

## El retorno de datos de proyectos de investigación biomédica a los donantes de muestras

Raquel Bermudo<sup>1</sup>, Ángela Martín<sup>1</sup>, Mònica Marín<sup>1</sup>, Laura Gelabert<sup>1</sup>, Míriam Cuatrecasas<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona

El principal objetivo de la investigación biomédica es la mejora del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades. Dado que el traslado de los resultados a la práctica clínica puede llevar muchos años (si acaba sucediendo), la donación de muestras representa un gesto totalmente altruista.

Aunque infrecuente, los proyectos de investigación pueden generar datos clínicamente relevantes que deban ser trasladados a los donantes de forma individualizada. Presentamos un caso reciente de retorno de datos en nuestro biobanco.

### 1. Solicitud de muestras

En 2014 recibimos en el Banco de Tumores del Biobanco del HCB-IDIBAPS (BT) una solicitud de muestras de adenocarcinomas colorrectales (CCR). Los investigadores solicitaron muestras de tejido fijado en formol e incluido en parafina, proveniente de cirugías realizadas entre 2001 y 2009. El objetivo era usar esas muestras para determinar 4 marcadores inmunohistoquímicos que actualmente se usan para determinar la inestabilidad de microsátelites (MSI) y descartar el síndrome de Lynch: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Esta prueba diagnóstica no se usaba en el momento de recogida de las muestras, por lo que su realización suponía la generación de datos clínicamente relevantes.

### 2. Evaluación de la solicitud

Las solicitudes recibidas por el Banco de Tumores son evaluadas por:

- Comité Científico Externo (CCE)
- Comité de Ética (CEIC)
- Comité de Anatomía Patológica (Comité AP): sus funciones son determinar la viabilidad de la cesión, garantizando que no interfiriera en futuros usos asistenciales de las muestras, y valorar si el proyecto es sensible o no sensible, siendo un proyecto sensible aquel que va a usar las muestras para secuenciación masiva o aquel que podría generar datos clínicamente relevantes para los donantes o para sus familiares.

El dictamen del Comité de AP aprobó la cesión de muestras, pero indicó que se trataba de un **proyecto SENSIBLE**, ya que la determinación del estado MSI puede identificar casos con **Síndrome de Lynch, síndrome hereditario autosómico dominante con alto riesgo de desarrollar CCR y otros tipos de carcinomas, que representa el 2-7% de los CCR.**

### 3. Gestión de la solicitud

Según la metodología interna de trabajo consensuada entre el BT y el CEIC, al tratarse de un PROYECTO SENSIBLE, se tuvo que **obtener el consentimiento informado de todos los donantes vivos, independientemente del año en que se recogieron las muestras**, a pesar de que la mayoría de las muestras eran previas a la Ley de Investigación Biomédica.

En el caso de donantes éxitus, y dado que los resultados eran relevantes para el paciente y sus familiares, se consultó a los familiares sobre su deseo de recibir los datos generados por el estudio.

Se realizaron Tissue Microarrays (TMAs) con todas las muestras y se entregaron secciones de dichos TMAs para la realización de tinciones inmunohistoquímicas de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.

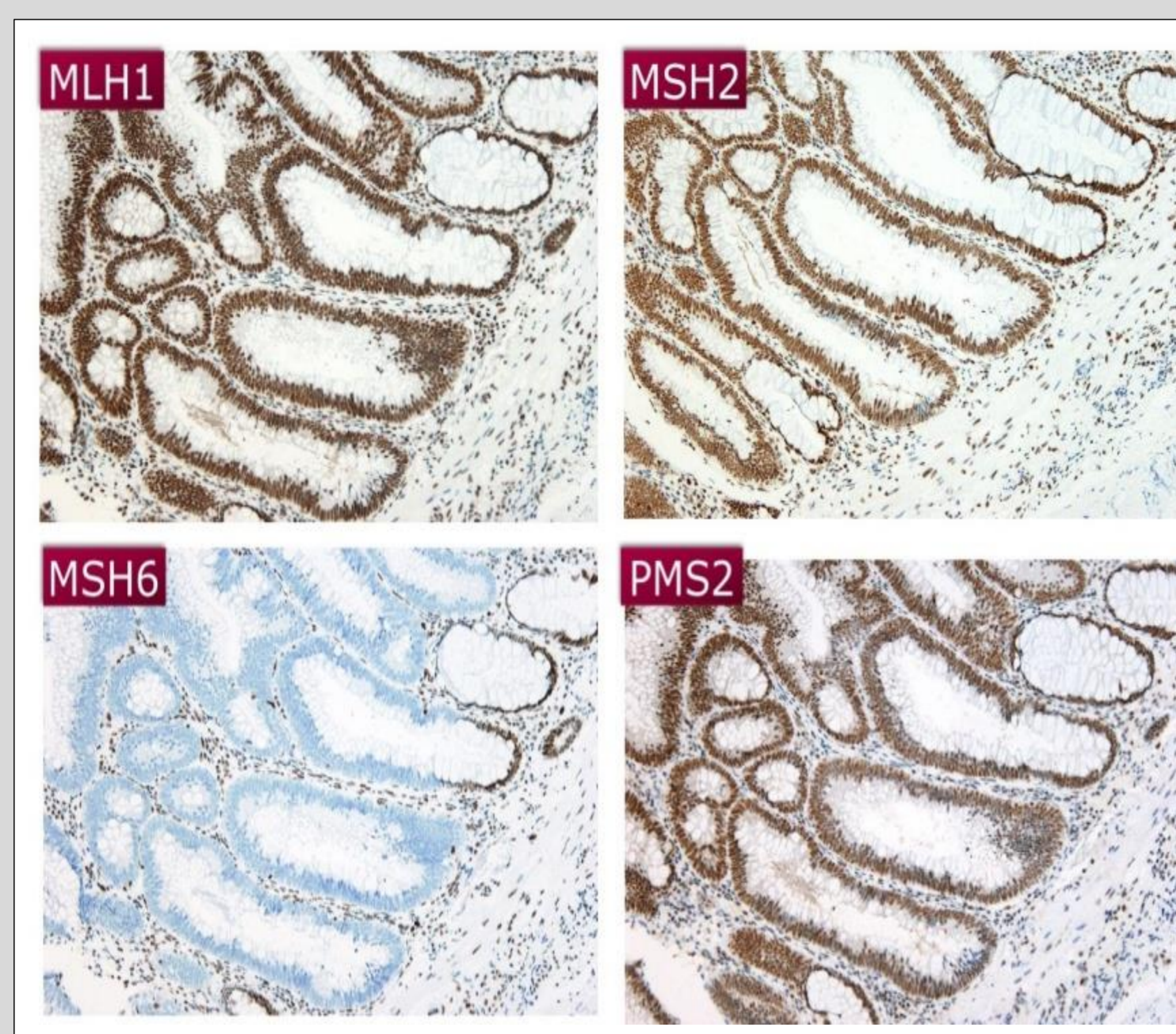
Además, se informó a los investigadores de la necesidad de retornar al Banco de Tumores los datos obtenidos.

### 4. Resultados

#### MUESTRAS DE CÁNCER COLORRECTAL EN TMAs (281 casos)



#### DETERMINACIÓN DE LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES (MSI) MEDIANTE IHQ DE MLH1, MSH2, MSH6 Y PMS2 (275 casos, 6 ya disponían de datos de MSI)



En base a los resultados de inmunohistoquímica los casos se clasificaron en:

- **240 casos estables (positividad para las cuatro proteínas)**
- **5 casos inestables, síndromes de Lynch (pérdida de MLH1 y/o MSH6)**
- **30 casos inestables sospechosos de Lynch (pérdida de MLH1 y PMS2):** estos casos requirieron la determinación adicional del estado mutacional de BRAF, tras la cual se concluyó que **8 de estos casos eran síndrome de Lynch (BRAF wild type)** y los 22 casos restantes eran casos inestables (BRAF mutado) pero no síndrome de Lynch.

Por lo tanto, **13 casos eran síndromes de Lynch y susceptibles de retorno de datos** a los donantes y/o sus familiares. Tras el diagnóstico inmunohistoquímico, se procede a determinar por estudio genético el tipo de mutación que los pacientes tienen en línea germinal, que servirá para controlar los familiares portadores sanos del síndrome de Lynch.

### 5. Retorno de datos:

Los resultados se transfirieron a la Clínica de Alto Riesgo de Cáncer Colorrectal (CAR-CCR) del Hospital Clínic de Barcelona, encargados del retorno de datos a los donantes y a sus familiares.

El retorno de datos a los donantes es inusual en un Banco de Tumores (BT), pero en ocasiones sucede y debemos ser capaces de gestionarlo.

El comité de Anatomía Patológica indicó que los resultados derivados de esta cesión de muestras eran susceptibles de retorno de datos y recomendó que dicho retorno se realizara a través de la Clínica de Alto Riesgo de Cáncer Colorrectal del Hospital Clínic de Barcelona. El Banco de Tumores informó al CEIC sobre las características de esta cesión de muestras y sobre las recomendaciones del comité de AP. El CEIC valoró favorablemente la cesión y aprobó el circuito de retorno de datos propuesto.