomía, confidencialidad y protección de sus datos personales y el de sus familiares.

Todos nuestros archivos de muestras son biobancos en sentido amplio, independientemente de su formato: muestras sólidas fijadas e incluidas en parafina, muestras sólidas congeladas, secciones montadas, células en suspensión, etc., pero no por ello son “biobancos para investigación”. Este término, el único que deberíamos usar en el futuro, se corresponde no solo con una finalidad concreta y unos procedimientos técnicos y de calidad específicos, sino fundamentalmente con una figura legal que precisa de autorización por las autoridades, y que comprende mecanismos de captación y cesión concretos legalmente establecidos.

Desde la entrada en vigor del RD1716/2011 en junio de 2012 solo deberíamos considerar que gestionamos un biobanco para investigación si éste está ya debidamente autorizado por las respectivas autoridades (comunidades Autónomas). El resto solo son biobancos en sentido amplio y deben ser consideradas parte de nuestros archivos asistenciales o colecciones fuera del ámbito legal de un biobanco en los términos marcados por la ley.

EL PAPEL DE LAS INSTITUCIONES

Si bien el ejercicio de la actividad investigadora puede llegar a ejercerse sin un apoyo adecuado de la institución, por ejemplo gerencias hospitalarias y Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas, y venciendo las dificultades que conlleva una sobrecarga asistencial y una insuficiente valorización del esfuerzo investigador por las autoridades sanitarias y hospitalarias, la implementación de un biobanco hospitalario de calidad solo es posible con el apoyo decidido del marco institucional.

Para ello la primera condición es que se tome conciencia del valor de las muestras biológicas dedicadas a investigación y al marco legal que regula su captación, procesamiento y cesión. Es cierto que el actual marco legal español en materia de biobancos y uso de muestras humanas en investigación es especialmente exigente, y dos son los peligros básicos que pueden derivarse de esta exigencia cuando las instituciones deciden no comprometerse de manera clara: falta de compromiso social y

ausencia de solidaridad. La falta de compromiso social suele manifestarse con un “todo vale” que prolonga la situación vivida durante el siglo XX donde los diversos grupos han usado muestras biológicas con una despreocupación casi absoluta de los derechos de los pacientes y donantes, y con un sentimiento de “posesión” que no es actualmente aceptable desde el punto de vista ético ni legal. La ausencia de solidaridad puede dar lugar a no hacer ningún esfuerzo institucional ni grupal por una correcta captación de muestras biológicas para investigación y/o su puesta a disposición del resto de la Comunidad Científica. Este “*que inventen ellos*”, traducido aquí por un “*que biobanqueen ellos*” presenta el lado más oscuro de la visión utilitarista de “biobanco-supermercado”, y que puede representarse en un “*¿para qué voy yo a esforzarme si el hospital de al lado, o mi grupo competidor ya lo hace y además están obligados a cederme sus muestras?*”

Es por ello que la comunidad de ‘biobanqueros’ de todo el mundo se ha rebelado contra las definiciones al uso de la actividad de los biobancos que parecen favorecer el *open access* lo que solo traería como consecuencia la inconsistencia del modelo. Aquellas instituciones y grupos que, pudiendo, no realicen esfuerzos por una correcta captación y manipulación de muestras han de tener un bajo grado de prioridad de acceso a muestras especialmente colectadas por grupos e instituciones activas, atendiendo al más elemental principio de justicia distributiva.

Por el contrario, las instituciones están llamadas a promover diseños institucionales de calidad que faciliten la creación de biobancos, con reconocimiento eficaz de la actividad de sus principales actores sin que esto signifique una disminución de su vocación de servicio público.

Estas instituciones deberán afrontar el reto no solo de autorizar y legalizar su biobanco, sino de hacerlo eficaz, es decir, dotarles de:

- La autonomía que les corresponde como Unidades Técnicas Hospitalarias independientes (*core facilities*).
- Los correspondientes comités marcados en el ordenamiento jurídico:
 - Comité científico del biobanco
 - Comité ético del biobanco
- El espacio físico adecuado.
- La tecnología: congeladores, ordenadores, aplicaciones informáticas, material de laboratorio acorde a su cartera de servicio, etc.
- Servicios necesarios para el ejercicio de su función: mantenimiento, instrumentación, seguridad, etc.
- Recursos humanos propios del biobanco, y
- Recursos humanos para el proceso de información y consentimiento.

Son las propias instituciones, en íntimo contacto con los profesionales del biobanco y sus colaboradores más estrechos (*stakeholders*) quienes están obligadas a definir el modelo más apropiado para la institución.

Lo anteriormente descrito se refiere al diseño institucional, pero no menos importante es el diseño de las políticas de personal. Una de las mayores necesidades actuales es el disponer de personal cualificado y que se dedique de manera prioritaria al biobanco, abandonando prácticas actuales en las que el director del biobanco y el personal técnico son a la vez miembros de otros servicios con actividad asistencial y/o investigadora de manera que estas siempre tienen prioridad sobre aquella, promoviendo el amateurismo y la dedicación parcial y secundaria. Por el contrario, y debido a la complejidad de la acción, es aconsejable y necesaria la promoción de profesionales

con formación específica y dedicación exclusiva o el reconocimiento de la actividad derivada del servicio al biobanco como parte integrante de la actividad cotidiana del patólogo con la consiguiente descarga de presión asistencial.

ARCHIVOS DIAGNÓSTICOS E INVESTIGACIÓN

Mención especial merecen los archivos diagnósticos custodiados por los servicios hospitalarios de Anatomía Patológica, Hematología, Análisis Clínicos, etc. especialmente en el marco de este Libro Blanco. Parece evidente que estos archivos han sido, son y deberían seguir siendo una pieza clave en la investigación biomédica y ello requiere un especial esfuerzo por parte de la Institución Hospitalaria y del propio colectivo de patólogos para elaborar un correcto diseño de inclusión en la dinámica de biobancos, respetando el fin primario, los tiempos de custodia marcados por las regulaciones autonómicas, y el papel que la ley reconoce a los responsables del archivo diagnóstico.

A finales de 20012 se publicaba en la Revista Española de Patología una serie de recomendaciones sobre integración de los archivos diagnósticos de los servicios de Anatomía Patológica en biobancos (Rev Esp Patol. 2012;45 [4]:215-217) elaborada por un conjunto de patólogos especialmente implicados en la gestión de biobancos con la asistencia de prestigiosos juristas. No reproduciremos aquí el contenido de dicho artículo sino que aconsejamos su lectura detenida. Pero si puede ser importante recordar en este Libro Blanco algunos de los aspectos fundamentales de este controvertido tema:

- Las muestras obtenidas en el seno de procesos asistenciales y mantenidas en los archivos de los servicios de Anatomía Patológica poseen un inmenso valor para la investigación biomédica. Es recomendable potenciar y hacer posible el uso de este material en investigación.
- La cesión de muestras desde los archivos diagnósticos para su uso en investigación ha de estar enmarcado en lo dispuesto en la ley 14/2007 de investigación biomédica y el RD 1716/2011 que la desarrolla en materia de biobancos.
- Ha de asegurarse en todo momento el fin primario para el que fueron captadas las muestras que no es otro sino su correcto diagnóstico.
- Este fin primario no se acaba con la emisión del correspondiente informe anatomopatológico, sino que se mantiene en el tiempo para poder asegurar una confirmación diagnóstica o una re-evaluación posterior que afecte tanto al paciente como a sus familiares, como por ejemplo en el caso del cáncer familiar.
- La cesión debe siempre estar mediada por la evaluación y aprobación de los correspondientes comités.
- El Comité de Ética tiene la responsabilidad de establecer en qué casos será preciso contactar con el paciente para solicitar su consentimiento, así como evaluar el alcance del acceso a la historia clínica para la obtención de la información complementaria necesaria para cada proyecto concreto.
- El responsable del servicio de Anatomía Patológica tiene, por ley, el privilegio y la responsabilidad de establecer el criterio de cesión o denegarla.

Sobre esta base, en el mencionado artículo se establecían las siguientes tres recomendaciones:

- Las muestras obtenidas en el seno de procesos asistenciales y mantenidas en los archivos de los servicios de Anatomía Patológica poseen un inmenso valor para la investigación biomédica. La Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y el RD 1716/2011 que la desarrolla regulan las

condiciones de creación de colecciones de muestras para investigación incluidas o no en un régimen de biobanco. Es recomendable potenciar y hacer posible el uso de este material en investigación siempre que se cumplan los requerimientos legales, siendo el régimen de biobanco el más recomendable.

- Se recomienda ir incluyendo en régimen de biobanco las muestras que sean solicitados para investigación o que correspondan a líneas de investigación conocidas del propio centro u otras instituciones con las que se colabore de forma estable, con proyectos activos, así como casos poco incidentes o correspondientes a las conocidas como «enfermedades raras».
- Es muy recomendable extender el uso del CI al mayor número posible de muestras quirúrgicas, independientemente de que se vayan a emplear para investigación o no, para poder usar en el futuro los archivos asistenciales con finalidad investigadora. Esto implica una importante tarea de difusión en la institución, así como la implicación de la misma en aspectos organizativos y económicos.

Así mismo los ensayos clínicos NO pueden seguir siendo una fuente incontrolada de muestras para la industria. Estas muestras poseen una información asociada exhaustiva y un seguimiento especialmente completo por lo que poseen un valor máximo para investigación. Es responsabilidad de las instituciones dejar de hacer oídos sordos y ojos ciegos a la salida de muestras biológicas humanas, normalmente identificadas, hacia la industria y muy frecuentemente fuera del ámbito de aplicación de la normativa nacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Álava E., Arias J, Ariza A, Cuatrecasas M, Fernández PL, Morente MM, Nicolás P. Preguntas y recomendaciones sobre integración de los archivos diagnósticos de los servicios de Anatomía Patológica en biobancos. *Rev Esp Patol* (2012); 45(4):215-217.
2. Bevilacqua G., Bosman F., Dassel T., Höfler H., Janin A., Langer R., Larsimont D., Morente MM., Riegman P., Schirmacher P., Stanta G., Zatloukal K., Caboux E., Hainaut P. The role of the pathologist in tissue banking: European Consensus Expert Group Report. *Virchows Arch* (2010) 456:449-454.
3. Hainaut P., Caboux E., Bevilacqua G., Bosman F., Dassel T., Höfler H., Janin A., Langer R., Larsimont D., Morente MM., Riegman P., Schirmacher P., Stanta G., Zatloukal K. Pathology as the Cornerstone of Human Tissue Banking: European Consensus Expert Group Report. *Biopreservation & Biobanking* (2010), 7 (3): 157-160.
4. International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER). 2012 Best Practices for Repositories: Collection, Storage, Retrieval and Distribution of Biological Materials for Research. *Biopreservation & Biobanking* (2012) 10 (2): 79-161. (<http://www.isber.org/bp/documents/ISBERBestPractices3rdedition.pdf>)
5. Morente MM, Fernandez PL, de Alava E Biobanking: old activity or young discipline? *Semin Diagn Pathol* (2008) 25:317-322
6. Riegman PH, Morente MM, Betsou F et al. Biobanking for better healthcare. *Mol Oncol* (2008) 2:213-222
7. Red Nacional de Biobancos – ISCIII. Guía de Buenas Prácticas para Biobancos. (www.redbiobancos.es)