

Algunas consideraciones para la evaluación ética de la investigación genética con seres humanos

Carmen Ayuso

Departamento de Genética y Genómica. Instituto de Investigación Sanitaria-Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, IIS-FJD, UAM, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España
CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid, España- cayuso@fjd.es

INTRODUCCIÓN

La investigación genética o genómica (IG) en seres humanos es habitual en los centros de investigación biosanitaria. La tecnología y el conocimiento, cambiantes muy rápidamente, han transformado los estudios que se plantean actualmente, haciéndolos más precisos y globales^{1,2}.

Los estudios de IG que se revisan actualmente en los CEIm limitan con los estudios genéticos asistenciales, bien diagnósticos o terapéuticos. Es por ello importante definir la IG, separándola de lo que ya se ha incorporado a la práctica clínica, y que por tanto no debiera ser considerado como investigación. En este caso, a veces la frontera es difusa y difícil de establecer y los propios investigadores (con frecuencia, clínicos a la vez), los participantes, los evaluadores y los CEIm pueden tener conceptos poco claros que entorpecen el análisis ético y objetivo.

Por otra parte, desde hace tiempo, se han abordado y regulado cuestiones éticas que rodean a la genómica aplicada a la práctica asistencial, tales como la tensión entre el respeto a los derechos de la sociedad y de las personas, la autonomía y la prevención de la discriminación de los pacientes, así como la justicia distributiva (reparto y acceso a los recursos). Este proceso ha facilitado también su aplicación en la investigación³.

Este artículo pretende proponer algunas pautas que faciliten la evaluación ética de los protocolos de IG. Se han excluido los estudios de terapia o edición génica que, por sus características específicas, requerirían un abordaje por separado.

PUNTOS DE RELEVANCIA ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Por su complejidad técnica, la ingente cantidad de datos de salud que es posible obtener y su carácter potencialmente predictivo y/o la posibilidad de afectar a familiares¹, los estudios de IG deben ser evaluados en detalle desde el punto de vista ético. Debido al limitado espacio disponible, solo se plantean tres de los aspectos que se consideran de mayor calado. (Tabla 1)

Tabla 1. Tres aspectos relevantes de la investigación genética y marcos éticos y legales que les afectan

Aspecto de la IG	Principio ético	Marco legal	Guías éticas generales
Confidencialidad. Datos identificables	No Maleficencia Autonomía	LOPDGDD 3/2018 ⁴	Convenio de Oviedo, para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. ¹¹
Consentimiento informado	Autonomía	Ley AP 41/2002 ¹⁰ LIB 14/2007 ⁵	Protocolo Adicional al Convenio de Oviedo relativo a la Investigación Biomédica, Estrasburgo. ¹²
Entrega de resultados al participante (derecho a saber y a no saber)	Beneficencia Autonomía	LIB 14/2007 ⁵	Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. ¹³ Declaración de Helsinki. ¹⁴ Declaración de Reikiavik. ¹⁵

LOPDGDD: Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

AP: Ley básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

LIB: Ley de Investigación Biomédica.

a) Confidencialidad, “identificabilidad” del participante

Uno de los riesgos que se asocian a la IG es que pueda romperse la confidencialidad y con ello se vulnere la intimidad del participante, o se favorezca su estigmatización o discriminación.

Las normativa vigente⁴ protege los derechos del participante sobre sus datos/muestras, en el marco de la investigación biomédica y explícitamente la IG. Por otra parte, según su vinculación con la identidad del participante, las muestras y datos genéticos pueden clasificarse⁵ en: i) anónimos o anonimizados, cuando se ha destruido de modo irreversible cualquier tipo de vínculo entre la muestra/dato y la persona que los originó; ii) codificados, reversiblemente disociados o “seudonimizados”⁴, cuando se desliga la información que identifica a la persona de su muestra, utilizando un código que permita la operación inversa, e iii) identificados. Cabe señalar que la IG con datos genéticos anonimizados es de muy escaso interés científico, y carece de beneficio para el participante, principalmente por no poder obtenerse resultados genéticos individuales y, en menor medida, por la imposibilidad de retractar el consentimiento informado (CI) o retirar datos/muestras. Por ello, la fórmula generalmente elegida es la de “seudonimización”. En estos casos, conviene incluir en los protocolos y hoja de información para el participante (HIP) referencias y demás garantías legales⁴, como modos de contactar con el delegado de protección de datos para ejercer los derechos que otorga la ley (acceso, rectificación, cancelación, oposición, portabilidad, limitación del tratamiento y olvido de los datos personales registrados).

b) Consentimiento informado

En la Tabla 2 se describen los elementos de información a incluir en la HIP y en el formulario de CI para una IG.

Tabla 2. Consentimiento Informado del participante en investigación genética o genómica: Elementos de información a incluir en la hoja de información para el participante. (Modificado de Ayuso et al; 2013¹; y National Human Genome Research Institute, NHGRI, 2020^{9, 17})

-
1. Objetivos del estudio (Finalidad)
 2. Descripción de los procedimientos: diseño, si se trata de un estudio genómico/exómico, etc.
 3. Beneficios de participar
 4. Riesgos (de la toma de muestra y de la participación en la Investigación genética o genómica)
 5. Datos y Confidencialidad (manejo de los datos)
 - Si se vinculan y cómo con la información genética y las muestras
 - Cuáles son las garantías de confidencialidad
 6. Destino y uso futuro de muestras y datos
 - Cómo se almacenan, si se compartirán y con quién
 - Si los datos / muestras biológicas podrían explotarse comercialmente
 - Posibilidad de re-uso y bajo qué circunstancias
 7. Carácter Voluntario
 8. Posibilidad de retirarse de la investigación*
 9. Comunicación de resultados*
 - Si son esperables o no resultados individuales relevantes y si se entregarán
 - Manejo de los resultados inesperados o secundarios
 - Derecho a querer/no querer ser informado
 - Provisión de Servicios necesarios en la entrega resultados: Asesoramiento genético y Seguimiento clínico
-

*No se puede informar de resultados individuales, ni retirar las muestras, si están anonimizadas

En el procedimiento habitual de obtención del CI, este se obtiene tras la discusión con el participante de la información que se entrega en la HIP, y de cualquier otra que pueda surgir, y la firma del formulario de CI por parte de aquél y del investigador. Además de la información sobre los objetivos, beneficios, riesgos, etc., se detalla el uso y almacenamiento previstos de muestras/datos, permitiendo a los participantes, a través de preguntas con respuestas cerradas, seleccionar individualmente un nivel de estudio genético o de compartir muestras/datos, así como su opción a ser o no informados y de qué tipo de resultados.

Otras dos formas de obtención del CI (CI dinámico⁶ y CI amplio⁷) podrían favorecer la autonomía de los participantes, sin entrar en conflicto con nuestra regulación actual, si se cumplen ciertos requisitos.

En el CI dinámico⁶, mediante una interfaz personal, los participantes pueden interactuar según su voluntad y modificar sus opciones de consentimiento, a lo largo del desarrollo del proyecto, en tiempo real. Para su implementación son necesarios ciertos requerimientos técnicos, formación de los participantes y dedicación de los investigadores⁶. Es poco realista si la IG no ocurre en el entorno sanitario, y puede vulnerar el principio de justicia, salvo que, por el tipo de IG, la población de estudio tenga unas características de conocimiento y acceso a la tecnología determinadas, pero, considerando esas circunstancias,

es posible que sea un medio útil y ético que favorece una mayor implicación de los participantes. En el CI amplio⁷, los participantes dan su consentimiento, con excepciones, si esa fuera su voluntad, para todo uso futuro de sus muestras, bajo la supervisión de un comité de acceso, que revisa éticamente el protocolo del estudio de IG que se aplicará en cada caso. En esta modalidad, que está amparada en nuestra normativa (donación a biobanco), no es posible prever en el CI todos los posibles futuros usos, ni pormenorizar todas las preferencias individuales de los participantes, pero proporciona un marco flexible y ético que favorece la IG en el entorno científico actual.

C) Retorno de los resultados

Existe un consenso general, reconocido en la legislación vigente⁵, sobre ofrecer a los participantes en una IG aquellos resultados individuales que sean clínicamente válidos, graves e “intervenibles”, ya sean los directamente relacionados con el estudio de IG, o sean hallazgos inesperados^{8,9}. Ahora bien, no se espera que los investigadores busquen activamente todos los resultados individuales clínicamente válidos, graves e “intervenibles”, sino sólo aquellos que están relacionados con los objetivos de la IG.

Dependiendo del diseño de la investigación, la probabilidad de encontrar resultados individuales clínicamente válidos es distinta⁸. Así, en los estudios de asociación genética (casos y controles) sobre enfermedades comunes, los resultados obtenidos tienen valor usados de forma agregada, pero muy poco o ningún impacto individual. Por el contrario, en los estudios de búsqueda de mutaciones causales en enfermedades monogénicas o en cáncer (como biomarcador diagnóstico, pronóstico, de respuesta o con intención de tratar) pueden ser fácilmente obtenibles y ser del mayor interés clínico para el participante, y para sus familiares en monogénicas. Esta información acerca del proyecto debe reflejarse en la HIP, así como si existe previsión de informar de los resultados individuales a los participantes, y de ser así, permitir que opten por recibir o no la información relativa a los resultados primarios y/o secundarios/inesperados. También deben incluirse en la HIP los procedimientos asociados (asesoramiento genético, periodo de tiempo durante el que se podría informar)

ASPECTOS A CONSIDERAR EN LA EVALUACIÓN ÉTICA DE UNA IG

En la Tabla 3 se resumen ciertos aspectos que es conveniente considerar en la evaluación ética de una IG, referidos al protocolo, a la HIP y al proceso de obtención del CI.

Tabla 3. Algunos aspectos a considerar en la evaluación ética de la Investigación genética o genómica (IG).

Protocolo	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivos • Tipo (diseño) de investigación genética o genómica • Análisis del tipo de disociación de los datos genéticos/muestras y los datos personales y clínicos • Previsión del uso para el diagnóstico clínico • Previsión de compartir datos: con otros investigadores o instituciones
Hoja de información para el participante	<ul style="list-style-type: none"> • Información sobre las políticas de confidencialidad y de protección de datos en la investigación genética o genómica • Posibilidad de obtención de resultados individuales y previsión de informarlos • Información sobre el derecho a querer/no querer ser informado
Consentimiento informado	<ul style="list-style-type: none"> • Decisión del participante sobre el almacenamiento a largo plazo y/o re-uso de muestras y datos • Decisión del participante: opción de ser o no ser informado de resultados primarios e inesperados/secundarios • Para el caso de una investigación genética o genómica incluida en un proyecto más amplio, con un único formulario de consentimiento informado para todas las investigaciones: necesidad de consentimiento explícito del participante para el estudio genético o genómico • Para el caso de una investigación genética o genómica en paralelo a un estudio genético de diagnóstico: posibilidad de usar un formulario de consentimiento informado único pero que contenga unos apartados de uso clínico y otros específicos de investigación (casillas)

Respecto del tipo de estudio, conviene tener en cuenta si se trata de un estudio de intervención (ensayo clínico) u observacional. En el presente artículo no se detallan las medidas específicas a adoptar para el caso de IG en el seno de un ensayo clínico, sea la IG imprescindible para participar en el ensayo, o bien un subestudio independiente. En cualquier caso, la evaluación desde el punto de vista ético y científico de la IG se hará en paralelo a la del ensayo clínico. En el caso de ser un estudio observacional, se debe considerar si éste es prospectivo, caso en el que los participantes generalmente otorgan un nuevo CI, o es retrospectivo, en el que pudiera ocurrir que las muestras y los datos se hayan obtenido con un CI previo. En cualquiera de los casos, dependiendo de que se hubiera otorgado un CI anterior amplio, del propio protocolo de la nueva IG planteada, y de la dificultad de obtenerlo, puede ser o no necesario o posible recabar un nuevo CI de los participantes.

Para avanzar en la evaluación de los aspectos éticos específicos de la IG, se considera esencial tanto la formación continua de las personas que la evalúan, como el esfuerzo de los investigadores por hacerla más comprensible para los potenciales participantes.

Para ello, hay que ofrecer a los pacientes —principalmente de enfermedades raras o de cáncer— participar en IG, pero delimitando con claridad qué es práctica asistencial y qué IG.

Además, sería conveniente que los investigadores preparasen un resumen del protocolo de la IG en lenguaje profano, útil para los miembros legos del CEIm y para su eventual difusión entre posibles participantes. Por último, los CEIm deberían, si fuese posible, incorporar como miembros a genetistas o personas formadas en IG.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Investigación genética o genómica	Investigación que utiliza para su desarrollo las pruebas genéticas en sentido amplio, de ADN, ARN o metabolito específico y/o cuya finalidad es identificar variantes genéticas individuales, o de un grupo de individuos o poblacionales, con la intención de validar o refutar una hipótesis y avanzar en el conocimiento biomédico.
Estudio genético asistencial	Prueba validada y usada en la práctica clínica, mediante el análisis de ADN, ARN o metabolito específico, con el objetivo de mejorar el manejo clínico individual de un paciente, bien refinando su diagnóstico, bien como biomarcador que permita un tratamiento o tenga valor pronóstico.
Terapia génica	Técnica experimental para tratar enfermedades, alterando el material genético del paciente. Se ha utilizado principalmente para el tratamiento de enfermedades monogénicas (raras) y en oncología.
Edición génica	Método que permite cambiar el ADN de muchos organismos, incluidas plantas, bacterias y animales. Entre otras aplicaciones, puede usarse para modificar la secuencia de genes defectuosos y, así, usarse como un tipo de terapia génica.

REFERENCIAS

1. Gen & Data, Grupo de Trabajo en Gestión de Datos Genómicos. Gestión de datos genómicos con finalidad clínica y de investigación. Instituto Roche, 2015. ISBN: 978-84-944589-1-0. https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/contenidos.instituto-roche.es/pdf/2015/gen_data.pdf
2. Ashley EA. Towards precision medicine. *Nat Rev Genet.* 2016;17:507-22. doi: 10.1038/nrg.2016.86.
3. Van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, Howard HC, Cambon-Thomsen A, Knoppers BM, Meijers-Heijboer H, Scheffer H, Tranebjaerg L, Dondorp W, de Wert GM; ESHG Public and Professional Policy Committee. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:580-4. doi: 10.1038/ejhg.2013.46.
4. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3/con>
5. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica <https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>
6. Kaye J, Whitley EA, Lund D, Morrison M, Teare H, Melham K. Dynamic consent: a patient interface for twenty-first century research networks. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:141-6. doi: 10.1038/ejhg.2014.71. Epub 2014 May 7.
7. NIH Guidance on Consent for Future Research Use and Broad Sharing of Human Genomic and Phenotypic Data Subject to the NIH Genomic Data Sharing Policy. Prepared by the Office of Science Policy November 1, 2018. https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/NIH_Guidance_on_Elements_of_Consent_under_the_GDS_Policy_07-13-2015.pdf
8. Dyke SOM, Saulnier KM, Dupras C, Webster AP, Maschke K, Rothstein M, Siebert R, Walter J, Beck S, Pastinen T, Joly Y. Points-to-consider on the return of results in epigenetic research. *Genome Med.* 2019; 11:31.
9. National Human Genome Research Institute. (NHGRI). Special Considerations for Genome Research: return of result. <https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/Informed-Consent-for-Genomics-Research/Special-Considerations-for-Genome-Research#return-of-results>
10. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41/con>
11. Council of Europe. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo, 1997. <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/rms/090000168007cf98>

12. Consejo de Europa. Protocolo Adicional al Convenio de Oviedo relativo a la Investigación Biomédica, Estrasburgo, 2005. <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/195.htm>
13. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Ginebra, 2016. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline_SP_WEB.pdf
14. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013. <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigacionesmedicas-en-seres-humanos/>
15. Asociación Médica Mundial. Declaración de Reikiavik sobre consideraciones éticas para el uso de la genética en la salud. 2019. <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-la-amm-sobre-genetica-y-medicina/>
16. Ayuso C, Millán JM, Mancheño M, Dal-Ré R. Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:1054-9. doi: 10.1038/ejhg.2012.297. Epub 2013 Jan 16.
17. National Human Genome Research Institute. (NHGRI). Required Elements of the Consent Form. <https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/Informed-Consent-for-Genomics-Research/Required-Elements-of-Consent-Form>