

Patología Molecular Diagnóstica e Investigación en Anatomía Patológica

Enrique de Álava

Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC. Universidad de Salamanca-CSIC

RESUMEN

El estado actual y el análisis de la encuesta realizada con motivo de este libro blanco indican que nuestros Servicios han avanzado notablemente en la implantación de las técnicas de Patología Molecular (PM) diagnóstica, pero que nos hemos estancado en nuestra capacidad de liderazgo de la investigación hospitalaria. Es decir, los patólogos somos buenos usuarios de la PM, pero debemos aprovechar mejor el potencial que la investigación y la PM en concreto aportan a nuestra especialidad, partiendo de herramientas en las que los patólogos podemos ser de gran ayuda, como por ejemplo los biobancos. El resto del capítulo describe algunos impedimentos y posibles soluciones para el buen desarrollo de la investigación en nuestra especialidad, de la PM Diagnóstica y de los biobancos. La sección final describe el marco legal que regula la investigación, el diagnóstico molecular y los biobancos, en particular la Ley 14/2007 de Investigación biomédica y su reciente desarrollo reglamentario, e identifica los retos principales con los que nos encontramos.

1) Introducción

Antecedentes (cómo y por qué hemos llegado hasta aquí)

Hoy día, el diagnóstico anatomopatológico, en plena era de la medicina molecular, está basado en la integración de técnicas y saberes diferentes. Hoy más que nunca es importante integrar una buena historia clínica, con un correcto estudio de imagen, una buena morfología, junto a la que contamos con técnicas especiales, complementarias, entre ellas las relacionadas con la Biología Molecular, la Citogenética, la citometría de flujo, y otras. Si cada una de ellas las interpretamos de manera aislada podemos incurrir en graves errores diagnósticos. A medida que estas técnicas son validadas y demostrada su utilidad desde el punto de vista diagnóstico y/o pronóstico, se van haciendo accesibles a los laboratorios de Anatomía Patológica, en lo que denominamos Patología Molecular (PM).

Sea cual sea la razón por la que poner en marcha un laboratorio de PM en un servicio de Anatomía Patológica es importante conocer sus aplicaciones, algo que está cada vez más claro. Aunque algunas aplicaciones son diagnósticas, conviene no dejar de lado las aplicaciones más cercanas a la investigación, que abordaremos más adelante. Dentro de las aplicaciones diagnósticas, sobresalen las

enfermedades de base genética, oncológicas e infecciosas. Cada una con sus problemáticas particulares (repercusión en los familiares del paciente, integración de numerosas disciplinas, alto volumen de determinaciones, respectivamente).

En España, en los últimos 10 años, muchas de dichas técnicas Patología Molecular Diagnóstica se han comenzado a convertir en rutina diagnóstica en hospitales grandes y pequeños (p.ej. FISH de HER2 en carcinoma de mama); en algunos hospitales esto ha ocurrido con la colaboración de otros servicios clínicos, y en otros con cierta rivalidad. En la última década se han identificado múltiples genes relacionados con enfermedades y tumores. Desde 1999, y gracias a la ayuda de las técnicas de expresión múltiple de alto rendimiento, el cáncer, que es un complejo proceso, ya ha sido parcialmente clasificado desde el punto de vista molecular. Lejos de suponer el final de la Anatomía Patológica, estas técnicas y hallazgos hacen aún más necesario el papel del patólogo para trasladar a la rutina diagnóstica alguno de los resultados de dichas técnicas. Todo esto es ya parte del presente. La Anatomía Patológica, como receptora de todas las muestras tumorales y biopsias de los Hospitales, tiene que asumir dichos retos, pero también tiene que mirar al futuro. El futuro de la Patología Molecular, creo, está ligado a la actividad investigadora del patólogo, y todo patólogo debe tener la oportunidad de implicarse en alguna medida en la investigación (y en el futuro de la especialidad).

La investigación es una actividad creadora que puede llevarse a cabo a múltiples niveles dentro de la actividad Hospitalaria y de las Ciencias de la Salud. Se puede realizar a nivel epidemiológico, clínico experimental y a nivel de estudios básicos y moleculares. Sin embargo la mayor parte de la investigación en Anatomía Patológica, y por tanto en Patología Molecular es de tipo translacional o de transferencia. Es decir, tratando de transferir conocimientos básicos de laboratorio a la mejora del diagnóstico o de la individualización terapéutica. En este tipo de investigación el papel del patólogo es clave, dados sus conocimientos de la etiopatogenia de las enfermedades, su inserción en la vida hospitalaria, y su acceso a muestras de gran calidad. Un perfil de patólogo muy requerido es de los facultativos con formación en investigación básica médica y que trabajan con técnicas de biología molecular. Desde 2004 el Instituto de Salud Carlos III convoca contratos para médicos post-MIR poder realizar tres años de formación pre o post-doctoral en investigación, y opcionalmente realizar la Tesis Doctoral (Contratos Río Hortega). Debo decir que existen muy pocos patólogos que hayan solicitado contratos al amparo de esta convocatoria.

2) Estado actual

(dónde y cómo estamos)

En esta sección transcribiremos, entre otras, las conclusiones que se extraen de la evaluación de las encuestas. **El mensaje fundamental al analizar los resultados es que hemos avanzado notablemente en la implantación de las técnicas de diagnóstico molecular, pero que nos hemos estancado en nuestra capacidad de liderazgo de la investigación hospitalaria.** Es decir, somos usuarios de la Patología Molecular, pero debemos aprovechar el potencial que la investigación y la patología molecular en concreto aportan a nuestra especialidad.

2.a. Patología Molecular Diagnóstica

En los diez años desde la publicación de la anterior edición del Libro Blanco, la PM Diagnóstica se ha implantado con claridad en nuestra especialidad, tanto porque son numerosos los centros que emplean estas técnicas desde hace relativamente pocos años (Tabla C-31), como porque dicha información se integra en el diagnóstico en una gran mayoría de los casos (73%, Tabla D-23). Más de un tercio de los centros que responden a la encuesta (36,4%) tienen implantadas técnicas de PM en su

rutina diaria; esto contrasta con el 5,8% de centros donde existe un laboratorio de citogenética clásica (Tabla C-29). La relevancia de la PM diagnóstica se pone también de manifiesto porque la gran mayoría de los centros que no realizan técnicas de PM (63%) envían casos a un centro de referencia. Este dato es interesante porque señala que algunos centros (los 5 primeros son: CNIO, CIC-Salamanca, Hospital Virgen de las Nieves, Hospital Clínic-IDIBAPS, Clínica Universidad de Navarra; Tabla C38 recodificada) se están convirtiendo en centros de referencia para la PM diagnóstica. Este dato debe compararse con el que surge de la tabla C-34, en la que se refleja el número de determinaciones anuales de FISH o PCR por cada hospital; llama la atención que en la mayoría de centros que responden a la encuesta el número de determinaciones es inferior a 100 (Tabla C-34); esto puede indicar que es difícil que en algunos centros se adquiera una experiencia extensa en PM diagnóstica. Quizás convenga tener en cuenta este dato si en el futuro la SEAP se propone poner en marcha un módulo de PM Diagnóstica dentro del programa de Garantía de Calidad. Las tablas recodificadas C-36 y C-37 recogen el nº de centros que tienen implantadas las determinaciones de PM más frecuentes (Figura 1, Figura 2)

Figura 1. Histograma que muestra las determinaciones de Patología Molecular Diagnóstica basadas en la PCR más frecuentemente implantadas en los servicios de Anatomía Patológica en España.

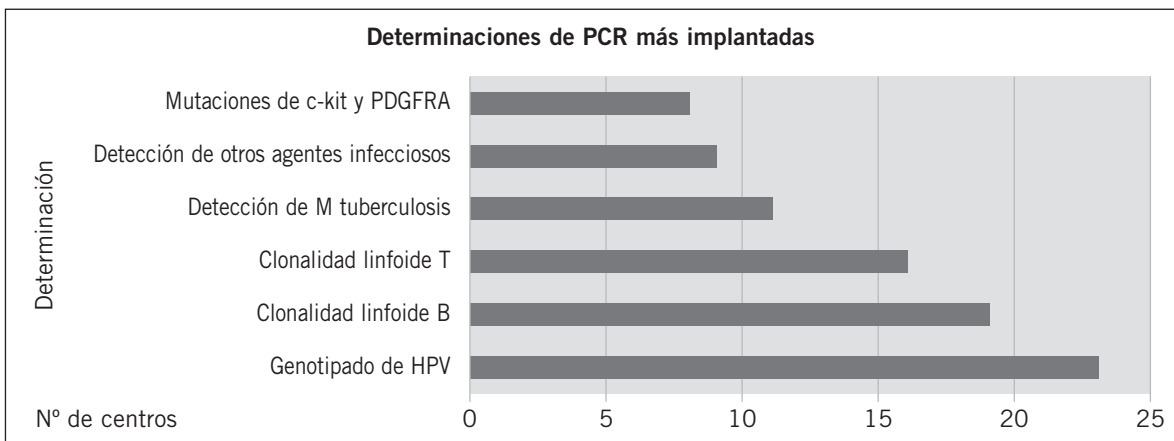
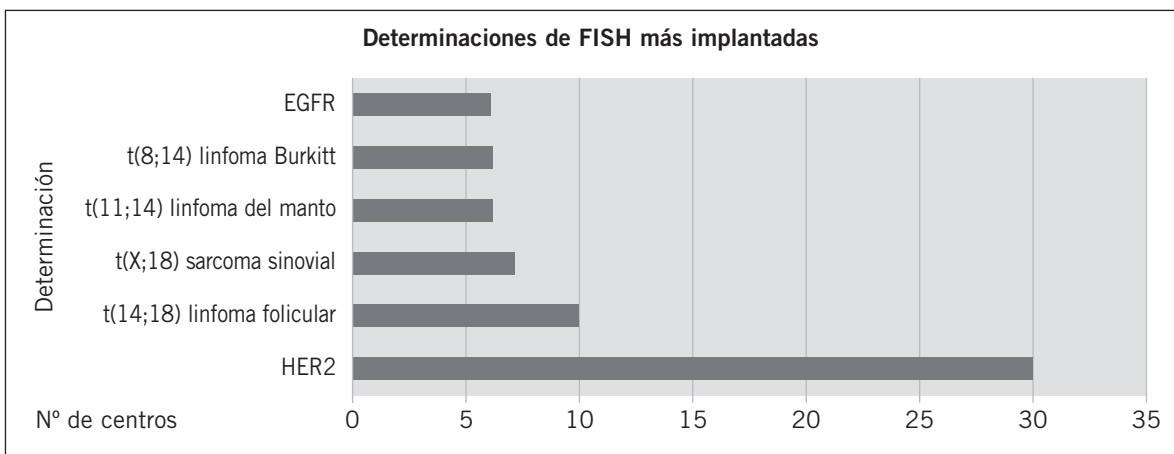


Figura 2. Histograma que muestra las determinaciones de Patología Molecular Diagnóstica basadas en la técnica de FISH más frecuentemente implantadas en los servicios de Anatomía Patológica en España.



2.b. Investigación

Sin embargo, la revisión de las encuestas recibidas indica que el gran desarrollo de la PM diagnóstica no se ha asociado a un aumento del protagonismo o liderazgo científico del patólogo en la actividad investigadora. Más bien al contrario; al revisar la tabla G1, que compara los datos de 2007 respecto a los de 1995 (salvando siempre la posibilidad de sesgos metodológicos) da la impresión de que en la actualidad hay menos percepción de que el patólogo debiera tener relevancia en la investigación, menos servicios que realicen una memoria anual de actividades de investigación, hay menor disponibilidad de secciones de investigación en los Servicios, así como menor acceso a animalarios o quirófanos experimentales. Lo que es más llamativo es que el número de proyectos en los que el patólogo es investigador principal parece haber disminuido (compárense las Tablas G-3 y G-11, que no miden exactamente el mismo parámetro pero pueden indicar una tendencia). Por otra parte la producción científica publicada lo es en su mayoría en revistas nacionales, siendo pocos los centros que publican en revistas extranjeras (Tabla G-6), aunque hay que señalar que un pequeño grupo de centros cuenta con un alto número de publicaciones internacionales. Esta tendencia es menos acusada en el caso de las comunicaciones a congresos (Tablas G-8-G-9), donde hay bastantes centros con números significativos de comunicaciones a congresos internacionales. Una posible deducción es que existen muchas comunicaciones a congresos internacionales que no llegan a publicarse. En la encuesta no se han incluido preguntas acerca de patentes, aunque probablemente se trate de un campo en el que hay mucho margen de mejora.

2.c. Biobancos

Según la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, un banco de muestras biológicas (biobanco) es “un establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino”. La disponibilidad de este material recogido en condiciones óptimas permite desarrollar una investigación de transferencia que acerque los conocimientos de la investigación biomédica básica a problemas clínicos relevantes.

En el ámbito de nuestra especialidad, estamos hablando más específicamente de bancos de tumores, de bancos de cerebros, y de bancos de ADN. Otra característica de los biobancos en los que se implica la SEAP es que habitualmente recogen material correspondiente al excedente del proceso diagnóstico; dicho de otro modo, las muestras de los servicios de Anatomía Patológica pueden tener una doble finalidad: asistencial (siempre) e investigadora (a veces, y una vez que el diagnóstico se ha podido realizar). Es importante explicar bien al paciente esta posibilidad de cara al proceso de consentimiento informado.

La encuesta refleja que entre 1995 y 2007 ha habido un aumento del número de centros que cuentan con bancos de tejidos (de un 23% a un 40%; Tabla C-8). Éstos albergan un número relativamente bajo de muestras (en su mayor parte menos de 250 muestras). Sorprendentemente, y aquí pudiera existir un sesgo metodológico, sólo 19 de los biobancos han cedido muestras, y en este caso el número de cesiones es muy escaso, salvo excepciones (tablas C-13 y C-14). El número de publicaciones originadas a partir de las investigaciones llevadas a cabo a partir de muestras del banco es también escaso, también con algunas excepciones (Tabla C-15)

Estos resultados sugieren que la finalidad de los biobancos en los que está implicada la SEAP está poco clara, o su actividad es escasa. La actividad de recoger, criopreservar y almacenar muestras de tejidos normales y neoplásicos debe ser práctica rutinaria en los servicios de Patología. Existen *colecciones* (conjuntos ordenados de muestras) desde cuando los servicios de Patología conservan bloques de parafina. Sin embargo un *biobanco* (banco de tumores, cerebros, ADN, etc.) es un

establecimiento cuya finalidad es almacenar y poner a disposición de los investigadores muestras de pacientes con diversos tipos de patologías. De manera más explícita, algunos criterios clave acerca de lo que es un biobanco son:

- No se trata tanto de una instalación donde se conservan muestras, sino más bien un establecimiento donde se preparan y se ponen a disposición de los grupos de investigación hospitalarios o de otras instituciones.
- No son sólo una actividad ‘de patólogos’, sino de todo el hospital, implicando por tanto a los cirujanos, oncólogos, hematólogos, personal técnico y de enfermería y gestores.
- Protocolos homogéneos y adecuados para la toma, transporte, almacenamiento, conservación y uso de muestras congeladas para investigación, docencia y asistencia médicas. Servicio de apoyo a la investigación básica y clínica.
- Personal especialmente formado y dedicado para su trabajo en estas unidades.
- Protocolos éticos estrictos para garantizar los derechos de los pacientes y de la sociedad.
- Gestión de calidad.
- El biobanco puede formar parte de redes cooperativas para permitir estudios y ensayos clínicos multicéntricos o internacionales.

La experiencia cooperativa española en biobancos más temprana corresponde a la promovida por el Programa de Patología Molecular del CNIO desde Septiembre de 2000, si bien ya existían con anterioridad varios bancos locales de alta calidad en algunos hospitales españoles. Junto a este diseño, surgieron nuevas redes cooperativas, de ámbito autonómico, entre 2001 y 2005 en Castilla y León, Cataluña, Asturias y Andalucía. Este ámbito autonómico guarda relación con el diseño de la sanidad española, transferida a las comunidades autónomas. Desde 2003, esta colaboración se institucionalizó a través de la Red Temática de Investigación en Cáncer (www.rticcc.org), financiada y promovida por el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. El objetivo de esta última iniciativa era el de la formación y potenciación de las redes de bancos de tumores de carácter autonómico. De hecho uno de los logros más importantes del programa fue el de desarrollar estructuras organizativas similares en cada territorio, basadas en los mismos protocolos normalizados de trabajo para el manejo, almacenamiento y puesta a disposición de las muestras. La síntesis de estos protocolos se expresa en un documento de consenso, elaborado por los coordinadores locales y nacionales del programa de bancos de tumores de la RTICC. En síntesis, el documento propone un sistema organizativo que consiste en una red de redes territoriales, cada una de ellas con un nodo coordinador encargado de la gestión de las solicitudes a la red territorial, así como del mantenimiento de una base de datos central. Los requisitos metodológicos incluyen aspectos como el tiempo de isquemia, procedimientos de selección, criopreservación y almacenamiento, o procedimientos de envío según las normas internacionales. Se expresan además indicaciones acerca del diseño de bases de datos que cumplan con los requisitos de la legislación vigente, así como los criterios de interconexión entre las bases de datos de las redes territoriales. Por último, se definen los sistemas de anonimización de las muestras, el acceso a los ficheros, la cesión de datos a terceros o la política de uso sin ánimo de lucro de las muestras.

El Banco Nacional de ADN (en adelante BNADN) es una plataforma tecnológica de apoyo a la investigación en biomedicina creada a principios de 2004 por la Fundación para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica (Fundación Genoma España), con el fin de potenciar el desarrollo de la investigación en genómica en España. El BNADN está financiado con fondos públicos, habiéndose convertido desde su creación en un biobanco de referencia, tanto en lo relativo a los procedimientos técnicos relacionados con la extracción, almacenamiento y gestión de muestras de ADN empleados, como en la salvaguardia de los condicionantes éticos y el cumplimiento de los requisitos legales derivados del uso de muestras biológicas. Actualmente, el Nodo Central del BNADN está

ubicado en la Universidad de Salamanca. En octubre de 2006 se amplió la estructura del BNADN con la incorporación de cuatro nuevos nodos: Nodo de Enfermedades Cardiovasculares, Nodo de Enfermedades Metabólicas, Nodo de Enfermedades Neuropsiquiátricas y Nodo de Enfermedades Oncológicas, que tienen como función seleccionar, recoger y almacenar muestras de pacientes con algunas de las enfermedades más prevalentes entre la población española. Los Nodos de Enfermedades están coordinados desde el Nodo Central del BNADN y, en su conjunto, colaboran con más de 50 hospitales, centros de transfusión y otras instituciones sanitarias. En el caso particular de la actividad de la SEAP varios servicios de Anatomía Patológica colaboran con el Nodo de enfermedades oncológicas de BNADN a través de sus biobancos (bancos de tumores) hospitalarios.

3) Proyecto de futuro

(adónde y cómo queremos ir).

3.a. Retos para la investigación

Algunas de las áreas de la investigación de transferencia en las que el patólogo puede ser más eficaz son:

- Descubrir un nuevo factor predictivo de respuesta a un fármaco.
- Valorar el valor predictivo de un marcador conocido frente a un nuevo tratamiento
- Validar un nuevo marcador diagnóstico. Esto sucede habitualmente como consecuencia de los resultados de estudios de microarrays genómicos de expresión, en los que surgen algunos genes que aparentemente discriminan entre dos situaciones clínicas o dos entidades; estos marcadores hay que confirmarlos mediante el uso de matrices tisulares, por ejemplo, empleando inmunohistoquímica o hibridación in situ.
- Elaborar nuevos desarrollos diagnósticos. Como por ejemplo diseño y validación de nuevas sondas de FISH para detectar translocaciones o amplificaciones génicas, diseño de tarjetas microfluídicas para detectar expresión de múltiples genes, etc.

Algunos de los retos que se presentan al patólogo en su vertiente investigadora son:

- Desarrollar y liderar equipos multidisciplinares. En los que haya patólogos con otros profesionales médicos, básicos o personal técnico.
- Orientación hacia la biotecnología. El nivel de publicaciones de la Biomedicina española (y de la Anatomía Patológica) es acorde con nuestro desarrollo socioeconómico. Sin embargo existe una grave carencia en el número de patentes, lo que redundaría en que la investigación realizada no retorne al investigador o su institución de unos réditos que permitan una financiación estable de la investigación. Existe una carencia importante en los organismos públicos de investigación de una asesoría y un área gerencial dinámica, flexible y eficaz. Por otra parte, en España también existe escasez con respecto al número de expertos en materia de propiedad intelectual e industrial, cuya formación tiene dos vertientes indisociables y de suma importancia, una científica y otra jurídica, por lo que debería fomentarse la formación en esta área.
- Gestión de calidad de los procesos de asistencia e investigación. Cada día más organizaciones sin ánimo de lucro en el campo de la Biomedicina entienden que la adopción de sistemas de gestión de calidad redundaría en una mayor confianza de los grupos de interés que los apoyan (Administración, colaboraciones científicas, empresas). Se trata en último término de prestar un servicio más eficiente y eficaz con los fondos (habitualmente públicos) asignados a los proyectos de investigación.

Y algunos de los cuellos de botella específicos del patólogo en su vertiente investigadora siguen siendo, tal y como se recogía en el Libro Blanco de la Anatomía Patológica de la SEAP (1999):

- Ausencia de carrera investigadora no funcionarial en el SNS. Aunque hoy día hay cierta voluntad del Ministerio de Sanidad y de algunas autonomías de ir introduciendo figuras hospitalarias de investigadores, la investigación en la mayoría de los hospitales del SNS no está incentivada; no hay más que comprobarlo al leer los baremos de las ofertas Públicas de Empleo de las administraciones sanitarias.
- Excesiva presión asistencial. No necesita comentario.
- Escasa capacidad de obtención de recursos para investigación. Especialmente problemático porque los recursos destinados a investigación, aunque van aumentando en los últimos años, son cada vez más competitivos porque la demanda es cada vez mayor.
- Escasa relación con disciplinas básicas en los estudios de Grado, lo que limita la capacidad de interacción futura con otros científicos más básicos.
- Implantación insuficiente de las nuevas tecnologías en los laboratorios y carencia de infraestructuras de investigación. Existen convocatorias para dotación de infraestructuras de investigación del SNS pero se trata de convocatorias bastante competitivas y poco adecuadas para un grupo pequeño o emergente.
- Escasez de técnicos formados (ver capítulo 10 en el LB). Un aspecto débil del sistema sanitario y del sistema de ciencia y tecnología español lo constituye la falta de personal técnico bien formado en ciertas áreas y con capacidad suficiente para afrontar los continuos cambios tecnológicos. En el campo de la Anatomía Patológica esta carencia se manifiesta especialmente en la falta de técnicos con formación suficiente en Patología Molecular (PM).

3.b. Algunos de los problemas y retos con los que se enfrenta la PM Diagnóstica son:

- El exceso de expectativas: demasiados marcadores específicos, demasiada presión para publicar, marcadores difícilmente cuantificables... y la consiguiente decepción cuando esas expectativas no se cumplen.
- El salto excesivo: entre el desarrollo de los conceptos y tecnologías y su traslación a la educación médica de grado, la falta de comprensión entre investigadores básicos y clínicos.
- El problema de la experiencia. A veces muy focal y demasiado ligada a los intereses concretos del grupo de investigación, el escaso incentivo para que los patólogos en formación puedan formarse en PM Diagnóstica.
- El problema de la demanda. Es decir, ¿quién debe dirigir la demanda de técnicas de diagnóstico en PM? ¿Los patólogos, los clínicos, la administración, los grupos cooperativos, el paciente...?
- Un problema de financiación. Hasta ahora muchas determinaciones de PM diagnóstica venían financiadas desde proyectos de investigación. Al fin y al cabo se trata de tecnología cara, que rápidamente resulta obsoleta, y los hospitales parecen tener otras prioridades.

Y algunas posibles soluciones incluyen:

- Diseñar la cartera de servicios del laboratorio de PM incluyendo técnicas que se asocien a un grado elevado de evidencia clínica.
- Consolidar y organizar la oferta de servicios de PM diagnóstica, tanto en el espacio (centros de referencia regional o por tipos de enfermedad), como en cuanto a la implantación de sistemas de gestión de calidad específicos.

- Mejorar la formación del personal, en los estudios de Grado, de posgrado, de especialización, en el personal facultativo y técnico, incluyendo en el Servicio de Anatomía Patológica perfiles mixtos (citogenetistas, patólogos con sólida formación científica, etc.).

3.c. Retos para los biobancos

Un reto para la patología española es el desarrollo de estructuras cooperativas estables de biobancos, con criterios de excelencia de calidad, éticos y de gestión de la información. Como hemos comentado antes, los biobancos de tumores son estructuras de apoyo a la investigación, generalmente basadas en hospitales, y organizadas en nuestro país en forma de redes cooperativas de ámbito autonómico/interautonómico. Se trata de plataformas logísticas en las que el patólogo tiene un papel relevante porque garantiza un número y calidad adecuados de muestras. (www.rticcc.org). Se considera necesaria la creación y mantenimiento de colecciones de muestras de tejidos normales y patológicos y de líneas celulares recogidas en condiciones óptimas que permitan estudios prospectivos y aplicación de todas las nuevas tecnologías de análisis; la consolidación de los bancos de tejidos existentes, estabilizando los recursos humanos necesarios y las infraestructuras básicas de mantenimiento y gestión; el desarrollo de metodologías de control de calidad del material almacenado, y la promoción de actividades, metodologías y recursos que permitan la coordinación entre bancos y faciliten la distribución y acceso de información y muestras a los grupos de investigación. Una oportunidad para crear estructuras estables de biobancos es la reciente convocatoria del instituto de Salud Carlos III de Redes temáticas cooperativas de biobancos (junio 2009).

Hace un año entró en vigor la Ley de Investigación Biomédica, uno de cuyos títulos se centra en los biobancos y bancos de tumores. Un objetivo capital para los próximos años será el ajustarse a la nueva ley. De manera más específica y como material de partida para evaluar la adaptación de los bancos de tumores españoles a los requisitos de la ley, el Banco Nacional de ADN, a través del Instituto de Salud Carlos III, patrocinador de la RTICCC realizó una encuesta en el otoño del 2005. Los resultados de esta encuesta ayudaron a la evaluación del programa de bancos de tumores y a definir mejor los objetivos del programa para su próximo periodo. En general muestran que el programa de bancos de tumores ha alcanzado una elevada calidad y una clara adecuación en general con los requisitos de la nueva Ley, pero identificó también varios retos, que forman parte de las prioridades del programa. Algunos de ellos son:

1. Desarrollar bases de datos seguras y funcionales en las que haya una cantidad adecuada de información clínica y patológica asociada a las muestras. Es necesario llegar a un consenso acerca de los campos de información que se incluirán en las bases de datos (por ejemplo, qué datos mínimos debe contar un banco de tumores asociados a una muestra de carcinoma de mama). Las bases de datos de las redes territoriales/interterritoriales deben estar registradas en la Agencia Española de Protección de Datos. También se requiere tener una nomenclatura común y sistematizada para los datos topográficos y morfológicos.
2. Es imprescindible que todas las muestras tengan un consentimiento informado adecuado. Aunque las muestras ya almacenadas cuenta en un 95% con consentimiento informado (menos frecuente en las que datan de los años 90 del siglo pasado) éste debe ajustarse a lo requerido por la Ley, en particular a la hora de dar la oportunidad al donante de revocar el consentimiento. Nos referimos en otro momento al alcance de dicho consentimiento.
3. Los bancos de tumores en los que se implica la SEAP almacenan de manera habitual muestras sólidas de tumores y tejidos normales de pacientes neoplásicos. Será importante también almacenar plasma, ADN y, en algunos casos, suspensiones celulares. No sólo de los pacientes con

cáncer sino también de pacientes con susceptibilidad genética a adquirirlo, por ejemplo en los casos de cáncer familiar endocrino, mamario o colorrectal. En este sentido será importante la colaboración de las redes españolas de bancos de tumores con el Nodo de enfermedades oncológicas del Banco Nacional de ADN (www.bancoadn.org).

4. La responsabilidad final de permitir o rechazar las solicitudes de muestras generalmente recae hasta ahora en el director del biobanco. Es necesario implicar a comités científicos y éticos externos en todas las instituciones para ayudar a los coordinadores de los biobancos a evaluar y decidir si un proyecto concreto tiene los estándares científicos y éticos adecuados para optar a recibir muestras.
5. Cuando los servicios ofertados por los biobancos en los que la SEAP se implica y las propias muestras se ajustan a estándares de calidad, son una garantía para el investigador y para el personal del propio banco. Por ejemplo sólo un tercio de los bancos de tumores españoles cuentan con un sistema de gestión de calidad que cuente con una certificación de calidad (p.ej. ISO 9001:2000), y aproximadamente otro 25% está en el proceso de conseguirla. Un objetivo es obtener certificaciones UNE-EN-ISO 9001-2008 al menos para la mitad de los biobancos en los que se implica la SEAP en 2010.
6. Hasta ahora los biobancos han gozado de un apoyo sostenido de las administraciones nacionales y autonómicas. Para conseguir el apoyo de la población general, se necesita un claro programa de divulgación para que los ciudadanos puedan entender y apoyar nuestras actividades, otorgando en primer lugar su consentimiento informado a la toma de muestras para investigación. Convendrá intensificar los esfuerzos ante las administraciones públicas, sin embargo, para obtener más recursos humanos, financieros y técnicos.
7. Un último reto es el que representa el uso para investigación de las colecciones que contienen los servicios de Anatomía Patológica. Como comentaremos en la sección correspondiente al marco legal, el uso de muestras biológicas para investigación requiere el consentimiento informado del donante. Esto incluye aquellas muestras con doble utilidad, es decir diagnóstica y de investigación, como las de nuestros servicios. El régimen específico de los biobancos se caracteriza porque el consentimiento del sujeto fuente para que su muestra se destine a un biobanco se otorga en términos **más amplios** que cuando se trata de una colección, tal como estableció el artículo 70.2 de la Ley de Investigación biomédica, mientras que en el caso de las colecciones, es preciso detallar y describir en los términos del artículo 59 de la Ley de Investigación Biomédica aspectos más concretos de la investigación. Por esta razón sería muy útil para fomentar la investigación en los servicios de Anatomía Patológica el poder incluir sus muestras, de forma total o parcial, en un biobanco, habitualmente el del propio hospital.

4) Marco legal

(en qué medida permite o limita nuestros objetivos)

El marco legal para el apoyo a la I+D+i está definido por una serie de leyes y reglamentos, siendo la referencia más importante la Ley de la Ciencia (Ley 13/1986 de Fomento y Coordinación General de la Investigación Científica y Técnica, en vigor desde 1986), ya que sentó las bases del actual ordenamiento institucional y organizativo del sistema. Se espera que durante 2009 entre en vigor una nueva Ley de la Ciencia. Otras muchas leyes afectan el marco legal del apoyo público a la ciencia y la tecnología, como las referentes a las adquisiciones y subvenciones públicas y a los Presupuestos Generales del Estado. Además, la naturaleza cambiante de las universidades y los centros públicos de investigación (que requieren una creciente autonomía y flexibilidad) ha provocado reformas lega-

les para revisar sus modelos de gobernanza y financiación. La Ley de Agencias Estatales, que entró en vigor en julio de 2006, y la reforma de la Ley Orgánica de Universidades, aprobada a comienzos de 2007, están destinadas a facilitar dichos cambios.

Desde el punto de vista legislativo, el futuro está relacionado con las directrices marcadas por la Ley de Investigación Biomédica (14/2007, de 3 de julio), que establece el marco legal necesario para incentivar este tipo de investigación con las máximas garantías éticas y de calidad, dando cobertura jurídica a los nuevos avances científicos y permitiendo establecer las condiciones para el desarrollo de la investigación. Entre las innovaciones que introduce esta ley figura la autorización y regulación de las técnicas de transferencia nuclear, la creación del Comité de Bioética de España, el establecimiento de las bases para la carrera profesional del investigador en los centros del SNS y la regulación de las pruebas genéticas y de los biobancos. Dispone asimismo que el Instituto de Salud Carlos III sea el encargado de la coordinación y el fomento de la investigación biomédica y en ciencias de la salud. El texto destaca también la necesidad de seguir potenciando la investigación en red y considera a los hospitales y centros de salud como sus núcleos vertebradores.

La Ley 14/2007 trata sobre materias que necesitaban una urgente regulación, puesto que la legislación previa no aportaba soluciones o criterios definidos sobre estos procedimientos (Romeo-Casabona, 2008). Así, por ejemplo, se han regulado los análisis genéticos con fines de investigación y con fines diagnósticos (clínicos). Por una parte, las muestras biológicas se regulan de modo que el sujeto fuente pueda recibir toda la información sobre lo que puede acontecer con esas muestras y prestar su consentimiento en el destino o destinos sucesivos de las mismas; del mismo modo se aporta una solución a las muestras que existían en los centros sanitarios para darles una salida en el mundo de la investigación. Por otra parte, se establece una distinción entre los biobancos y otras colecciones de muestras biológicas, debiendo aquellos satisfacer un conjunto de requisitos relativos tanto a la salvaguarda de los derechos del sujeto fuente como a los fines de investigación (por ejemplo, calidad de la muestra, exigiendo su trazabilidad, gratuidad de la misma, etcétera).

En el momento de redactar este capítulo, la Ley 14/2007 carece todavía del reglamento necesario para desarrollar algunos aspectos que han desatado cierta polémica y que afectan a la mayoría de los investigadores traslacionales o clínicos, en particular dos: en primer lugar, la inclusión en la ley de los análisis genéticos con fines diagnósticos de carácter asistencial, al entender algunos que es materia competencial propia de las comunidades autónomas, lo que representaría una invasión en tales competencias; y en segundo lugar, el establecimiento de numerosos requisitos y exigencias procedimentales, que alargarían sensiblemente los preparativos y la ejecución misma del proyecto de investigación.

Dada su novedad, nos extendemos a continuación en algunos aspectos del Real Decreto (RD) sobre biobancos que ha entrado recientemente en vigor.

- El marco legislativo indica que los derechos de los sujetos se habrán de respetar siempre que se utilice su material biológico para obtener nuevos conocimientos científicos, confirmar hipótesis, estudiar nuevos medicamentos o productos sanitarios o nuevas aplicaciones para los ya validados, realizar actividades de adecuación tecnológica, controles de calidad, docencia, etc.
- El RD ha articulado el sistema de autorización para la constitución, modificación y clausura de los biobancos, y los requisitos mínimos de su organización, que corresponde desarrollar a las Comunidades Autónomas y a la Administración General de Estado, a la vez que se han establecido condiciones particulares para la constitución y autorización de los Biobancos Nacionales.

- El RD distingue entre el régimen general normativo para el tratamiento de muestras biológicas con fines de investigación biomédica (colecciones de muestras) y el régimen específico que ha de aplicarse cuando este tratamiento se lleva a cabo en el marco de un biobanco.
- En ambos casos se insiste en la vinculación a los principios establecidos en la Ley de Investigación Biomédica, con un énfasis especial en la necesidad de **consentimiento expreso y escrito** para la obtención y utilización de las muestras, en la obligación de respetar el derecho a la intimidad y a la autodeterminación informativa, y en la gratuidad de todo el proceso de tratamiento de las muestras. La exigencia de consentimiento expreso y escrito, tal como establece la Ley de Investigación Biomédica, es un requisito fundamental en este régimen que, en algunas circunstancias excepcionales, puede sustituirse por una presunción cuando así lo dicte un Comité de Ética de la Investigación.
- Se ha desarrollado el régimen de obtención y utilización de muestras de personas **fallecidas**, basado en los principios de la Ley de Investigación Biomédica y en los ya asentados en nuestro ordenamiento jurídico para la utilización de material biológico tras la muerte: Ley 30/1979, de 29 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, y normativa complementaria. Estos principios se refieren al respeto a la voluntad del sujeto en vida, y a la solidaridad y participación ciudadana en el progreso científico.
- Por otra parte, se ha desarrollado la distinción marcada en el artículo 70 de la Ley de Investigación Biomédica, entre el régimen aplicable a las colecciones de muestras y a los biobancos, que queda justificada por las características particulares de estos establecimientos, entre las que destaca su vocación de servicio público, para poner a disposición de la comunidad científica el material biológico necesario para la investigación en unas óptimas condiciones que aseguren la competitividad y excelencia de la investigación en España.
- Como hemos comentado previamente, este régimen específico se caracteriza porque el consentimiento del sujeto fuente para que su muestra se destine a un biobanco se otorga en términos **más amplios** que cuando se trata de una colección, tal como estableció el artículo 70.2 de la Ley de Investigación biomédica, mientras que en el caso de las colecciones, es preciso detallar y describir en los términos del artículo 59 de la Ley de Investigación Biomédica aspectos más concretos de la investigación.
- La segunda diferencia que debe subrayarse es la relativa a las posibilidades de cesión a terceros de las muestras: la vocación de servicio público de los biobancos hace imprescindible para su funcionamiento que el consentimiento del sujeto fuente deba prever la cesión de las muestras, en términos también más amplios que cuando se trata de muestras depositadas en colecciones, puesto que en este último caso es preciso un consentimiento expreso para cada cesión.
- Por último, se crea el Registro Nacional de Biobancos, tal como se prevé en la Ley de Investigación Biomédica, con la finalidad principal de dar publicidad a la existencia de estos establecimientos y facilitar que la comunidad científica pueda acceder al material que albergan, y sirva a la vez como medio de control. En consonancia con estas finalidades, se excluye de la obligación de inscripción las colecciones de muestras que vayan a ser utilizadas exclusivamente para el desarrollo de un proyecto de investigación determinado, siempre que su conservación no se vaya a extender más allá del periodo de finalización de dicho proyecto, y no vayan a ser cedidas a otros investigadores.

A continuación sintetizamos información básica acerca de tres aspectos relevantes del desarrollo de la Ley de Investigación biomédica.

A. Aspectos básicos del mecanismo para solicitar la autorización de un biobanco:

1. Cada Comunidad Autónoma o, en su caso, el órgano competente de la Administración General del Estado, especificará los trámites y la documentación que deberá ser aportada por los solicitantes para verificar el cumplimiento de los requisitos exigidos. En todo caso el solicitante deberá ser la persona física o jurídica que se presente como titular del biobanco.
2. El solicitante presentará una memoria ante la autoridad correspondiente, a la cual se adjuntará:
 - a) Propuesta de las personas que figurarán como director y como responsable de fichero del biobanco.
 - b) Memoria descriptiva que recoja las características de las colecciones, los criterios de inclusión y los propósitos para los cuales se constituye la colección, la forma en que se ha reunido la colección histórica, y la información que puede asociarse a las muestras.
 - c) El reglamento interno de funcionamiento del biobanco.
 - d) Modelo de consentimiento informado utilizado para la obtención de las muestras biológicas.
 - e) La aceptación de los comités externos, científico y de ética, para asumir las funciones correspondientes, así como su reglamento interno. Cuando se trate de comités de nueva creación se presentará una propuesta de sus miembros. En el caso de que el biobanco se vaya a adscribir a un Comité de Ética de la Investigación acreditado, bastará con acompañar la documentación que constata dicha acreditación.
 - f) Un plan estratégico de funcionamiento que incluya los recursos necesarios para el adecuado desarrollo de su actividad, incluyendo las previsiones sobre su viabilidad económica.
 - g) El plan de gestión de calidad y el de bioseguridad, que incluirá, entre otras previsiones, las condiciones de transporte del material biológico, así como el procedimiento para garantizar la trazabilidad de las muestras y de los datos.
 - h) Modelo de repercusión de costes cuando las muestras sean cedidas a terceros.
 - i) Las medidas previstas para garantizar la protección de datos de carácter personal, de acuerdo con lo previsto en la legislación vigente.
3. A la solicitud de autorización se acompañará un documento acreditativo de solicitud de la inscripción del fichero de datos de carácter personal en la Agencia Española de Protección de Datos o, en su caso, de la Agencia Autonómica de Protección de Datos, de conformidad con la legislación vigente.

B. Reglamento del biobanco

El biobanco redactará su propio reglamento que contendrá, como mínimo:

- a) La obligatoriedad de formalizar mediante acuerdo la transferencia de muestras, o de colecciones de muestras, en los términos previstos en el artículo 25 del RD.
- b) Los criterios de aceptación de muestras en el biobanco.
- c) El procedimiento para la solicitud de muestras al biobanco por parte del investigador que las vaya a requerir, en los términos previstos en el artículo 26 del Real Decreto.
- d) El procedimiento de gestión de las solicitudes de muestras al biobanco.
- e) Los criterios generales para la denegación de las muestras al investigador que lo solicite, que deberá ser motivada en cada caso.

C. Desarrollo legislativo en el área de diagnóstico molecular

Hasta el momento desconocemos la existencia de un desarrollo reglamentario a nivel nacional de la Ley 14/2007 acerca del diagnóstico molecular. En el capítulo 21 se encuentra una interesante reflexión acerca del fundamento ético para no pedir consentimiento informado para el diagnóstico molecular de lesiones esporádicas, a la que remitimos al lector/a de este capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

Banco Nacional de ADN. www.bancoadn.org

Carrasco, M., "Génesis e implantación de la investigación biomédica en red", *Redes de Investigación en Medicamentos*, 2008;10:34.

CICYT (Comisión interministerial de Ciencia y tecnología) (2007), *Estrategia Nacional de Ciencia y Tecnología* (en: http://sise.fecyt.es/Noticias_Home/Encyt.pdf)

De Álava, E., "La investigación biomédica y su impacto sobre el sistema sanitario español." *Fundación de las cajas de Ahorros (FUNCAS) Julio 2008. Panorama Social 2008*; 7:84-95

Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf

Morente, M.M.; Fernández, P.L., y De Álava, E., *Biobanking: old activity or young discipline?* *Semin Diagn Pathol* 2008;25:317-22.

OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico) (2007), *I+D e innovación en España: mejorando los instrumentos*. (en: www.plannacionalidi.es)

Red temática de Investigación cooperativa en cáncer. www.rticc.org

Romeo Casabona, C., "Muestras biológicas", en: Sánchez-Caro, J., y Abellán, F., (Eds.), *Investigación Biomédica en España. Aspectos bioéticos, jurídicos y científicos*, Madrid, 2008. *Fundación Salud*: 233-296.

Rosai, J., "Why microscopy will remain a cornerstone of surgical pathology". *Lab Invest* 2007;87:403-8.

Rozman, C., "Thoughts on biomedical research in Spain", *Medicina Clínica (Barcelona)*, 2003; 120: 19-23.

Salomone, M.G., "Investigación traslacional en España: ¿algo más que buenos deseos?", *Boletín SEBBM*, 2005; 145: 26-30.

Agradecimientos

El autor desea agradecer a todas las personas que han contribuido, con su reflexión y comentarios a este capítulo: los técnicos y patólogos de la Red Regional de Bancos de Tumores de Castilla y León, en particular a Teresa Hernández, coordinadora técnica; a Pedro Fernández, Manuel Morente, Aurora Astudillo, Anabel Sáez, y José Antonio López-Guerrero, coordinadores de redes territoriales de biobancos oncológicos; a los compañeros del Banco Nacional de ADN, en particular Andrés García Montero, Juan Manuel Sánchez y Alberto Orfao; a Javier Pardo, Sergio Serrano y Aurelio Ariza, de quienes he aprendido sobre la integración de la Patología Molecular en la rutina diaria.