

3

## Manejo de muestras y datos en la investigación de las enfermedades raras: Biobancos

*María Concepción Martín y Javier Arias*

## CONTENIDO

Resumen .....	41
1. Introducción .....	42
2. Los biobancos del siglo XXI en Europa y en España .....	42
3. Los principales problemas ético-legales .....	44
4. La propiedad de las muestras .....	46
5. El consentimiento informado .....	47
6. La confidencialidad y la privacidad .....	50
7. La cesión/el acceso a los datos y consentimiento .....	51
8. Los beneficios, la información de los resultados .....	53
9. La gobernanza .....	53
10. Conclusión .....	54

## RESUMEN

En la actualidad los biobancos son un pilar fundamental, tanto para la investigación genética y epidemiológica en enfermedades raras, dada su baja frecuencia y heterogeneidad, como para facilitar el desarrollo de medicamentos huérfanos.

Los biobancos generales, y sobre todo los relacionados con las enfermedades raras, proporcionan el acceso a muestras limitadas, sometidas a adecuados estándares de calidad y trazabilidad, y hacen posible la colaboración a través de redes globales para compartir este material biológico, usualmente escaso en lo que respecta a las enfermedades raras.

La recogida, almacenamiento y utilización en investigación de estas muestras plantea preocupaciones sobre la manera de garantizar su correcto uso, de acuerdo con los principios éticos y buenas prácticas, además de asuntos socio-políticos relacionados con la percepción y la aceptación de los biobancos por parte de la sociedad.

Existen tres aspectos que, apoyándose en estos principios, determinan en gran

medida tanto las posibilidades de cesión y el acceso a las muestras por los investigadores, ya sea por los que las obtuvieron como por otros investigadores nacionales o internacionales interesados en ellas, como su posible uso (tipo de investigación a realizar). Estos aspectos son: el tipo de consentimiento otorgado por el participante (amplio o limitado), el régimen de almacenamiento/custodia de las muestras –sea proyecto concreto, colección de muestras o biobanco– y, por último, el proceso de revisión externa y aprobación por el comité de ética de la investigación correspondiente, que evalúa la investigación a realizar, velando por los derechos de los participantes y por los comités de ética y científico del biobanco.

Además, existen otros retos sociales sobre los que se está debatiendo en la comunidad científica, como son la protección de la privacidad-confidencialidad de las muestras y datos, la propiedad de las muestras, la distribución de beneficios derivados de su uso y su gobernanza.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las nuevas posibilidades que ofrece la investigación genómica han promovido la creación de biobancos a gran escala de material biológico humano y datos asociados, tanto a nivel local, como nacional e internacional. En España, la normativa vigente<sup>1,2</sup> establece dos regímenes diferentes de almacenamiento de muestras con fines de investigación: el régimen de colección y el régimen de biobanco, cuyas características se muestran en la tabla 1.

El valor científico de los biobancos se ha tornado progresivamente más evidente, ya que la recopilación a gran escala de muestras y datos, tanto de pacientes como de personas sanas, presenta un potencial considerable para mejorar el conocimiento de la historia natural de las enfermedades, su diagnóstico y su tratamiento, así como para promover el desarrollo de fármacos dirigidos a grupos específicos de pacientes en el contexto de la medicina personalizada<sup>3-6</sup>. Los biobancos de enfermedades raras (ER) se enfrentan a desafíos específicos vinculados al escaso tamaño de las poblaciones y a las variantes entre los subtipos de enfermedad. Esto hace que la cooperación, tanto a nivel nacional como internacional, sea fundamental para compartir estos recursos limitados y reunir colecciones de tamaño suficiente que permitan el análisis de variantes genéticas raras, por ejemplo.

Los conceptos de calidad y orden en la definición de biobanco que hace la Ley de Investigación Biomédica (LIB)<sup>1</sup> implican ineludiblemente una cierta información asociada a las muestras almacenadas, al tiempo que, para dicha norma, lo que define una muestra es la información genética que alberga. Por tanto, asistimos a una evolución

del previo concepto simplista de biobanco, concebido como mero almacén de muestras, hacia un protagonismo tanto de la información asociada a las mismas como la que podría generarse a partir de aquellas. Esto origina, que, en opinión de los autores, sea difícil el separar el concepto actual de biobanco del de registro de datos, en particular de datos genéticos.

La gestión de biobancos y registros plantea temas éticos comunes, y las diferencias entre unos y otros se encuentran básicamente ligadas a los riesgos inherentes a la etapa de obtención de las muestras. Estos registros, que no necesariamente llevan asociada la recolección de muestras, pueden ser una fuente potencial de donantes para los biobancos y facilitar el reclutamiento de pacientes y/o familias afectos para el desarrollo de ensayos clínicos<sup>5-10</sup> y otro tipo de investigaciones.

## 2. LOS BIOBANCOS DEL SIGLO XXI EN EUROPA Y EN ESPAÑA

En los últimos 10-15 años, los avances en tecnologías tales como la de secuenciación del genoma, han conducido a un auge de la epidemiología genética y otras disciplinas dependientes del análisis de un gran número de muestras, propiciando la creación de biobancos tanto poblacionales, como de enfermedades específicas, entre ellos el Eurobiobank, el primer biobanco europeo de ER<sup>11</sup>. En la actualidad hay más de 120 biobancos de ER registrados que pueden ser consultados en la base de datos de Orphanet<sup>12</sup>.

La visión dentro de Europa ha sido vincular en lo posible los biobancos potenciando una infraestructura paneuropea como medio para favorecer la investigación e innovación biomédica en el continente. A través de la

**TABLA 1. Características de las colecciones de muestras y biobancos para fines de investigación biomédica<sup>1,2</sup>.**

	<b>Colección de muestras biológicas</b>	<b>Biobanco</b>
<b>Definición</b>	Colección de muestras biológicas de origen humano destinadas a la investigación biomédica.	Establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una o varias colecciones de muestras biológicas organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, con independencia de que albergue muestras con otras finalidades.
<b>Finalidad</b>	Solo podrán ser utilizadas para la finalidad concreta que conste en el documento de consentimiento, salvo nuevo consentimiento expreso del donante para otra finalidad.	Las muestras podrán utilizarse para cualquier investigación biomédica en los términos que prescribe la Ley 14/2007 siempre que el sujeto fuente o, en su caso, sus representantes legales hayan prestado su consentimiento en estos términos.
<b>Titularidad</b>	Persona física (el investigador que solicitó el proyecto que dio origen a la colección).	Persona física o persona jurídica.
<b>Requerimiento de consentimiento</b>	Sí. No puede ser amplio.	Sí. La incorporación de muestras requiere el consentimiento del donante.
<b>Cesión a terceros</b>	No. El uso se restringe a la persona titular de la colección.	Sí. La cesión es universal para los proyectos que hubieran sido previamente aprobados por el CEI correspondiente y que reúnan criterios de validez científica. Debe contar con la aprobación de los comités de ética y científico del biobanco y respetar los límites que hubiera establecido el donante en el documento de CI.
<b>Evaluación ética</b>	Por un CEI.	Por un CEI (el proyecto en el que se utilizarán) y por el comité de ética del biobanco (la cesión a terceros).
<b>Autorización</b>	No es necesaria.	Por la Comunidad Autónoma donde se asiente, o la Administración General del Estado para los Biobancos Nacionales.
<b>Registro</b>	Deben inscribirse en el Registro Nacional de Biobancos.	Deben inscribirse en el Registro Nacional de Biobancos.
<i>CEI: Comité de Ética de la Investigación; CI: Consentimiento informado.</i>		

Infraestructura de Recursos Biomoleculares y de Biobancos para Investigación<sup>13</sup> se ha desarrollado una red de biobancos que, junto al Consorcio Internacional de Investigación de Enfermedades Raras (*International Rare Diseases Research Consortium* –IRDiRC–) y RD-Connect<sup>14</sup>, proporcionan una infraestructura que vincula registros con datos genómicos, bancos de datos genéticos y herramientas bioinformáticas para la investigación en ER. Financiado por el 7º Programa Marco se está desarrollando el *Bio-bankCloud*<sup>15</sup> una plataforma que permitirá a los centros de investigación y a los biobancos disponer de un *software* de código abierto para la digitalización de la información genómica, así como su archivo y análisis.

En España, entre las estructuras que se han generado en estos últimos años y que contribuyen de manera destacada a favorecer la investigación en ER, cabe señalar el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), que integra un número importante de los investigadores de las redes de ER, y la Red Estatal de Biobancos (RetBioh), en la que se incluyen los Biobancos de ER (el biobanco del CIBERER, CIBERER BIOBANK y el del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Bio-NER). El CIBERER BIOBANK centraliza la captación, almacenamiento y cesión de muestras de alto valor biológico para la investigación en ER en España. Otras plataformas relevantes son la Red de Terapia Celular (Red Tercel), dirigida al desarrollo de terapias de patologías raras, y el Banco Nacional de Líneas Celulares.

La recogida, utilización y almacenamiento con fines de investigación de muestras biológicas humanas, debido principal-

mente a los datos de carácter personal asociados, plantea preocupaciones éticas sobre la manera de garantizar el uso correcto tanto de las muestras como de la información<sup>4</sup>, además de otras cuestiones socio-políticas relacionadas con la percepción y la aceptación de los biobancos por parte de la sociedad<sup>13,17</sup>, que han recibido considerable atención en la literatura de los últimos años<sup>18</sup>. En el caso de los biobancos, esta atención se ha producido principalmente porque la investigación relacionada con muestras almacenadas desafía el marco tradicional de garantías de la investigación biomédica y sus requisitos legales<sup>19</sup>.

A continuación analizaremos los principales problemas suscitados en el área de biobancos y los retos a los que se enfrentan (Tabla 2)<sup>17,20,21</sup>.

### 3. LOS PRINCIPALES PROBLEMAS ÉTICO-LEGALES

Los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, que se aplican en términos prácticos a través de normas morales como la valoración de la relación beneficio-riesgo, el consentimiento informado (CI), la no discriminación o la protección de la confidencialidad, aparecen con frecuencia en la literatura sobre la ética de los biobancos<sup>4-6,13,20-26</sup> (Tabla 3). Los biobancos a gran escala han tenido que adaptarse inicialmente a los marcos éticos que se desarrollaron para el uso de muestras en investigación; sin embargo, la puesta en práctica de los requisitos exigibles, por ejemplo para la solicitud del CI, se enfrenta a dificultades importantes en estos casos, concretamente respecto al uso secundario de las muestras y la información a dar al participante en el proceso de consentimiento. Así, mientras

TABLA 2. Desafíos éticos del uso de los biobancos<sup>17,20,21</sup>.

	Consenso	Controversias
Propiedad de las muestras. Aspectos comerciales	La necesidad de elaborar políticas de distribución de beneficios y para tener en cuenta los posibles usos comerciales.	El estatus del material genético: propiedad, participantes, beneficios financieros. Financiación a empresas: proyectos públicos frente a los proyectos privados o semi-privados.
Consentimiento*	Adaptado al caso particular de los biobancos. Posibilidad de retirar su consentimiento.	La información a proporcionar al sujeto, la amplitud/duración, uso secundario de muestras y datos.
Privacidad/ confidencialidad	Relación entre el grado de protección de los datos (anónimo, codificado) y la necesidad de re-contactar con los participantes. Acceso a datos y muestras por parte de terceros.	Determinar el nivel adecuado de identificación de las muestras. ¿Quién puede acceder a los datos y bajo qué condiciones?
Riesgo de discriminación. Riesgo de estigmatización grupal en algunos biobancos poblacionales.	Considerar riesgos de discriminación, al reclutamiento y al interpretar los resultados.	La información a los participantes sobre el riesgo de discriminación y su efecto sobre la tasa de participación.
Acceso a terceros/ compartir los recursos.	Promover la disponibilidad de los resultados científicos a la audiencia más amplia. Facilitar el acceso a muestras y datos para fines de investigación.	Duración del acceso restringido a determinados equipos de investigación. Las condiciones de acceso de los recursos nacionales para los usuarios internacionales.
Diseminación de los resultados/ información a los participantes**	Requisitos de información antes de incorporar muestras en biobanco poblacionales de gran escala. El derecho a saber y no saber: interés clínico, asesoramiento genético e interpretación de los resultados.	Resultados individuales <i>versus</i> generales. Información activa <i>versus</i> “a demanda.”*

.../...

que la regla general<sup>1,2,27,28</sup> exige la solicitud de un CI específico y facilitar información previa de los riesgos y beneficios en el marco

de la investigación, con los biobancos esto no es posible, pues el responsable del biobanco no los puede conocer *a priori*.

TABLA 2. (Continuación) Desafíos éticos del uso de los biobancos<sup>17,20,21</sup>.

	Consenso	Controversias
<b>Gobernanza y supervisión</b>	Supervisión científica y ética independiente y con eficaz control y sanción desde su creación y de modo permanente durante la duración del proyecto.	Tipo de supervisión ética para los proyectos internacionales. Gobernabilidad.
<b>Implicación de la sociedad</b>	Promover y reforzar el diálogo entre los profesionales y la población La población como participante activo en: – la elaboración del marco ético y legal de gobernanza de los biobancos, – el establecimiento de cada proyecto de biobanco poblacional. La participación de las asociaciones de pacientes.	Información, compromiso, consentimiento. Modalidades de participación.

*\*Véase también capítulo 9. \*\*Véase también capítulo 4.*

#### 4. LA PROPIEDAD DE LAS MUESTRAS

El tema de la propiedad de las células y tejidos humanos se ha venido discutiendo intensamente desde el establecimiento de colecciones de muestras biológicas a gran escala, pues desafía el principio ampliamente reconocido de que “el cuerpo humano y sus partes no deben ser, como tales, fuente de lucro”<sup>27</sup>.

La cuestión relativa a la propiedad y el control de material biológico humano varía en diferentes países<sup>22</sup>. El marco normativo español reconoce, por un lado, al donante como “titular” de la muestra en la medida en que los individuos mantienen un cierto grado de control sobre los materiales biológicos y sus datos, principalmente el derecho a retirar o a solicitar la destrucción de la

muestras y los datos asociados. Por otro lado, reconoce como uno de los principios rectores de la investigación biomédica el carácter gratuito de la donación y la cesión de las muestras, por lo que no se reconoce derecho alguno a beneficio respecto a los posibles usos comerciales. Las muestras almacenadas en el biobanco serán cedidas a título gratuito y el papel de un biobanco será actuar como un custodio o depositario administrador de las muestras que garantice su uso adecuado, respetando la voluntad del donante<sup>29</sup>. Este es un aspecto especialmente relevante para los biobancos a gran escala, que han de informar mediante políticas de difusión entre la población general acerca de estos asuntos para establecer un marco de confianza y transparencia que contribuya a favorecer la donación de muestras a los biobancos.<sup>30</sup>



TABLA 3. Principios éticos y normas derivadas en investigación<sup>26</sup>.

Principio de autonomía	Principio de no maleficencia
Respeto a la autodeterminación y protección de aquellos que la tienen disminuida.	Evitar y prevenir el daño, minimizarlo.
<b>Normas del principio de autonomía</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Proceso de consentimiento informado</li> <li>– Decisiones de sustitución (menores, sin capacidad de consentir)</li> <li>– Protección de la privacidad y confidencialidad</li> <li>– Preferencias de los donantes</li> <li>– Derecho de retracto</li> <li>– Derecho a saber/no saber.</li> </ul>	<b>Normas del principio de no maleficencia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Corrección técnica del proyecto</li> <li>– Competencia del equipo investigador</li> <li>– Relación beneficio-riesgo (al menos, no desfavorable)</li> <li>– No discriminación (individuos/comunidades).</li> </ul>
Principio de beneficencia	Principio de justicia
Priorizar el bienestar/maximizar beneficios	Distribución equitativa de beneficios y cargas.
<b>Normas del principio de beneficencia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Compromiso social (solidaridad)</li> </ul>	<b>Normas del principio de justicia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Utilidad social de la investigación</li> <li>– Selección equitativa de la muestra</li> <li>– Protección especial de grupos vulnerables</li> <li>– Conflictos de intereses</li> <li>– Previsión de compensación por daño.</li> </ul>

## 5. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

La doctrina del CI requiere que los donantes lo ofrezcan de modo explícito y específico, una vez haya sido informado. Sin embargo, el cumplimiento de estos requisitos en el contexto de los biobancos presenta problemas que pueden cuestionar la legitimidad del consentimiento. En la medida en que no pueden estar plenamente informados de todos los futuros proyectos que podrían llevarse a cabo con sus muestras, los donantes no podrían consentir autónomamente. Igualmente, cuando se aplica la doctrina del CI en el contexto de los biobancos, se está pidiendo al posible donante consentir en investigaciones que pueden afectar a los

intereses y derechos de terceros (piénsese en las posibilidades de análisis genéticos), que no pueden ser ignorados. En el capítulo 9 de este libro se tratan ampliamente los aspectos relacionados con el CI en investigación. En la tabla 4 se detallan los aspectos concretos que deben abordarse en el proceso de obtención del consentimiento para el almacenamiento de muestras con fines de investigación.

Debido a las dificultades para solicitar el consentimiento específico en cada uno de los proyectos en los que vayan a utilizarse las muestras, hay un cierto consenso internacional para adoptar lo que se ha llamado un consentimiento amplio (*broad consent*)<sup>5,17,20,29,31</sup>. En este marco se pueden

**TABLA 4. Información mínima que debe contener el documento de consentimiento informado para la obtención, almacenamiento o conservación y utilización de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica<sup>2</sup>.**

- a) Descripción del proyecto de investigación en el que se vaya a utilizar la muestra o de las investigaciones o líneas de investigación para las cuales consiente.
- b) Identidad de la persona responsable de la investigación, en su caso.
- c) Información sobre las opciones de almacenamiento para su uso futuro en investigación: régimen de biobanco o de colección.
- d) Indicación de que el biobanco y la persona responsable de la colección o proyecto de investigación tendrán a disposición del donante toda la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilice la muestra.
- e) Beneficios esperados del proyecto de investigación o del biobanco.
- f) Posibles inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra, incluida la posibilidad de re-contactar.
- g) Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación.
- h) Indicación de que la muestra o parte de ella y los datos clínicos asociados o que se asocien en el futuro a la misma serán custodiados y en su caso cedidos a terceros con fines de investigación biomédica en los términos previstos en la Ley.
- i) Posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud o la de sus familiares, derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una decisión en relación con su comunicación.
- j) Mecanismos para garantizar la confidencialidad de la información obtenida.
- k) Derecho de revocación del consentimiento, total o parcial, a ejercer en cualquier momento, y sus efectos.
- l) Posibilidad de incluir alguna restricción sobre el uso de sus muestras.
- m) Renuncia a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados de las investigaciones que se lleven a cabo con la muestra.
- n) En el caso de almacenamiento de muestras de menores de edad, garantía de acceso a la información sobre la muestra por el sujeto fuente cuando este alcance la mayoría de edad.
- o) Que, de producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras, todo ello sin perjuicio de la información que deba recibir por escrito el sujeto fuente antes de otorgar su consentimiento para la obtención y utilización de la muestra.
- p) Las opciones escogidas por el donante deberán figurar en el documento de consentimiento.

utilizar sin consentimiento específico las muestras y datos almacenados en biobancos autorizados, bajo el seguimiento y la supervisión de un comité de ética que velará por el cumplimiento de los requisitos ético-legales.

Este es el modelo adoptado en España, que exige que cada biobanco cuente con dos comités externos, uno ético y otro científico<sup>2</sup>. El problema de la amplitud del consentimiento queda resuelto mediante el régimen particular que define para los biobancos, que permite gran flexibilidad en la utilización de las muestras, sin que pueda considerarse en absoluto un consentimiento “en blanco”<sup>2</sup>. Las garantías que ofrece un biobanco autorizado con este régimen de utilización y/o almacenamiento de muestras (existencia del consentimiento del donante para el almacenamiento, garantía de respeto a las posibles restricciones manifestadas por el donante, supervisión ética y científica del uso para el que se solicitan las muestras, seguridad de las muestras y los datos, mayor eficiencia en el uso de recursos, etc.) satisfacen los requisitos éticos más exigentes y proporcionan seguridad jurídica al investigador.

Las posibilidades de uso de muestras identificables, previamente almacenadas, con fines de investigación biomédica sin el consentimiento del sujeto fuente ha supuesto un amplio debate en la implantación de los requisitos establecidos en la normativa<sup>1,2</sup>. Este aspecto es particularmente importante para colecciones históricas de ER donde la posibilidad de acceso a conjuntos de muestras y datos es mucho más compleja. La LIB<sup>1</sup> establece, sin embargo, un régimen de excepción, previa valoración de ausencia de riesgos para el donante y potencial beneficio para la sociedad. Así, se permite el uso de

estas muestras, cuando la obtención del CI represente un esfuerzo no razonable (entendiendo por tal el empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionados), o no sea posible porque el donante hubiera fallecido o fuera ilocalizable y, en todo caso, supeditado al dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación (CEI) que autorizó el estudio<sup>1</sup>.

Otros aspectos de importancia, especialmente relevantes en relación con el almacenamiento de muestras en biobancos y que se han de contemplar en el proceso de consentimiento, son las cuestiones de la cesión a terceros, incluida la posibilidad de cesión y transferencia internacionales, la posibilidad de re-contactar con los donantes en el futuro y el derecho de retracto.

Uno de los requisitos básicos en ética de la investigación es el respeto al derecho de retracto, es decir, la posibilidad de que el participante discontinúe su participación en la investigación en cualquier momento. Tanto los documentos internacionales<sup>21,23,28</sup> de referencia como la mayoría de legislaciones<sup>1,27,32</sup> prohíben que el retracto pueda traducirse en cualquier tipo de consecuencia negativa para el donante, particularmente en lo que respecta a su tratamiento médico. Sin embargo, hay quien entiende<sup>33</sup> que la retirada de muestras o datos podría dañar el valor científico del biobanco. Las políticas que se están llevando a cabo con el fin de balancear los intereses de los participantes y los de la comunidad científica y los biobancos van desde la propuesta de finalización de la participación, pero conservando las muestras y datos anonimizados, es decir, irreversiblemente disociados, a la destrucción de las muestras y, por tanto, el cese del uso de la

información de los participantes en estudios futuros, o bien, combinaciones de ambas. Por ejemplo, el Biobanco del Reino Unido<sup>23</sup> ofrece tres opciones para el ejercicio del derecho de retracto en el documento de CI:

- a) No más contactos: se mantienen los datos y las muestras, pero se interrumpe el contacto con el participante.
- b) No más acceso: se mantienen los datos y las muestras, pero se interrumpe el contacto con el participante, los datos no se actualizan y la conexión con los registros clínicos se eliminan.
- c) No más uso: los datos se destruyen, excepto aquellos que son de dominio público o los que se anonimicen.

En cualquier caso, el donante ha de conocer las posibles limitaciones en caso de retracto en el momento de otorgar el CI.

Un aspecto importante a considerar es el caso de sujetos incapaces de consentir, ya sea por su situación clínica o por ser menores de edad. Estas poblaciones presentan retos éticos importantes, pero no pueden despreciarse los posibles beneficios resultantes de la investigación en patologías que les sean propias, e imposibles de llevar a cabo con otro tipo de muestras. Esto es especialmente importante en la investigación de ER. En cualquier caso, es imprescindible respetar los mecanismos de consentimiento delegado previstos por la LIB<sup>1</sup> para este tipo de circunstancias, así como el requisito ético básico de recabar el consentimiento apropiado en caso de recuperar de la capacidad de consentir o poner a disposición del menor la información disponible y la capacidad de retirar el CI al alcanzar la mayoría de edad.

Las dificultades que el cumplimiento de los requisitos de obtención de CI específico

(autonomía, confidencialidad, privacidad) y las necesidades que se generan en la gestión de los biobancos están planteando en la comunidad internacional nuevos modelos de gestión en los que los valores de solidaridad, utilidad social y gobernanza basada en la información ciudadana y su participación en la toma de decisiones, configuren un nuevo marco de actuación<sup>31</sup>.

## 6. LA CONFIDENCIALIDAD Y LA PRIVACIDAD

La trayectoria de los biobancos a gran escala ha puesto de manifiesto el hecho de que la garantía de absoluta privacidad y confidencialidad no es algo que los investigadores puedan asegurar. La anonimización, si bien no ofrece garantía absoluta, ya que se ha demostrado la posibilidad de reidentificación de algunos sujetos a partir de datos genéticos y otros de dominio público presentes en internet<sup>19</sup>, sigue siendo la mejor garantía para preservar la intimidad y confidencialidad del donante. Sin embargo, el potencial de un biobanco radica en gran parte en la posibilidad de vincular muestras biológicas a los datos clínicos y personales, por lo que la anonimización no es la opción preferida, de manera que la protección de la información es uno de los temas más sensibles en la gestión de las muestras biológicas de los biobancos.

No hay que confundir la anonimización con otros procedimientos más utilizados como la codificación (a veces doble) o la llamada pseudoanonimización (cesión de manera anónima para el investigador), pues las muestras (o datos de salud) codificados se siguen considerando identificables, si no fácilmente, al menos por métodos no irrazo-

nables. Tanto investigadores como potenciales donantes deben tener claras estas diferencias, dado que las implicaciones éticas y legales difieren en cada caso. La comprensión de la noción de dato o muestras identificables es esencial para que cada persona sea capaz de evaluar las posibles consecuencias, individuales o para terceros, de la donación. Se trata además de un elemento clave en la búsqueda de la transparencia y la confianza necesarias para la supervivencia de los biobancos. El personal sanitario y los investigadores juegan un papel fundamental en el esclarecimiento de esta y otras cuestiones durante el proceso de comunicación con los donantes.

A nivel normativo, la LIB<sup>1</sup> ofrece distintas opciones para proteger la privacidad de los donantes y provee definiciones de importancia práctica. Así, define “dato anónimo o irreversiblemente dissociado”, como dato que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al donante, o porque averiguar dicha asociación exige un esfuerzo no razonable; y “dato codificado o reversiblemente dissociado” como dato no asociado a una persona identificada o identificable por haberse sustituido o desligado la información que identifica a esa persona utilizando un código que permita la operación inversa. En todo aquello no previsto específicamente por la LIB, la protección de las muestras y los datos en el contexto de la investigación está sujeta a la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>34</sup>. Los datos personales de salud son considerados datos sensibles, lo que implica que su procesamiento requiere el CI de su titular, o un permiso legal, y que se han de aplicar las medidas establecidas por la Ley

de Protección de Datos para garantizar la confidencialidad. Como alternativas al cumplimiento estricto de dichas exigencias están el procedimiento establecido por la LIB para los biobancos<sup>29</sup>, o bien la utilización de datos anónimos.

Si bien la anonimización proporciona la mayor garantía de privacidad, los donantes deberán ser advertidos de la imposibilidad de garantizar absolutamente el anonimato debido a la naturaleza de la investigación y/o posibles avances tecnológicos.

Además de los señalados, hay otros aspectos relacionados con la obligación de mantener la confidencialidad, y especialmente sensibles en la investigación con muestras de donantes con ER, referidos a la información de los resultados, que se tratan en el capítulo 4 de este libro.

## 7. LA CESIÓN/EL ACCESO A LOS DATOS Y CONSENTIMIENTO

El requerimiento de grandes conjuntos de muestras y datos, bien caracterizados, tanto para investigación como para su uso como controles, y la necesidad de optimizar su uso, han puesto en evidencia el valor de la cooperación entre investigadores y biobancos nacionales e internacionales. Aunque, en términos generales, el intercambio de datos y muestras puede ser beneficioso para la investigación relacionada con la salud, resulta de especial importancia para la investigación en ER debido a la escasez de participantes, muestras, datos, recursos e investigadores.

Tal como se ha comentado, siempre que sea posible, y con el fin de maximizar el valor de las muestras, se debería evitar la anonimización, pues no permitiría incorporar nuevos datos de acuerdo con el progreso

de la ciencia o re-contactar a los donantes para, por ejemplo, obtener datos adicionales o comunicarles resultados relevantes para su salud. Esta posición también refleja las opiniones de las asociaciones de pacientes con ER<sup>25,35-37</sup>.

La riqueza de un biobanco está en las posibilidades de cesión de muestras de calidad y datos asociados actualizados. Por ello, la necesidad de re-contactar con los donantes en un tema clave en la investigación con biobancos, aspecto que ha de contemplarse en el proceso de obtención del CI. El respeto a la autonomía del donante obliga a los investigadores o a los responsables de biobancos a solicitar el consentimiento a los donantes para compartir los datos y muestras, así como para futuras actualizaciones de los datos clínicos del donante.

En relación con la posibilidad de cesión a terceros de las muestras almacenadas<sup>2</sup> en el régimen de colección su uso se restringe al investigador que solicitó el proyecto de investigación que dio origen a la colección; la opción de cesión a terceros requiere un nuevo consentimiento del donante para el nuevo proyecto específico. En el régimen de biobanco, la cesión a terceros es universal para aquellos proyectos que reúnan criterios de validez científica, que cuenten con el informe favorable de un CEI y de los comités externos del biobanco y respeten los límites que hubiera establecido el donante en el documento de CI (Tabla 1).

El marco legal de cesión a terceros fuera de las fronteras puede diferir entre países. Sin embargo, esto no ha de constituir un obstáculo si se ha contemplado en el proceso de CI, se cuenta con la preceptiva autorización de la Subdirección General

de Sanidad Exterior de la Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior<sup>38</sup> y se aseguran las garantías para el donante mediante la firma de un documento legalmente vinculante que cubra el destino y las condiciones de uso de las muestras y/o los datos que se transfieren (*Material Transfer Agreement*). En lo que respecta a la incorporación de muestras procedentes de otros países, los requisitos observados en la obtención y gestión del CI deben ofrecer como mínimo las garantías previstas en la normativa española<sup>2</sup>.

La incertidumbre sobre los riesgos sociales derivados del registro de información genética ha motivado que se preste especial atención a la cesión de datos genómicos. Así, y debido a las posibilidades de reidentificación de los donantes, los Institutos Nacionales de la Salud norteamericanos han modificado sus políticas de cesión de datos genómicos, exigiendo el CI explícito para la investigación a la que se van a ceder estos datos<sup>39</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, una prerrogativa básica para los participantes de la investigación es la posibilidad de discontinuar su participación en cualquier momento. Sin embargo, en el caso de la cesión de datos a nivel internacional esto se hace realmente difícil, si no imposible en la práctica, cuando los datos y las muestras se comparten con un número importante de investigadores. Es más, los mecanismos que se utilizan para garantizar la privacidad podrían hacer muy difícil a los donantes ejercer el derecho de retracto y el derecho al olvido, y ello debe quedar plasmado de modo claro en el documento de información previa al consentimiento.

## 8. LOS BENEFICIOS, LA INFORMACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los temas que se suscitan en relación con la devolución de los resultados relevantes para la salud de los participantes como una forma de compartir beneficios se deben al hecho de que el material biológico humano no solo es valioso desde el punto de vista terapéutico o de las posibilidades de terapia personalizada, sino también porque constituyen una fuente de beneficio económico. Esto plantea la cuestión de si es justificable que los participantes de la investigación donen su material biológico de forma gratuita, así como de posibles mecanismos alternativos de compensación.

Otro aspecto que está estrechamente relacionado es el debate acerca de si los investigadores tienen la obligación de comunicar todos los hallazgos que pudieran ser relevantes para la salud a los donantes. Este tema se trata en profundidad en el capítulo 4.

Este asunto, sin duda, es relevante para los biobancos en tanto que cada vez más las muestras se comparten con investigadores de otros países. En la normativa española<sup>1</sup> se incluye el derecho a ser informado de los resultados y se establece que la comunicación ha de realizarse en el contexto de consejo genético cuando se trate de este tipo de datos. El responsable del biobanco y los CEI deberán garantizar este derecho al donante cuando las muestras y los datos participen en todo tipo de proyecto, incluidos los multinacionales, informando previamente en el proceso de obtención del consentimiento.

## 9. LA GOBERNANZA

El sistema actual de gobernanza de los biobancos se mantiene como un mosaico

heterogéneo que opera a través de directrices, en su mayoría locales, códigos de buenas prácticas y recomendaciones éticas<sup>17</sup> y no está diseñado para trabajar en redes y facilitar el flujo de muestras y datos a nivel global.

Cualquier sistema de gobernanza deberá cubrir aspectos esenciales, la mayoría ya citados a lo largo de este capítulo, que incluyen, entre otros:

1. Medidas para garantizar la trazabilidad y la confidencialidad de las muestras/datos.
2. Medidas para asegurar la calidad científica de las colecciones.
3. Política de comunicación o retorno de resultados a los donantes.
4. Mecanismos de transparencia e información a la sociedad.
5. Procedimientos de transferencia de colecciones y cesión de muestras, incluyendo cesiones internacionales.
6. Mecanismos de supervisión por parte de autoridades o comités independientes.
7. Previsiones ante un eventual cierre del biobanco.

Para hacer factible el trabajo en red falta un marco legal común, desarrollar mecanismos de reconocimiento mutuo de las decisiones de los CEI en los proyectos multicéntricos, establecer organismos asesores que aseguren los intereses de los participantes y la adecuada utilización de los recursos, así como trabajar en la incorporación de la opinión de los donantes. Modelos como los del Banco de ADN y Células Genethon en Francia o el Biobanco de la Clínica Mayo en EEUU, la incorporación de las tecnologías de la información, el uso de la web 2.0 para implicar a los participantes, el concepto de e-gobernanza son algunas de las propuestas más innovadoras debatidas en esta última década<sup>17,40</sup>.



## 10. CONCLUSIÓN

El desarrollo de la investigación genómica y de las tecnologías de la información ha propiciado la creación de biobancos de muestras biológicas y datos a gran escala. En el campo de las ER las muestras disponibles son muy limitadas, lo que ha motivado la creación de biobancos y registros que permitan la investigación en redes, esencial para la identificación de los genes causantes, el estudio de los mecanismos patológicos y el desarrollo de tratamientos.

Los biobancos han tenido que adaptarse al marco ético que se desarrolló para el uso de muestras en investigación, un marco cuyo principal propósito es proteger los intereses de los participantes y asegurar que la investigación se desarrolla de acuerdo con los principios éticos, realizar la evaluación individualizada por parte de un comité de ética, obtener el consentimiento específico y ello, dentro del esquema “un investigador”, “un proyecto”, “una jurisdicción”. Sin embargo, la naturaleza y finalidad de los biobancos hace que la puesta en práctica de los requisitos exigibles se enfrente a dificultades importantes. La evolución de la investigación hacia estructuras basadas en redes, los enfoques tipo *big data*, la creciente reivindicación social, sobre todo por parte de colectivos de pacientes, para tomar parte en los procesos de toma de decisiones en la investigación, plantean nuevos retos al futuro de los biobancos. La búsqueda de posibles soluciones ha de implicar a estructuras paneuropeas e internacionales, así como dar respuesta a las inquietudes de la sociedad.

El CI amplio se ha convertido en una solución práctica para los biobancos, pero sigue siendo polémico dentro de la literatura

bioética, y la regulación actual no facilita el intercambio de muestras de manera eficiente. El reto está en desarrollar modelos de gobernanza viables que, agilizando la investigación, permitan a los individuos controlar el uso de sus datos, a la vez que faciliten la confianza y reconocimiento mutuo entre instituciones y estructuras de diferentes países.

La ordenación de esta complicada relación entre biobancos, sociedad, culturas, economía y política centra el debate en torno a los biobancos, y requerirá la participación de todas las partes implicadas para conseguir la sostenibilidad del sistema y su objetivo principal: contribuir a la mejora del conocimiento de las enfermedades que se traduzca en mejoras de la salud y la calidad de vida de los ciudadanos. Las ER no pueden ser, ni serán, ajenas a esto, sobre todo si nos referimos a las enfermedades ultra-raras.

## REFERENCIAS

1. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación biomédica. BOE nº 159, de 4 de julio de 2007. p. 28826-48. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/Ley\\_Investigacion\\_Biomedica.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/Ley_Investigacion_Biomedica.pdf) [Consultado el 10 de noviembre de 2015].
2. Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. BOE nº 290 de 2/12/2011. p. 128434-45.
3. Asslaber M, Zatloukal K. Biobanks: transnational, European and global networks. *Brief Funct Genomic Proteomic*. 2007; 6: 193-201.
4. Rubinstein YR, Groft SC, Chandros SH, Kaneshiro J, Karp B, Lockhart NC, et al. Informed consent process for patient par-



- participation in rare disease registries linked to biorepositories. *Contemp Clin Trials*. 2012; 33: 5-11.
5. Duchange N, Darquy S, d'Audiffret D, Callies I, Lapointe AS, Loeve B, et al. Ethical management in the constitution of a European database for leukodystrophies rare diseases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18: 597-603.
  6. Cambon-Thomsen A. The social and ethical issues of post-genomic human biobanks. *Nat Rev Genet*. 2004; 5: 866-73.
  7. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, Guzman D, Veit D, Kindle G, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol*. 2007; 147: 306-12.
  8. Holland A, Whittington J, Cohen O, Curfs L, Delahaye F, Dudley O, et al. The European Prader-Willi Syndrome Clinical Research Database: an aid in the investigation of a rare genetically determined neurodevelopmental disorder. *J Intellect Disabil Res*. 2009; 53: 538-47.
  9. Bergin P, Sadleir L, Legros B, Mogal Z, Tripathi M, Dang N, et al. An international pilot study of an internet-based platform to facilitate clinical research in epilepsy: the Epi-Net project. *Epilepsia*. 2012; 53: 1829-35.
  10. Rubinstein YR, Groft SC, Bartek R, Brown K, Christensen RA, Collier E, et al. Creating a global rare disease patient registry linked to a rare diseases biorepository database: Rare Disease-HUB (RD-HUB). *Contemp Clin Trials*. 2010; 31: 394-404.
  11. Otlowski M, Nicol D, Stranger M. Biobanks Information Paper. 2010 Disponible en: [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/file/your\\_health/egenetics/practioners/biobanks\\_information\\_paper.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/your_health/egenetics/practioners/biobanks_information_paper.pdf) [Consultado el 24 de septiembre de 2015].
  12. Graham CE, Molster C, Baynam GS, Busby K, Hansson M, Kole A, et al. Current trends in biobanking for rare diseases: a review. *Journal of Biorepository Science for Applied Medicine*. 2014; 2: 49-61.
  13. Gottweis H, Zatloukal K. Biobank governance: trends and perspectives. *Pathobiology*. 2007; 74: 206-11.
  14. Thompson R, Johnston L, Taruscio D, Monaco L, Bérout C, Gut IG, et al. RD-Connect: an integrated platform connecting databases, registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research. *J Gen Intern Med*. 2014; 29(Suppl 3): 780-7.
  15. BiobankCloud. Disponible en: <http://www.biobankcloud.com/> [Consultado el 24 de septiembre de 2015].
  16. CIBERER BIOBANK. Disponible en: [http://www.ciberer-Biobank.es/index.php?option=com\\_content&view=frontpage&Itemid=1&lang=es](http://www.ciberer-Biobank.es/index.php?option=com_content&view=frontpage&Itemid=1&lang=es) [Consultado el 24 de septiembre de 2015].
  17. Gottweis H, Kaye J, Bignami F, Rial-Sebbag E, Lattanzi R, Macek M. Biobanks for Europe: A challenge for governance: A Report of the Expert Group on Dealing with Ethical and Regulatory Challenges of International Biobank Research. Brussels, European Commission, 2012. Disponible en: [http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/10\\_Biobanks/biobanks\\_for\\_Europe.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/Activities/10_Biobanks/biobanks_for_Europe.pdf) [Consultado el 24 de septiembre de 2015].
  18. Hawkins AK, O'Doherty KC. "Who owns your poop?": insight regarding the intersection of human microbiome research and the ELSI aspects of biobanking and related studies. *BMC Med Genomics*. 2011; 4: 72.
  19. Lunshof JE, Chadwick R, Vorhaus DB, Church GM. From genetic privacy to open consent. *Nat Rev Genet*. 2008; 9: 406-11.
  20. Godard B, Schmidtke J, Cassiman JJ, Ayme S: Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issue, ownership, return of benefits. A professional perspective. *Eur J Hum Genet*. 2003; 11(Suppl 2): S88-122.
  21. Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers BM. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. *Eur Respir J*. 2007; 30: 373-82.

22. Caulfield T, Burningham S, Joly J, Master Z, Shabani M, Borry P, et al. A review of the key issues associated with the commercialization of biobanks. *J Law Biosci.* 2014; 1: 94-110.
23. Knoppers BM, Zawati MH, Kirby ES. Sampling populations of humans across the world: ELSI issues. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012; 13: 395-413.
24. Grady C, Eckstein L, Berkman B, Brock D, Cook-Deegan R, Fullerton SM, et al. Broad consent for research with biological samples: Workshop conclusions. *Am J Bioeth.* 2015; 15: 34-42.
25. Ludman EJ, Fullerton SM, Spangler L, Trinidad SB, Fujii MM, Jarvik GP, et al. Glad you asked: participants' opinions of re-consent for dbGap data submission. *J Empir Res Hum Res Ethics.* 2010; 5: 9-16.
26. De Abajo FJ. Ética de la investigación clínica con niños: historia, fundamentación y método. En: M de los Reyes López, M Sánchez Jacob, eds. *Bioética y pediatría. Proyectos de vida plena.* Madrid: Ergon; 2010. p. 559-74.
27. Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. BOE núm. 251, de 20 de octubre de 1999. p. 36825-30.
28. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/> [Consultado el 24 de septiembre de 2015].
29. Arias-Díaz J, Martín-Arribas MC, García del Pozo J, Alonso C. Spanish regulatory approach for biobanking. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21: 708-12.
30. Gaskell G, Gottweis H, Starkbaum J, Gerber MM, Broerse J, Gottweis U, et al. Publics and biobanks: Pan-European diversity and the challenge of responsible innovation. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21: 14-20.
31. Knoppers BM, Chadwick R. Human genetic research: emerging trends in ethics. *Nat Rev Genet.* 2005; 6: 75-9.
32. Consejo de Europa. Protocolo Adicional al Convenio de Oviedo relativo a la Investigación Biomédica, Estrasburgo, 2005 Disponible en: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/195.htm> [Consultado el 24 de septiembre de 2015].
33. Holm S. Withdrawing from research: a rethink in the context of research biobanks. *Health Care Anal.* 2011;19:269-81.
34. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE nº. 298, de 14 de diciembre de 1999. p. 43088-99.
35. Gymrek M, McGuire AL, Golan D, Halperin E, Erlich Y. Identifying personal genomes by surname inference. *Science.* 2013; 339: 321-4.
36. Darquy S, Moutel G, Lapointe AS, D'Audiffret D, Champagnat J, Guerroui S, et al. Patient/family views on data sharing in rare diseases: study in the European Leuko-Treat project. *Eur J Hum Genet.* 2015. doi: 10.1038/ejhg.2015.115 [En prensa].
37. McGuire AL, Hamilton JA, Lunstroth R, McCullough LB, Goldman A. DNA data sharing: research participants' perspectives. *Genet Med.* 2008; 10: 46-53.
38. Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas. BOE nº. 32, de 7/02/2006. p. 4626-36.
39. Paltoo DN, Rodriguez LL, Feolo M, Gillanders E, Ramos EM, Rutter JL, et al. Data use under the NIH GWAS data sharing policy and future directions. *Nat Genet.* 2014; 46: 934-8.
40. Kaye J, Curren L, Anderson N, Edwards K, Fullerton SM, Kanellopoulou N, et al. From patients to partners: participant-centric initiatives in biomedical research. *Nat Rev Genet.* 2012; 13: 371-6.