

Hacia la participación de los biobancos en la investigación biomédica en México

Héctor A. Baptista-González*

Resumen

El biobanco (BioB) acoge una colección de muestras biológicas establecida con fines diagnósticos o de investigación biomédica, está organizado como una unidad técnica con criterios establecidos en un sistema de gestión de calidad, regido bajo protocolos de trabajo estrictos, metodológicos y sistematizados que garantizan la calidad y custodia de las muestras y datos que almacena. El BioB abarca una amplia gama de muestras y diseños de colección de éstas; van desde BioB de muestras de sujetos sanos y grandes cohortes epidemiológicas específicas hasta el almacenamiento de muestras obtenidas en el proceso mismo de los estudios clínicos.

Palabras clave. Biobanco, red de investigación, ética.

Abstract

The biobank (Biobase) receives a collection of biological samples established for diagnostic or biomedical research; is organized as a technical unit established criteria in a quality management system, governed under strict work protocols, methodological and systematized guarantying quality and custody of samples and data stored. The Biobase includes a wide range of samples and collection of these designs, ranging from Biobase of samples of healthy individuals and large epidemiological cohort specific to the storage of samples obtained in the process of clinical studies.

Key words. Biobase, research network, ethics.

INTRODUCCIÓN

En los pasados 20 años el almacenamiento organizado y sistemático de las muestras biológicas de origen humano ha sido la actividad central en todos los aspectos de la investigación biomédica que ha devenido en la propuesta denominada medicina personalizada.¹ Los avances vistos en la biología molecular en las décadas recientes, permiten el procesamiento de gran número de datos conforme a la necesidad de disponer y almacenar apropiadamente muestras biológicas en centros especializados para tal efecto, denominados biobancos.

Un biobanco (BioB) 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, está organizado como una unidad técnica con criterios establecidos en un sistema de gestión de calidad, regido bajo protocolos de trabajo estrictos, metodológicos y sistematizados que garantizan la calidad y custodia de las muestras y datos que almacena (http://www.isciii.es/htdocs/aes/pdf/Ley_investigacion_biomedica_2007.pdf).

El BioB es una plataforma de apoyo a la investigación que actúa de nexo de unión entre donadores de las muestras biológicas, clínicos e investigadores con el propósito de asegurar un tratamiento seguro y eficaz de las muestras biológicas y sus datos asociados.

Para hacer eficaz la existencia de este tipo de recintos es preciso llevar a cabo cuatro tareas fundamentales: estandarización de procesos, tener una metodología que garantice la rastreabilidad de las muestras, procedimientos estrictos para el consentimiento bajo información, personal altamente calificado y la infraestructura que garantice la preservación de las muestras a largo plazo.

El antecedente de los BioB, lo han constituido en su manera más tradicional el almacenamiento de tejidos o piezas anatomopatológicas de los servicios hospitalarios de patología o de las muestras de suero de los pacientes atendidos en los laboratorios de asistencia clínica o bien de sujetos de investigación incluidos en un estudio clínico. En otro ambiente aquellas muestras biológicas que son resguardadas por motivos médico-legales.

Este tipo de establecimientos abarca una amplia gama de tipos de muestras y diseños de colección de muestras,

* Hematología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología.

que van desde BioB basado en la población de las muestras de sujetos sanos, grandes cohortes epidemiológicas específicas, hasta el almacenamiento de muestras obtenidas en el proceso mismo de los estudios clínicos.

Los BioB, en su sentido amplio, se conforman para el resguardo de tipo de tejido humano. Sin embargo, se han desarrollado BioB de tejidos específicos como células progenitoras hematopoyéticas, páncreas fresco,² esperma, tejido hepático,³ líquido cefalorraquídeo⁴ o células obtenidas en la citología cervical.⁵ También se pueden incluir muestras recolectadas durante el tamiz neonatal, almacenadas durante 15-27 años.^{6,7} Las evidencias señalan, que la mayoría de las metodologías empleadas para la extracción de DNA generan productos de calidad analítica adecuada para su estudio molecular ulterior.

BIOBANCOS Y MEDICINA TRASLACIONAL

Los BioB han evolucionado paulatinamente en sus actividades, prácticas y políticas refinando sus objetivos. Se han optimizado adecuadamente los tiempos y momentos de la recolección de las muestras biológicas, debido a que es una variable que altera la expresión génica. Este es uno de los temas que resulta crítico al encuadrar los progresos de la investigación clínica que ha progresado de manera paralela a la investigación básica, en la mayoría de las veces cada uno por su lado. Sin embargo, en los últimos años los lazos se han estrechado gracias al nacimiento de la llamada investigación traslacional (o traslativa como traducción del translational research). Este concepto se ha convertido en una prioridad la integración de los descubrimientos farmacológicos y su desarrollo.

La medicina traslacional corresponde al modelo de aplicación en el cual los clínicos orientan los descubrimientos nuevos y relevantes de la investigación biomédica relacionados a la enfermedad humana tanto al mejoramiento del diagnóstico, tratamiento, pronóstico y prevención de las enfermedades, como a responder a las interrogantes científicas que surgen de la práctica clínica diaria. Es la versión actualizada de la medicina basada en evidencias, con la aplicación integrada de herramientas novedosas en genómica, proteómica, farmacología, biomarcadores, diseños, métodos y tecnologías clínicas que aumentan la comprensión de las enfermedades.

La investigación traslacional se responsabiliza de la investigación, creando el conocimiento con un propósito en concreto y llevarlo hasta un punto final. Es la práctica del laboratorio a la clínica, por una vía más rápida, manteniendo los estándares de seguridad en el paciente. El BioB y la medicina traslacional se asocian para poder lle-

var a cabo estudios clínicos en diferentes áreas como diabetes, cáncer, etc.⁸

La investigación médica para mejorar la atención de la salud se enfrenta al problema en la disponibilidad de personal capacitado y a la recolecta de material biológico con adecuada calidad analítica. Esta limitación crea una brecha creciente entre el ritmo de los avances científicos y la explotación exitosa de este conocimiento. Los BioB son una vía importante para la transferencia de material biológico (tejidos, sangre, fluidos corporales) y los datos relacionados con la investigación en salud. Sin embargo, los BioB están limitados a menudo en su capacidad y habilidad para asegurar la calidad frente a la creciente demanda. Hay estrategias para mejorar la capacidad y calidad en BioB de investigación y es crear un nuevo marco en la actividad de acumulación histórica de muestras biológicas de los BioB.⁹

PAPEL DE LA SOCIEDAD

La sociedad informada, con educación sanitaria y con la garantía del cumplimiento de los estándares éticos, deposita su confianza en los investigadores y en las instituciones que se dedican a la investigación biomédica. Así se posibilita que el ciudadano informado adecuadamente comprenda y asuma la naturaleza de la investigación biomédica y acepte fácilmente donar sus muestras para un BioB. No es posible la existencia de los BioB sin el donador y el apoyo de la sociedad y por supuesto de los investigadores que aseguren por un lado el aprovisionamiento sostenido de muestras biológicas y por otro lado la utilización eficiente de sus recursos ayudando a definir el tipo de información y de muestras que se requerirán.

OBJETIVOS DEL BioB

El BioB tiene como objetivos generales:

- Constituir el archivo biológico e informático para proveer de muestras a los grupos de investigación clínica.
- Garantizar un circuito de muestras e información de datos clínicos de los pacientes entre los participantes de los grupos de investigación.
- Proponer, coordinar y establecer los procedimientos técnicos, éticos, legales e informativos para la donación y/o provisión de muestras.
- Proponer, coordinar y establecer los procedimientos para el suministro de material a los investigadores.
- Establecer el sistema de manejo, tratamiento, archivo y destrucción de las muestras biológicas.

UTILIDAD DEL BioB

El valor científico y social del BioB radica en que las muestras facilitan la transferencia de conocimiento de la investigación que incluyen pruebas de laboratorio para estudiar la naturaleza de las enfermedades con un origen genético al cuidado de los pacientes. Representan un puente entre los laboratorios y los hospitales, porque permiten confirmar los resultados obtenidos con modelos celulares y animales, con muestras de origen humano.

Permiten la aplicación de nuevos biomarcadores en ensayos clínicos, así como para la aplicación de una amplia gama de las nuevas tecnologías para el descubrimiento y validación de nuevos modelos moleculares de la enfermedad.

Una de las aplicaciones de importancia es el de la farmacogenómica. Los datos obtenidos de estudios prospectivos serán útiles a los investigadores para caracterizar los factores genéticos con efectos pequeños, pero reproducibles en los resultados de drogas en el contexto de genes y medio ambiente.¹⁰

Los estudios de las bases genéticas de la respuesta a las drogas podría ayudar a aclarar los mecanismos de acción de los medicamentos y su metabolismo, facilitando el desarrollo de pruebas predictivas de eficacia y utilidad basadas en el genotipo del paciente. Por ejemplo, la tiopurina S-metil-transferasa (TPMT) metaboliza la tiopurina, azatioprina y 6-mercaptopurina y en ausencia de la actividad de la TPMT incluyendo individuos homocigotos para la variante alélica de TMPT, muestran aumento en el riesgo de mielosupresión en pacientes que toman estos medicamentos. Sin embargo, no está claro si en individuos con alelo heterocigotos para la actividad de TPMT presentan mayor riesgo de desarrollo de leucopenia,¹¹ aunque en un reporte de meta-análisis,¹² se consideró que la mayoría de los estudios (81.89%) se realizan en Estados Unidos y Europa, centrados fundamentalmente en cáncer, enfermedades cardiovasculares, neurológicas y psiquiátricas. Predominaron los estudios de genes candidatos usando alelos comunes, con tamaños muestrales bajos (mediana 93, cuartil 40-222 sujetos por estudio) lo que sugiere existencia de sesgos importantes en los diseños.

Otra utilidad, con gran potencial de aplicación en nuestro país es la integración de redes de investigación cooperativa, pues permiten generar y compartir infraestructuras comunes de investigación.

Estas estrategias permiten realizar el abordaje de un problema, desde distintos enfoques científicos de manera simultánea, compartida y coordinada, bajo proyectos multicéntricos, nacionales o internacionales.

ASIGNATURAS PENDIENTES

El rápido crecimiento de los BioB ha generado heterogeneidad en los elementos que regulan sus actividades.¹³ El almacenamiento masivo de muestras biológicas plantea cuestiones técnicas complejas que afectan desde la propia recolección de la muestra, transporte, identificación, rastreabilidad, conservación adecuada, recuperación de la muestra guardada y tratamiento informático de los datos, etc. Aunque se han generado criterios o recomendaciones para la constitución y funcionamiento de los BioB.¹⁴ Existen diversas asignaturas pendientes por cumplir por parte de los BioB¹⁵ algunas se enumeran:

- Asumir como política nacional que el genoma y el proteoma de la sociedad forma parte de la reserva estratégica de una nación.
- Aceptación de la sociedad y su participación activa para la disposición de las muestras biológicas.¹⁶
- Establecimiento de reglas claras para la movilización o intercambio internacional de las muestras del BioB, donde se incluyan derechos de propiedad intelectual sobre la muestra y los productos que se generen.¹⁷
- Adopción de los criterios, estándares y políticas que regulen y aseguren el cumplimiento de los principios bioéticos.¹⁸ Se debiera incluir las políticas y acciones a ejecutar cuando se cae en el incumplimiento de estos principios.¹⁹
- Disminuir la variabilidad en los formatos y contenidos del consentimiento bajo información.¹⁵
- Protección y seguridad de datos personales.²⁰ Se requiere desarrollar sistemas informáticos que garanticen mantener la rastreabilidad, conservado la confidencialidad y seguridad en el manejo de los datos referentes al sujeto del cual se obtuvo la muestra.²¹
- Generar el Sistema de Gestión de Calidad que permita controlar la calidad analítica de las muestras conservadas, mediante procedimientos estándares para la recolección de muestras biológicas, preparación y almacenamiento, garantizar su adecuado control preanalítico. Por ejemplo, existen biomarcadores que son sensible a los cambios de temperatura y pueden integrarse como indicadores de calidad en el proceso central de control de calidad en el BioB.²²
- Acuerdo para la adopción de un formato estándar para la descripción y almacenamiento de los datos del genotipo y fenotipo obtenidos en los estudios de farmacogenómica.
- Establecimiento de una política pública de visión a futuro, que garantice la transparencia, rigor metodológico

co, aplicando en todo momento criterios científicos, la discriminación de género, etnicidad o condición socioeconómica y evitar los obstáculos burocráticos.²⁰ Que se defina claramente el estatus, presente y futuro, de la propiedad legal de la muestra almacenada y de los potenciales beneficios que debiera recibir la sociedad o el individuo donante.²³

- Aplicar reglas claras para el manejo de muestras biológicas de menores de edad y grupos sociales, culturales y económicamente vulnerables.²⁴ En niños, como grupo de interés médico y social, los estudios señalan la necesidad de proporcionar mayor orientación para la protección del menor en el momento en que sus muestras biológicas son incluidas en el BioB y se mantienen con el uso potencial futuro de estudios de farmacogenómica.²⁵
- Diseñar los mecanismos que garanticen su viabilidad y auto sustentabilidad económica a largo plazo, independiente de los cambios políticos o regulatorios.

Los resultados del trabajo de los BioB se han incorporado paulatinamente a la experiencia de los diferentes sistemas de salud. En Inglaterra, se tiene desarrollado un BioB que maneja muestras y datos originados por otros centros (UK DNA Banking Network, UDBN). Esta red compromete por un lado a los investigadores clínicos de diferentes especialidades y a la infraestructura de investigación para el manejo y almacenamiento de datos. El UDBN ha distribuido hasta ahora > 60,000 muestras para estudios de genotipado que han generado rendimiento mayor a 10 mil millones de genotipos. Esto proporciona un modelo de trabajo que informa acerca de los avances en los BioB a nivel nacional, en toda Europa y a nivel internacional.²⁶

Para grupos específicos, se tiene la experiencia del BioB para muestras relacionadas con el embarazo, un ejemplo es el proyecto The Chicago Lying-in Pregnancy Program (CLIPP), cuyas aportaciones para conocer el entendimiento que tienen las embarazadas para dar su consentimiento en la recolección de las muestras ha sido altamente aleccionador. Aunque la educación y la condición socioeconómica correlaciona mayor entendimiento acerca de los métodos y metas del programa, no se relaciona con la disposición para participar.²⁷

CONCLUSIÓN

El BioB es una herramienta para la investigación biomédica con beneficios directos y futuros para la población general, pues mediante su estudio es posible relacionar estilos de vida o identificar posibles factores de riesgo para el desarrollo de herramientas de diagnóstico, pronóstico o blancos terapéuticos, por lo que ayudan a los investigadores a proporcionar una fuente sistematizada para la obtención de muestras biológicas con la calidad analítica adecuada.

Proporcionar asesoría legal y ética para el intercambio de muestras biológicas durante el proceso de investigación con procedimientos normalizados y transparentes; también permite generar las actividades colaborativas de investigación multicéntrica y multidisciplinaria.

Por otro lado, es fuente de financiamiento y eventualmente patentes; adicionalmente la industria se beneficia al contar con un centro proveedor de muestras biológicas que cumple con los requisitos éticos, científicos y legales para realizar estudios de farmacogenómica y farmacogenética.

REFERENCIAS

1. Bevilacqua G, Bosman F, Dassel T, et al. The role of the pathologist in tissue banking: European Consensus Expert Group Report. *Virchows Arch* 2010; 456: 449-54.
2. Rudloff U, Bhanot U, Gerald W, et al. Biobanking of human pancreas cancer tissue: impact of ex-vivo procurement times on RNA quality. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2229-36.
3. Clement B, Chene G, Degos F. A national collection of liver tumors: lessons learnt from 6 years of biobanking in France. *Cancer Lett* 2009; 286: 140.
4. Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL, et al. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology* 2009; 73: 1914-22.
5. Boulet GA, Horvath CA, Berghmans S, et al. Cervical cytology biobanking: quality of DNA from archival cervical Pap-stained smears. *J Clin Pathol* 2008; 61: 637-41.
6. Sjöholm MI, Dillner J, Carlson J. Assessing quality and functionality of DNA from fresh and archival dried blood spots and recommendations for quality control guidelines. *Clin Chem* 2007; 53: 1401-7.
7. Cardoso S, Valverde L, Odriozola A, Elcoroaristizabal X, de Pancorbo MM. Quality standards in Biobanking: authentication by genetic profiling of blood spots from donor's original sample. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 848-51.
8. Barnes RO, Parisien M, Murphy LC, Watson PH. Influence of evolution in tumor biobanking on the interpretation of translational research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3344-50.
9. Watson PH, Wilson-McManus JE, Barnes RO, et al. Evolutionary concepts in biobanking-the BC BioLibrary. *J Transl Med* 2009; 7: 95.

10. McCarty CA, Wilke RA. Biobanking and pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 637-41.
11. Higgs JE, Payne K, Roberts C, Newman WG. Are patients with intermediate TPMT activity at increased risk of myelosuppression when taking thiopurine medications? *Pharmacogenomics* 2010; 11: 177-88.
12. Holmes MV, Shah T, Vickery C, Smeeth L, Hingorani AD, Casas JP. Fulfilling the promise of personalized medicine? Systematic review and field synopsis of pharmacogenetic studies. *PLoS One* 2009; 4: e7960.
13. Zika E, Paci D, Braun A, et al. A European Survey on Biobanks: Trends and Issues. *Public Health Genomics* 2010.
14. Kaye J. Building a foundation for biobanking: the 2009 OECD guidelines on human biobanks and genetic research databases (HBGRDs). *Eur J Health Law* 2010; 17: 187-90.
15. Tasse AM, Budin-Ljosne I, Knoppers BM, Harris JR. Retrospective access to data: the ENGAGE consent experience. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 741-5.
16. Toccaceli V, Fagnani C, Nistico L, et al. Research understanding, attitude and awareness towards biobanking: a survey among Italian twin participants to a genetic epidemiological study. *BMC Med Ethics* 2009; 10: 4.
17. Goebel JW, Pickardt T, Bedau M, et al. Legal and ethical consequences of international biobanking from a national perspective: the German BMB-EU Coop project. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 522-5.
18. Deplanque D, Birraux G, Bertoye PH, Postaire E. Collections of human biological samples for scientific purposes. Why do current regulation need to be clarified and how? *Therapie* 2009; 64: 259-67.
19. Petrini C. "Broad" consent, exceptions to consent and the question of using biological samples for research purposes different from the initial collection purpose. *Soc Sci Med* 2010; 70: 217-20.
20. Schulte in den Baumen T, Paci D, Ibarreta D. Data protection in biobanks-a European challenge for the long-term sustainability of biobanking. *Law Hum Genome Rev* 2009: 13-25.
21. Edgerton ME, Grizzle WE, Washington MK. The deployment of a tissue request tracking system for the CHTN: a case study in managing change in informatics for biobanking operations. *BMC Med Inform Decis Mak* 2010; 10: 32.
22. Chaigneau C, Cabioch T, Beaumont K, Betsou F. Serum biobank certification and the establishment of quality controls for biological fluids: examples of serum biomarker stability after temperature variation. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1390-5.
23. O'Doherty KC, Hawkins A. Structuring public engagement for effective input in policy development on human tissue biobanking. *Public Health Genomics* 2010; 13: 197-206.
24. Ries NM, LeGrandeur J, Caulfield T. Handling ethical, legal and social issues in birth cohort studies involving genetic research: responses from studies in six countries. *BMC Med Ethics* 2010; 11: 4.
25. Avard D, Silverstein T, Sillon G, Joly Y. Researchers' perceptions of the ethical implications of pharmacogenomics research with children. *Public Health Genomics* 2009; 12: 191-201.
26. Yuille M, Dixon K, Platt A, et al. The UK DNA banking network: a "fair access" biobank. *Cell Tissue Bank* 2010; 11: 241-51.
27. Joseph JW, Neidich AB, Ober C, Ross LF. Empirical data about women's attitudes toward a biobank focused on pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A* 2008; 146: 305-11.

Correspondencia:

Dr. Héctor A. Baptista-González
Medicina Transfusional y Banco de Sangre
Fundación Clínica Médica Sur
baptista@infosel.net.mx