



Seminario: Importancia de las colecciones de muestras y sus datos asociados para la investigación clínica: Los Biobancos como herramienta para el personal investigador.

Autor: Dña. Bárbara Luna Sánchez

Índice:

1. BIOBANCO
 - ¿Qué es un Biobanco?
 - ¿Por qué elegir Biobanco para crear una colección de muestras y datos clínicos para su uso en investigación biomédica?
 - ¿Cómo crear una colección en Biobanco?
2. TIPOS DE MUESTRAS BIOLÓGICAS DE ORIGEN HUMANO PARA SU USO INVESTIGACIÓN
 - Derivados Hemáticos
 - Otros tipos de muestras
 - Tejidos
 - Biomodelos
3. CRITERIOS DE CALIDAD EN BIOBANCO PARA MUESTRAS BIOLÓGICAS DE ORIGEN HUMANO PARA INVESTIGACIÓN
4. APLICABILIDAD EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
 - Derivados Hemáticos
 - Heces
 - Tejidos
 - Biomodelos
5. SOLICITUD DE MUESTRAS NACIONAL: Plataforma ISCIII de Biobancos y Biomodelos
6. SOLICITUD DE MUESTRAS EUROPEO: BBMRI-ERIC
7. CONCLUSIONES

1. BIOBANCO

¿Qué es un Biobanco?

Los Biobancos son unidades de apoyo a la investigación que actúan de nexo de unión entre donantes, personal clínico y de investigación, cuya finalidad es la de crear colecciones de muestras y datos clínicos asociados de distintas patologías. Estas colecciones son gestionadas por Biobanco, quien garantiza el cumplimiento de los requisitos establecidos a nivel social, ético y de calidad. Además, disponen de capacidad para adaptarse a las



necesidades derivadas del personal investigador para poder llevar a cabo un proyecto de investigación concreto.

¿Por qué elegir Biobanco para crear una colección de muestras y datos clínicos para su uso en investigación biomédica?

Las muestras y datos gestionadas a través de Biobanco cumplen con los estándares de calidad marcados, ya que disponen de la infraestructura necesaria y de personal altamente cualificado en la gestión de muestras biológicas para su uso en investigación. Se utilizan software de gestión específicos para Biobancos con un nivel de protección de datos muy alto, que permite mantener la trazabilidad de muestras y datos desde el inicio, es decir, desde el primer contacto con pacientes, hasta su almacenamiento y posterior envío para su uso. Las muestras son procesadas según protocolos de trabajo estandarizados, de uso compartido en el territorio nacional, creados por un amplio grupo de expertos en el tratamiento de muestras biológicas, así como el uso de codificación internacional de las patologías, lo que permite la comunicación entre diferentes países.

Las colecciones de muestras y datos, requieren la implicación de diferentes servicios del Hospital y Biobanco, actúa de coordinador entre los mismos para establecer un circuito, no solo dentro del Hospital, sino también con otros centros externos, con la finalidad de generar una colección de muestras y datos clínicos concreta o incluso de actuar como nodo coordinador o nodo participante en proyectos multicéntricos.

Por último, cabe destacar que el hecho de almacenar muestras y datos en un Biobanco, permite que puedan ser usados en cualquier proyecto de investigación externo, siempre que haya sido aprobado por un comité científico y un comité de ética, donde los responsables depositarios/as de muestras y datos obtendrán un beneficio directo derivado del esfuerzo empleado en la colección, convirtiéndose en colaboradores de los proyectos o firmando políticas de autorías.

¿Cómo crear una colección en Biobanco?



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

La finalidad de crear una colección de muestras es la de buscar soluciones a los retos actuales de salud, creando colecciones de muestras y datos clínicos complejas, con capacidad para dar respuesta al mayor número de proyectos de investigación posible, como medio para hacer ciencia de excelencia.

Para ello, con la finalidad de crear una colección de muestras y datos clínicos de una patología concreta, es importante, antes de comenzar, definir la patología a estudiar, las muestras biológicas a recoger, los datos clínicos asociados y, por último, el personal que será necesario para poder llevarlo a cabo.

- Patología → Es importante elegir patologías que requieran encontrar soluciones de aplicación en salud. Para ello, en primer lugar hay que recabar información detallada de la patología y de aquellos estudios realizados en relación a las preguntas que se quieran contestar y definir unos objetivos, así como definir el número de sujetos que van a participar, si se trata de obtención de muestras en un momento puntual o si se realizara un seguimiento en varios momentos temporales y, los criterios de inclusión y exclusión de pacientes, que garanticen que las muestras en la colección compartan las mismas condiciones.
- Muestras → haya o no proyectos de investigación aprobados para el uso de muestras, antes de generar una colección, es importante prever que se querrá estudiar en un futuro, ya que dependiendo de esto, se deben elegir un tipo de muestras biológicas u otro y, el volumen y cantidad que se van a utilizar, ya que dependiendo del tipo de análisis a realizar, el volumen necesario de muestra varia. También hay que considerar el tipo de almacenamiento que será necesario en función de lo que se quiera hacer. Por ejemplo, unas células que se quieran utilizar para cultivar posteriormente, deberán ser almacenadas en nitrógeno líquido.
- Datos clínicos → Las muestras carecen de importancia si no van acompañadas de datos clínicos. Un equipo de expertos elaboró un manual



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

del conjunto de datos clínicos mínimos de carácter obligatorio a recoger en función al grupo de enfermedad al que pertenezca la patología de la colección. Este conjunto de datos mínimos puede ser ampliado por otros datos que se consideren importantes para buscar respuestas en salud, si así lo consideran los expertos. Por último, todo paciente autoriza en su consentimiento informado, el acceso a su historia clínica en búsqueda de datos, siempre y cuando haya sido aprobado previamente por un comité de ética y uno científico.

- Personal → generar una colección requiere de circuitos muy estructurados y complejos, donde es necesaria la participación de profesionales sanitarios de diferentes servicios y esto, es algo que debe organizarse desde Biobanco de forma exhaustiva para conseguir un circuito funcional desde la selección del paciente hasta el almacenamiento en Biobanco. Normalmente se involucra a Personal Clínico, Enfermería, Personal Administrativo, Unidades Centrales de recepción de muestras, Quirófano, Anatomía Patológica y Biobanco.

2. TIPOS DE MUESTRAS BIOLÓGICAS DE ORIGEN HUMANO PARA SU USO INVESTIGACIÓN

Derivados Hemáticos

Suero: Se obtiene a partir de sangre en tubo sin anticoagulante o con factor de coagulación. Es la fracción de la sangre resultante tras la coagulación y eliminación del coágulo de fibrina y otros componentes.

Plasma: Se obtiene a partir de sangre con anticoagulantes (EDTA, citrato de sodio, heparina, etc). Tras la centrifugación es la fracción líquida acelular, de color amarillento en la parte superior del tubo.

Resto celular: Es el resultado de la sangre una vez has eliminado el plasma tras la centrifugación. Contiene células sanguíneas.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

Buffy Coat: En muestras anticoaguladas, tras la centrifugación, es una capa fina de color blanco que se encuentra entre el plasma y el resto celular, son células sanguíneas de la línea blanca.

Células aisladas: Se pueden aislar células sanguíneas de sangre con anticoagulante total o del resto celular de sangre con anticoagulante una vez se ha eliminado el plasma.

El DNA se mantiene estable y puede obtenerse de una muestra de sangre con anticoagulante. Sin embargo, para la obtención de RNA, hay que utilizar estabilizadores específicos, ya que se degrada con mucha rapidez.

Otras muestras Líquidas

Existen otros líquidos biológicos que pueden recogerse para su estudio como pueden ser las heces, saliva, líquido cefalorraquídeo, aspirado medular, líquido xivial, lavados bronquioalveolares, entre otros, por lo que se podría definir como cualquier líquido biológico de origen humano.

Tejidos

Tejido incluido en parafina: Tejido obtenido en quirófano y almacenado en formol para estabilizar la muestra hasta su procesamiento e inclusión en parafina. La inclusión en formol permite que el tejido no sea procesado de inmediato.

Tejido congelado en OCT: Tejido obtenido en quirófano que se mantiene en fresco y que debe ser procesado de manera inmediata para evitar la degradación del mismo.

Tejido en fresco: para aislamiento de células o componentes del tejido determinados.

Biomodelos

La generación de biomodelos a partir de células progenitoras extraídas de un órgano humano, permiten aumentar la cantidad de material biológico para su uso en investigación. Son replicas que permiten estudiar soluciones de salud con impacto directo en pacientes y la sociedad. Son de gran utilidad en el campo de la oncología abriendo el camino hacia la medicina personalizada.

Modelos In Vitro – Líneas Celulares: Los cultivos monocapa 2D son cultivos adherentes de células en una sola capa en medio de cultivo líquido. Son fáciles de cultivar y



mantener. Son herramientas útiles para estudios básicos. Pueden utilizarse líneas celulares comerciales o establecerse cultivos primarios a partir de muestras tumorales.

Modelos In Vitro – Organoides: Los cultivos ex vivo en 3D, complejos y autoorganizados, se generan a partir de células progenitoras extraídas de un órgano (ex vivo) y mantienen la estructura y el funcionamiento del órgano del que proceden esas células.

Pueden expandirse in vitro durante varios meses para generar masa celular y se pueden almacenar en nitrógeno líquido.

Pueden expandirse in vitro para proporcionar modelos de cáncer que recapitulan las características del tumor primario.

Proporcionan una alternativa a los modelos animales.

Se generan a partir de células extraídas de un órgano o tumor primario o de PDX.

Modelos In Vivo – Patient Derived Xenograft: Son biomodelos en los que se implanta tejido tumoral en ratones con fines de investigación. Pueden ser subcutáneos u ortotópicos y se realizan en animales inmunocomprometidos.

De un mismo tumor primario se puede implantar en varios ratones a la vez y generar colonias que se mantienen en el tiempo.

Los PDXs no se modifica ni histológicamente en el tiempo, manteniendo su estructura tumoral de origen.

Permiten generar abundante material biológico para dar respuesta a múltiples estudios.

3. CRITERIOS DE CALIDAD EN BIOBANCO PARA MUESTRAS BIOLÓGICAS DE ORIGEN HUMANO PARA INVESTIGACIÓN

Actualmente, no existen pruebas de calidad que apliquen a la totalidad de la composición de una muestra biológica, siendo la sensibilidad a la degradación distinta en función de las características de cada uno de los componentes. Los test de calidad comerciales son específicos para medir la calidad de un componente específico de la muestra. Por tanto, ¿Existe algún método que permita medir la calidad de las muestras



biológicas de origen humano en su totalidad? Los Biobancos utilizan y registran datos como criterios de calidad:

- La trazabilidad de las muestras desde la obtención hasta el almacenamiento.
- Uso de codificación internacional SPREC. Es una codificación que recoge distintas variables relacionadas con las condiciones preanalíticas de las muestras. Se trata de información acerca del tipo de muestra a obtener, contenedor primario de la muestra, tiempo y temperatura desde la obtención hasta el procesado, tipo de procesado, tiempo y temperatura desde el procesado hasta el almacenamiento y tipo de almacenamiento y contenedor a largo plazo.
- Condiciones en las que se reciben las muestras. Por ejemplo, en muestras sanguíneas si están lipémicas, coaguladas, con ictericia o hemolizadas.
- Recogida de un conjunto mínimo de datos que aporte valor a la muestra, ya que una muestra sin datos carece de validez.
- Las muestras se encuentran almacenadas en equipos con sistemas que permiten un control continuo de la temperatura y sistema de alarmas, garantizando la buena conservación de la muestra en todo momento.
- En el caso concreto de los tejidos, imágenes histológicas e información molecular, tanto del tejido inicial obtenido del paciente, como del tejido procedente de biomodelos, como control de calidad que verifica que los tejidos tumorales y células mantienen sus características originales.

4. APLICABILIDAD EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Derivados hemáticos

En líneas generales, las muestras de sangre se pueden utilizar para el estudio de biopsia líquida, biomarcadores, microRNAs, Inmunoensayos por ELISA, nanotecnología. Análisis bioquímicos en suero. Proteómica y metabolómica en plasma. Aislamiento de DNA y



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

RNA, genómica y secuenciación masiva, microarrays o líneas celulares, entre otros, derivados de las células sanguíneas.

Heces

En heces se pueden realizar muchos tipos de estudios relacionados con infecciones bacterianas, enfermedades inflamatorias, síndromes de mal absorción, análisis bioquímicos o microbiológicos entre otros. Sin embargo, en los últimos años el estudio de la microbiota relacionada con el riesgo, desarrollo, pronóstico y respuesta a tratamientos ha aumentado debido a los resultados que se están obteniendo, que relacionan la microbiota con la salud. Además, destacar la importancia que está adquiriendo el estudio en el campo del trasplante de microbiota.

Tejidos

Con tejido en bloque, ya sea de parafina o congelado se puede estudiar la histología, morfología y caracterización molecular de tejidos. El bloque de tejido congelado también, permite realizar estudios de transcriptómica, proteómica y genómica. Sin embargo, para poder aislar células vivas de tejido o generar biomodelos, es necesario que el tejido se conserve en medio de conservación (con aditivos para mantener la viabilidad del tejido y evitar infecciones), que puede variar en función al tipo de órgano del que se trata, para evitar la degradación del mismo, por ello, cuando se trabaja con tejido en fresco, es realmente importante que la muestra se procese con la mayor rapidez posible.

Biomodelos (línea celular, organoide y PDXs)

Los biomodelos permiten amplificar material biológico de origen humano sin que este sea modificado. Esta situación convierte a los biomodelos en una muy buena opción para el estudio de: histología y morfología, estudios moleculares, transcriptómica, proteómica, genómica, biomarcadores y testado de fármacos.

Los biomodelos son el instrumento adecuado para avanzar en el camino hacia la medicina de precisión, destacando aquellas enfermedades con pocas opciones terapéuticas. Un ejemplo de ello, serían los ensayos preclínicos de reposicionamiento



de fármacos en el campo de la oncología, donde se podrían generar varios biomodelos de un paciente oncológico concreto, sin opción terapéutica, para testeo de fármacos ya aprobados para su uso en otras patologías y así, elegir el fármaco con mejor respuesta como opción para un tumor de un paciente concreto.

Por último, es importante destacar que la cantidad de información que se genera a partir de los resultados obtenidos en los diferentes estudios en los que se utilicen muestras biológicas de origen humano, con patologías concretas, puede ser digitalizada y utilizada en proyectos de investigación relacionados con la Inteligencia Artificial.

5. SOLICITUD DE MUESTRAS NACIONAL: Plataforma ISCIII de Biobancos y Biomodelos

Como personal investigador, se pueden realizar búsquedas de muestras a través de un catálogo virtual y solicitudes de muestras y datos a través del BackOffice de la Plataforma Nacional de Biobancos y Biomodelos. Con esta solicitud, cualquier grupo de investigación pueden obtener información sobre la cantidad y tipo de muestras y datos disponibles en los Biobancos nacionales, dando la posibilidad al personal investigador de elegir aquellas opciones que más les interesen.

<https://www.isciibiobanksbiomodels.es/>

6. SOLICITUD DE MUESTRAS EUROPEO: BBMRI-ERIC

BBMRI-ERIC es una estructura similar a la Plataforma de Biobancos y Biomodelos, pero a nivel europeo. Dispone de un buscador específico de muestras, donde se pueden seleccionar distintas variables de búsqueda para obtener la información de los Biobancos que disponen de las muestras solicitadas a nivel europeo.

<https://www.bbmri-eric.eu/>



7. CONCLUSIONES

Para finalizar destacar, que la creación de una colección de muestras y datos de una patología concreta a través de Biobanco supone que además de poder utilizar las muestras y datos para un proyecto propio, el hecho de pertenecer a la plataforma nacional de Biobancos y próximamente a la plataforma europea de Biobancos, proporciona la oportunidad establecer colaboraciones entre distintos grupos de investigación, aprovechando al máximo los recursos utilizados para la generación de una colección de una patología concreta.