

Desarrollo de bancos de muestras para investigación en epidemiología molecular

Fabio Salamanca*

Resumen

En los últimos años se ha implementado la metodología para el desarrollo de bancos de material genético, mediante el establecimiento de líneas celulares transformadas, la extracción directa del DNA, el almacenamiento de sangre u otros tejidos criopreservados y el estudio de muestras conservadas en bloques de parafina. Los propósitos principales para la creación de estos bancos pueden ser académicos y de investigación, principalmente relacionados con el mapeo génico o contemplar aspectos de servicio, tales como estudios familiares de ligamiento por riesgo genético, identificación en casos de medicina forense y tipificación para trasplantes. Estos desarrollos tienen muy importantes implicaciones éticas y legales y crean derechos y obligaciones por parte de los donadores y por quienes manejan los bancos de material biológico.

Palabras clave: Bancos de DNA, líneas celulares transformadas, tejidos criopreservados aspectos éticos y legales

Summary

In recent years, methodology has been implemented with the purpose to establish DNA diagnostic banking by means of transformed cell lines, direct extracted DNA, cryopreserved blood or other tissues and the study of samples embedded in paraffin. The objectives of the storage of individual DNA samples are for academic and research purposes, principally for gene mapping, and for diagnostic services to those who are at genetic risk and may be interested in family-based linkage testing, for establishing forensic DNA data bank, and for tissue transplantation. These developments implicate important legal and ethical issues, and institute rights and obligations of the donors and of the persons that conduct the banks.

Key words: DNA banks, transformed cell lines, cryopreserved tissues, legal and ethical issues.

*Académico titular. Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Siglo XXI/IMSS
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca. Unidad de Investigación Médica. Genética Humana. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Av Cuauhtémoc 339. Doctores 06725 México. D.F. Tel: 578 9790 ext. 6945

En los últimos años ha sido posible implementar la metodología que permite desarrollar bancos de material genético mediante el establecimiento de líneas celulares transformadas, la extracción directa del DNA, el almacenamiento de sangre u otros tejidos criopreservados, la recuperación de material genético de muestras conservadas en parafina y distintas líneas celulares no transformadas mantenidas en cultivo.

El almacenamiento de muestras individuales de DNA con claros identificadores personales que permiten su empleo posterior, puede llevarse a cabo en laboratorios clínicos, cuyo principal objetivo es el diagnóstico de patologías, o en laboratorios de investigación encaminados principalmente a dilucidar el componente genético de las enfermedades y comprometerse en el estudio de la localización de genes en los cromosomas (mapeo génico) y en la secuenciación de los mismos (Proyecto del Genoma Humano). Por estas razones, la creación de tales bancos no sólo tiene repercusiones en el ámbito académico, sino que también, día tras día, crece su importancia en el campo tecnológico e industrial.

Debe señalarse que con relación a las posibilidades diagnósticas, no sólo se pueden almacenar muestras de sujetos afectados, sino que pueden llevarse a cabo estudios familiares de ligamiento para establecer la condición de individuos a riesgo de padecer enfermedades genéticas. Por otra parte, el descubrimiento de polimorfismos o variantes, conocidos como repetidos en tándem, permite la identificación de los seres humanos, por lo que se ha denominado "huellas digitales del DNA", lo que tiene notables aplicaciones en el campo de la medicina legal y la medicina forense.

Otra aplicación muy importante de estos bancos de DNA es la de contar con un número muy grande de muestras con propósitos de tipificación para trasplantes, ya que la tipificación con técnicas moleculares ha superado con amplitud las técnicas inmunológicas empleadas con anterioridad. Las formas de almacenamiento del material genético y los principales propósitos de los bancos de DNA se resumen en el Cuadro I.

Estos desarrollos tienen notables implicaciones éticas y legales y crean derechos y obligaciones por parte del donador y por quienes manejan los bancos de material biológico. Debe hacerse énfasis en que bajo ninguna circunstancia puede to-

Cuadro I. Formas de almacenamiento y propósitos principales de los bancos de DNA

Formas de almacenamiento:

- Extracción de DNA
- Líneas celulares transformadas
- Sangre u otros tejidos criopreservados
- Tejidos incluidos en parafina
- Cultivos celulares (fibroblastos, linfocitos)

Propósitos principales:

- Investigación
 - Maapeo génico
 - Proyecto del Genoma Humano
 - Proyecto en poblaciones en vías de extinción
 - Tumores relacionados con SIDA

Diagnóstico

- Enfermedades genéticas
- Ligamiento por riesgo genético
- Medicina legal y forense
- Tipificación para trasplantes

marse una muestra y hacerse el almacenamiento del DNA sin el consentimiento informado y por escrito del donador. Este es un precepto que por desgracia no se cumple en muchos laboratorios que almacenan material biológico.^{1,2}

Estos aspectos son fundamentales con relación al Proyecto del Genoma Humano y, en particular, con relación al proyecto en aquellas poblaciones indígenas aisladas en vías de extinción, con quienes no siempre se tiene la consideración y el respeto a su dignidad.

También lo son cuando se trata de pacientes con SIDA, y a que los investigadores en este campo tienen un nuevo recurso al contar con un banco de tumores relacionados con SIDA: el banco de tumores malignos en SIDA (AMB, por sus siglas en inglés *AIDS Malignancy Bank*)³ fundado por el Instituto Nacional de Cáncer. Este es un paso importante, porque acerca de la mitad de los pacientes con SIDA tiene algún tumor maligno: aproximadamente el 20 por ciento tiene sarcoma de Kaposi y del 10 al 15 por ciento desarrolla alguna forma de linfoma no-Hodgkin. El banco suministrará toda clase de fluidos, tejidos, células y productos sanguíneos, acompañada de la información sobre la historia clínica completa del paciente.

Un capítulo trascendental del desarrollo reciente de la **genética** molecular, es la posibilidad de llevar a cabo el diagnóstico presintomático de los trastornos hereditarios. Hoy en día es posible hacer el diagnóstico presintomático de entidades genéticas que se presentan casi siempre en la edad adulta, hacia la cuarta o quinta década de la vida, tales como la **corea** de Huntington, la distrofia miotónica el riñón poliquístico, la enfermedad de Alzheimer. Como estas enfermedades tienen un patrón de herencia autosómico dominante, el riesgo para cada descendiente de una persona afectada es del 50 por ciento, lo que constituye un riesgo **genético** muy elevado. Casi siempre cuando se diagnostica la enfermedad, el afectado ya ha procreado toda su descendencia, la cual enfrenta este riesgo **genético**, pero como se conocen el gen y sus principales mutaciones, es posible identificar a quienes recibieron el gen **mutado** o el gen normal.

Esta posibilidad tiene notables implicaciones éticas, legales y sociales, ya que no puede obligarse a nadie a realizarse la prueba presintomática de una entidad grave para la que no existe todavía tratamiento, y por otra parte, se plantean cuestionamientos no contemplados con anterioridad, tales como: cuándo llevar a cabo la prueba, cuál edad es la oportuna, quién la realiza, cómo asegurar la confidencialidad de la información. Si esta información no se maneja de forma adecuada son fáciles de prever las graves consecuencias que su difusión indiscriminada puede tener para conseguir un empleo, lograr un ascenso u obtener un seguro de vida.

Estas mismas consideraciones son válidas en la investigación de la predisposición **genética** al cáncer.⁴ En tiempo reciente se han identificado cuando menos tres genes importantes de susceptibilidad al cáncer de mama: BRCA1, localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21), BRCA2 ubicado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12), y el gen de la ataxia telangiectasia localizado en 11q23. También existen genes de susceptibilidad para otras neoplasias, como el cáncer de colon asociado o no con poliposis adenomatosa múltiple, el cáncer de riñón, el cáncer de próstata, y las neoplasias embrionarias como el retinoblastoma, el nefroblastoma o tumor de Wilms y el neuroblastoma.

Todas estas muestras pueden ser almacenadas en bancos, por lo que debe contarse con el consentimiento informado y por escrito de los donantes.

Otros aspectos relacionados con los bancos de muestras, son los que atañen a los propósitos y a las formas del almacenamiento, así como al pago o no de los costos por estos servicios y a los beneficios derivados de su futura comercialización (Cuadro II).

Todos estos aspectos deben quedar estipulados con claridad en un contrato por escrito.⁵

Otros aspectos que se toman menos en consideración⁵ y que también son muy importantes, son los relacionados con la disposición de las muestras, las responsabilidades por pérdida o destrucción accidental de las mismas, y la liberación, tanto de las muestras como de los resultados sólo al donante o a terceras personas. Los rubros más importantes sobre estos asuntos se incluyen en el cuadro III.

Cuadro II. Asuntos relacionados con los bancos de muestras

Propósitos del almacenamiento
Forma de almacenamiento
Duración
Procedimientos para terminar el almacenamiento
Pago por almacenamiento
Pago por transporte
Pago por examinar el DNA
Consecuencias del no pago
Beneficios de futura comercialización
Confidencialidad de la información

El banco, además, debe contar con políticas internas muy claras y bien definidas acerca de futuros desarrollos y de probables implicaciones relacionadas con el almacenamiento de las muestras, lo cual también debe estipularse con puntualidad con el donante. Así, debe establecerse qué hacer si surgen nuevas pruebas diagnósticas para la enfermedad, o se desarrollan tratamientos novedosos, incluyendo los de terapia génica, o si se conocen nuevos riesgos para otras enfermedades por el mismo gen **mutado**.

Cuadro III. Disposición de las muestras y liberación de los resultados

Disposición de las muestras

- Al final del período convenido
- A la muerte del donador
- Si termina el banco
- Obligaciones por pérdida o destrucción accidental

Liberación de las muestras y los resultados

- Sólo al donante
- Al médico
- Al cónyuge y los hijos
- A otros parientes
- A terceros
- A investigadores

También deben esclarecerse las conductas y obligaciones en caso de que la información sea solicitada por la escuela, por la compañía para la que trabaja el sujeto, por una compañía de seguros, o por cualquier otra entidad pública o privada.

Algunas de estas consideraciones también deben tomarse en cuenta cuando se almacenan las muestras con propósitos de diagnóstico o de investigación relacionados con enfermedades infecciosas y parasitarias, como se tratará con amplitud en el presente Simposio, o para contar con bancos de muestras de sujetos con antecedentes delictivos o criminales, lo que corresponde a un nuevo desarrollo en el campo de la medicina legal y la medicina forense.^{6,7}

Como ya se señaló, en el campo de la investigación el más importante proyecto relacionado con el almacenamiento de muestras, es el Proyecto del

Genoma Humano, que permitirá la prevención y el tratamiento racional de los padecimientos de origen genético. Originalmente programado para concluirse en el año 2005, con los impresionantes desarrollos recientes, es seguro que se concluirá antes de finalizar este milenio. A pesar de los problemas implicados por el desarrollo de patentes, hay algunos hechos alentadores como el abrir recientemente un banco de datos de las secuencias marcadoras (ESTs, Expressed Sequence Tags),⁸ ya que se permitirá el libre acceso a la información obtenida de la secuenciación de 400 mil de estos marcadores, con la impresionante cifra de 6 mil a 8 mil por semana, lo que redundará en un avance vertiginoso del Proyecto del Genoma Humano.

Referencias

1. Knoppers BM, LaBerge C. DNA sampling and informed consent. *Can Med Assoc J* 1989;140:1023-1028.
2. Gold RL, Lebel RR, Mearns EA, Dworkin RB, Hadro T, Burns JK. Model consent forms for DNA linkage analysis and storage. *Am J Med Genet* 1993;47:1223-1224.
3. Holden C. Aids tumor bank. *Science* 1995;270:1571-1573.
4. Salamanca F. Aspectos genéticos del cáncer. *Gac Méd Méx* 1996;132:396-406.
5. McEwen JE, Reilly PR. A survey of DNA diagnostic laboratories regarding DNA banking. *Am J Hum Genet* 1995;56:1477-1486.
6. McEwen JE, Reilly PR. A review of state legislation on DNA forensic data banking. *Am J Hum Genet* 1994;54:941-958.
7. McEwen JE. Forensic DNA data banking by state crime laboratories. *Am J Hum Genet* 1995;56:1487-1492.
8. Cohen MM, Emanuel BS. Expressed Sequence Tags. *Science* 1994;266:1790-1791.