

Estudios con Bancos de Tejidos

Sergio Litewka M.D. M.P.H

II Curso Internacional Sobre Aspectos Éticos en la Investigación
EsSalud

Lima, Perú, 19 de Octubre de 2017

UNIVERSITY OF MIAMI
MILLER SCHOOL OF MEDICINE
INSTITUTE FOR BIOETHICS

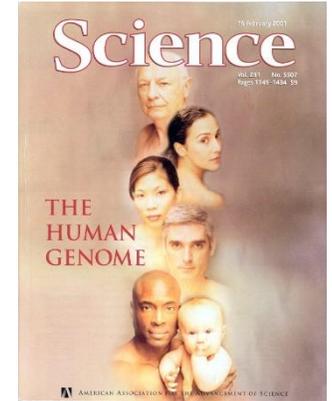


Biobancos, Biorepositorios

- Colecciones de muestras biológicas para ser usados en investigaciones presentes o futuras. Los biobancos recolectan material humano y los biorepositorios pueden guardar material biológico animal, vegetal, bacteriano
 - Los bioespecímenes pueden ser tejidos, saliva, sangre, plasma, DNA. “Librerías del cuerpo humano”
 - Algunas muestras se categorizan de acuerdo a edad, género, grupo sanguíneo, etnia o factores ambientales o de exposición
 - Especímenes son recolectados de ensayos clínicos o de estudios de salud pública
 - Anonimizados
 - Consentimiento
- Cuales son los limites éticos a su uso?

Estudios con Tejidos Humanos

- Mapa del Genoma Humano (2001)
- Balance entre privacidad y necesidad de saber
- En EE UU (45CFR46), la investigación con tejidos humanos requiere consentimiento si los investigadores conocen o pueden acceder a la información que identifique al donante
 - Sujeto Humano: Un individuo (vivo) sobre el cual un investigador haciendo estudios obtiene: (a) datos acerca de intervenciones o interacciones sobre el individuo y (b) información privada identificable



DNA y Repositorios de Tejidos Humanos

- Las colecciones de tejidos incluyen
 - Material genético
 - Muestras longitudinales
 - Colecciones únicas(cerebro, Alzheimer)
 - Especímenes patológicos recolectados como casos clínicos
 - Tejidos de recién nacidos
 - Bancos forenses de DNA
- Las colecciones se obtienen de:
 - Biopsias
 - Sangre y sus componentes
 - Tumores
 - Cordón umbilical y sangre del mismo
 - DNA
- Mas de 500 millones de especímenes aumentando año a año

Uso de Biobancos en el Pasado Reciente

- Cáncer
 - Estudios de lesiones pre- cancerosas que llevaron a la prueba de Papanicolaou
 - Genética de lesiones cancerosas,
- Enfermedades infecciosas
 - Muestras de la Gripe de 1918 que permitieron hacer la secuencia viral
 - SARS
 - HIV
 - Ebola
- Dispositivos médicos
 - Articulaciones
 - Marcapasos

Investigaciones con Biobancos

- Bancos diagnósticos, terapéuticos, ambos (cordón umbilical, tumores)
- Investigaciones sobre aspectos específicos para ciertas condiciones con población viva (estudios genéticos – Islandia-), estudios en mellizos homocigotas
- Investigaciones sobre una patología específica
 - Seguimientos
 - Estudios sobre influencia del ambiente
- Estudios sobre órganos (banco de órganos)
- Biobancos con base en la población y biobancos con base en la patología

Estudios con Tejidos Humanos

- Tejidos no identificables
 - El tejido debe ser preexistente
 - Los códigos de identificación no son conocidos por los investigadores
 - Los bancos de tejidos deben ser garantes de este proceso
- Problema: Todos los tejidos son, eventualmente identificables
 - Consentimiento sábana
 - Consentimiento específico a determinado tipo de investigación
 - Información adecuada a los donantes

Biobancos con Base en Enfermedades

- Biobancos clínicos
 - Bancos de tejidos : Investigación e innovación en biomedicina, dentro del contexto clínico. Se recolectan en el curso de diagnósticos y tratamientos. Sirven para establecer hipótesis, estudiar bio-marcadores, y significancia en análisis “ ex vivo”. Estudios retrospectivos y prospectivos. Se requiere consentimiento (general o específico). Ej. Prevalencia y resultados clínicos en hepatitis B o C, tipos de virus de dengue, eficacia de Tamoxifen en BCRA1 y BCRA 2 terapias de cáncer.
 - Bancos de enfermedades raras (huérfanas): Enfermedades de baja prevalencia. Bancos genéticos. La calidad de los materiales es fundamental, no la cantidad de los mismos. Orphanet, EuroBiobank (<http://www.eurobiobank.org/>)

Razones para Solicitar Consentimiento en Estudios con Tejidos Humanos

- Respeto
- Permite saber a los donantes que sus tejidos serán utilizados en estudios biomédicos y controlar en que tipo de estudios
 - Estudios generales
 - Estudios relacionados con reproducción o sobre poblaciones especiales
- Riesgos y beneficios
- Confianza pública

Grady et al : Broad Consent for Research With Biological Samples: Workshop Conclusions, The American Journal of Bioethics, 15(9): 34–42, 2015

Las Cuestiones Éticas Relacionadas con los Biorepositorios y Bancos de Datos

- Consentimiento
- Privacidad
- Gobernanza
- Normas de acceso a las muestras/ datos
- Uso secundario
- Distribución de beneficios/ Comercialización

Consentimiento para Uso de Muestras Biológicas Humanas

- Consentimiento amplio (sábana)
- Consentimiento por uso específico y re- consentimiento si es necesario
- A partir de 2013 HIPAA no requiere una descripción exhaustiva del estudio para consentimiento en los EE UU, sino autorización para uso futuro en tanto a los donantes se les haya dado información adecuada y hayan hecho una decisión razonada
- NIH (Políticas para Compartir Datos Genómicos 2014) solicita consentimientos amplios para los datos de fenotipo y genómica.

Privacidad versus Necesidad de Identificar

- La identificación del origen del tejido puede ser útil:
- Curva de Altman
 - Se necesitan un mínimo número de mutaciones (SNPs Single nucleotide polymorphism –mutaciones-) para hallar relaciones genéticas de valor
 - Cual es el balance adecuado entre privacidad y conocimiento

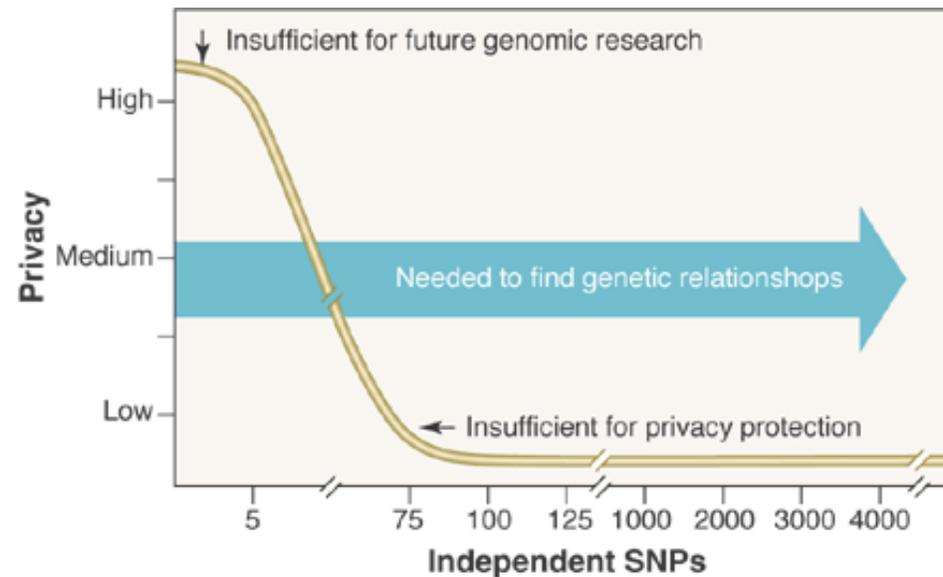
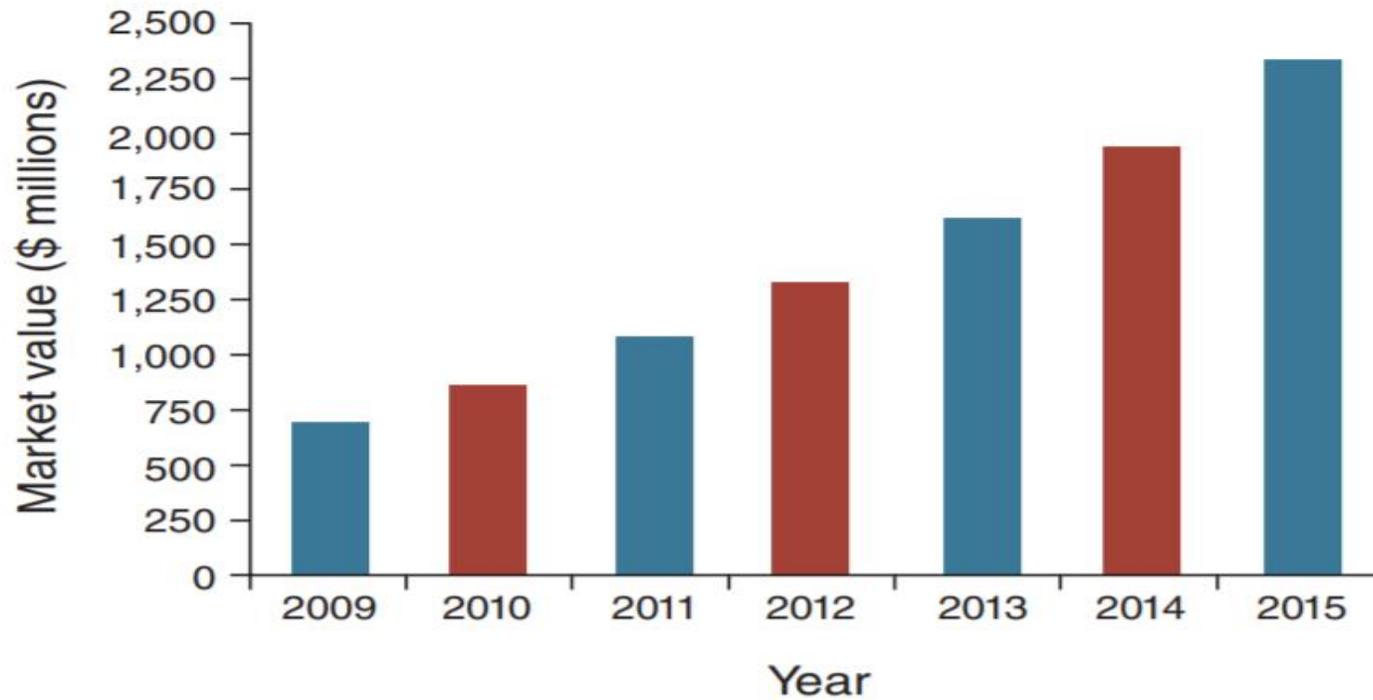


Table 1 Major biobanks

Name	Sponsor	Services and scope
1000 Genomes Project	International	Genome sequencing of a large number of people around the globe to facilitate genome-wide association studies of disease.
Biobank Japan	Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, Japan	Database for the advancement of personalized medicine.
Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure	Pan-Europe, European Commission	International consortium of existing and <i>de novo</i> biobanks and biomolecular resources, to serve as an interface between biological samples and data from patients and health populations to support biological and medical research.
BioVu	Vanderbilt University	Repository of DNA samples and de-identified health information from the Vanderbilt University Medical Center's electronic system.
CARTaGENE	University of Montreal	A repository of socio-demographic, health data and biological samples from 20,000 citizens of the province of Quebec in Canada.
Coriell Cell Repositories	Coriell Institute for Medical Research, United States	Repository of cell lines, DNA, tissue, plasma, serum, urine, cerebrospinal fluid and phenotypic data for use by Coriell scientists and researchers worldwide.
European Collection of Cell Cultures–UK	Health Protection Agency, Salisbury, UK	Cell culture collection for distribution to researchers; includes cell lines for 45 species, 50 tissue types, 300 human leukocyte antigen types, 450 monoclonal antibodies and at least 800 genetic disorders.
Généthon DNA and Cell Bank	Association Française contres les Myopathies, Evry, France	Largest DNA and cell bank in Europe for human and genetic disorders; established to prepare and distribute blood and DNA samples from patients with genetic diseases and their families for translational research.
International HapMap Project	Canada, China, Japan, Nigeria, UK, USA	International collaboration with the ultimate goal of developing a haplotype map of the human genome.
Kaiser Research Program on Genetics, Environment and Health	Kaiser Permanente Division of Research, California	Database of genetic (saliva and blood), behavioral and environmental data linked to electronic medical records to enable research on the genetic and environmental factors of disease.
Million Veterans Program	US Veterans Affairs	Large-scale database of genetic and health information for use in research on the prevention and treatment of diseases facing American veterans and nonveterans.
Swedish National Biobank Program	Swegene and Wallenberg Consortium North, Sweden	National program for the organization, promotion, education and quality assurance of Swedish biobanks.



Scott S, Caufield T, Borgelt E, Illes J. Personal Medicine. The New Banking Crisis. *Nature Biotechnology* (30) 2;2012 143-147

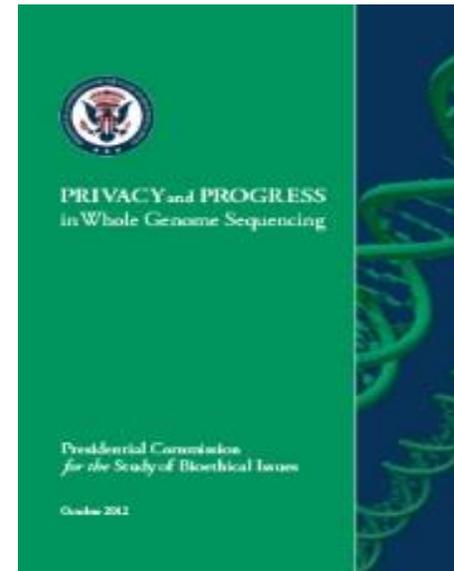
Figure 2 Global market value of the demand for human biospecimens and related services. (Reprinted with permission from ref. 3.)

World Health Organization	(G) Guideline for Obtaining Informed Consent for the Procurement and Use of Human Tissues, Cells and Fluids in Research (2003) (G) Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services (1997)	Specific informed consent Partially restricted consent Broad consent
Council for International Organizations of Medical Sciences	(G) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (2002)	Specific informed consent
United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization	(G) International Declaration on Human Genetic Data (2003)	Partially restricted consent
Human Genome Organization	(G) Statement on DNA Sampling: Access and Control (1998)	Broad consent
Council of Europe	(L) Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Medicine (1997) (L) Treaty Series No. 195, Human Rights and Biomedicine. Protocol on Biomedical Research (2005) (G) Recommendation (2006) 4 on Research on Biological Materials of Human Origin (2006)	Specific informed consent
National Bioethics Advisory Commission	(G) Research Involving Human Biological Materials: Ethical Issues and Policy Guidance (1999)	Multi-layered consent
Australia	(G) National Statement on Ethical Conduct in Human Research (2007)	Specific informed consent Partially restricted consent Broad consent
Estonia	(L) Human Genes Research Act (2001)	Broad consent
France	(G) Ethical Issues Raised by Collections of Biological Materials and Associated Data: 'Biobanks', 'Biolibraries'—National Consultative Bioethics Committee for Health and Life Sciences (2003)	Specific informed consent
Germany	(G) Biobanks for Research—National Ethics Council Opinion (2004)	Broad consent
Italy	(G) Biobanks and Research on Human Biological Material—National Bioethics Committee Opinion (2006)	Partially restricted consent
	(G) Guideline for Clinical Protocols of Genetic Research—Italian Society of Human Genetics (2006)	Specific informed consent
	(G) Guideline for Clinical Protocols of Genetic Research—Italian Society of Human Genetics (2006)	Specific informed consent
Japan	(G) Guideline for Genetic Biobanks—Telethon (2003)	Specific informed consent
	(G) Guideline for the Establishment and Accreditation of Biobanks (2006)	Specific informed consent
Switzerland	(G) Ethical Guidelines for Analytical Research on the Human Genome/Genes (2001)	Broad consent
Spain	(G) Biobanks: Obtainment, Preservation and Utilization of Human Biological Material (2006)	Broad consent Specific informed consent
	(R) Royal Decree 411/1996, by which Activities Regarding the Use of Human Tissues are Regulated (1996)	Informed expressed consent
United Kingdom	(L) Human Tissue Act (2004)	Broad consent
	(G) Human Tissue and Biological Samples for Use in Research—Medical Research Council (2001)	
The Netherlands	(L) Civil code, article 467 (1994)	Informed expressed consent
	(G) Code for Proper Secondary Use of Human Tissue in The Netherlands (2002)	
Iceland	(L) Act on Biobanks No. 110 (2000)	Broad consent
Denmark	(L) Law on Biobanks No. 312 (2003)	Informed expressed consent
Sweden	(L) Law No. 297 (2005)	Specific informed consent
Norway	(L) Act on Biobanks (2003)	Informed expressed consent

^aBroad consent allows the use of biological specimens and related data in immediate research and in future investigations of any kind at any time. Partially restricted consent allows the use of biological specimens and related data in specific immediate research and in future investigations directly or indirectly associated with them. Multi-layered consent requires several options to be explained to the research subject in a detailed form. Specific informed consent allows the use of biological specimens and related data only in immediate research; forbids any future study that is not foreseen at the time of the original consent. (Reprinted with permission from ref. 16.)

Privacidad

- Regulaciones globales acerca del uso de los datos genómicos
- Las instituciones, donantes y personal que trabaja en secuencias genómicas deben responsables del buen uso de la información
- Consentimiento claro para el uso de muestras identificables
 - Comunicación de hallazgos
 - Que tipo de hallazgos
 - A quien se le comunicaran
- Beneficio del uso de las muestras



Comercialización

- Asuntos clave:
 - Propiedad de los datos
 - Conflictos de interés
 - Beneficios compartido



Henrietta Lacks

Durante años, las células *HeLa* han servido como modelo de investigación, ayudando en el estudio del cáncer y otras enfermedades importantes. Sin embargo, sus parientes se enteraron no sólo de que le habían extraído células sino que las habían enviado a laboratorios de todo el mundo en 1973, cuando un científico los contactó para pedirles una muestra de sangre.

Consentimiento en Muestras Biológicas.

Conclusiones

- Proceso de supervisión y seguimiento para usos futuros
 - Información sobre el uso probable
 - Uso comercial o terapéutico o ambos?
 - Como será supervisado su uso
 - Uso de material genético?
 - Cuando fuera posible, contactar a los donantes si hay cambios cruciales
 - Revisión independiente
 - Revisiones adicionales?
 - Determinar cuando sería necesario comunicarse con los donantes
- *Adapted from "Grady et al : Broad Consent for Research With Biological Samples: Workshop Conclusions, The American Journal of Bioethics, 15(9): 34-42, 2015"*