

Ética y genética: visión de un investigador

Angel Carracedo

Universidade de Santiago de Compostela



Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica- SERGAS



IX JORNADAS DE ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Nuevas reflexiones sobre la investigación relacionada con la salud en seres humanos

22/23
NOVIEMBRE
2022
MADRID

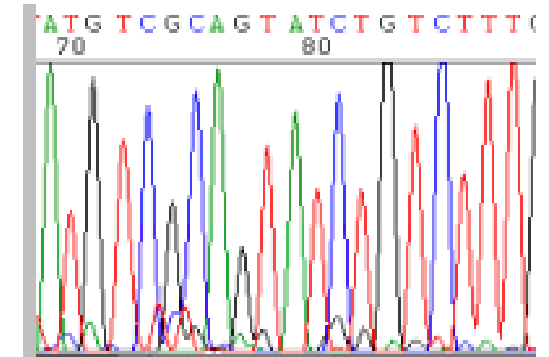
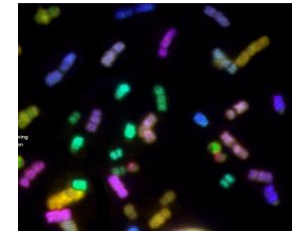
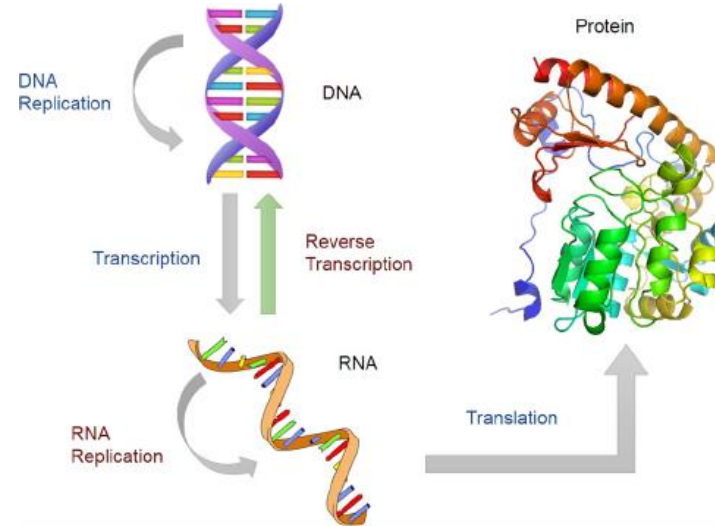
Técnica para identificar variantes genéticas (asociadas a rasgos o enfermedades)

- Estudio DNA, cromosomas

- Estudio RNA

- Estudios bioquímicos

- Otros estudios

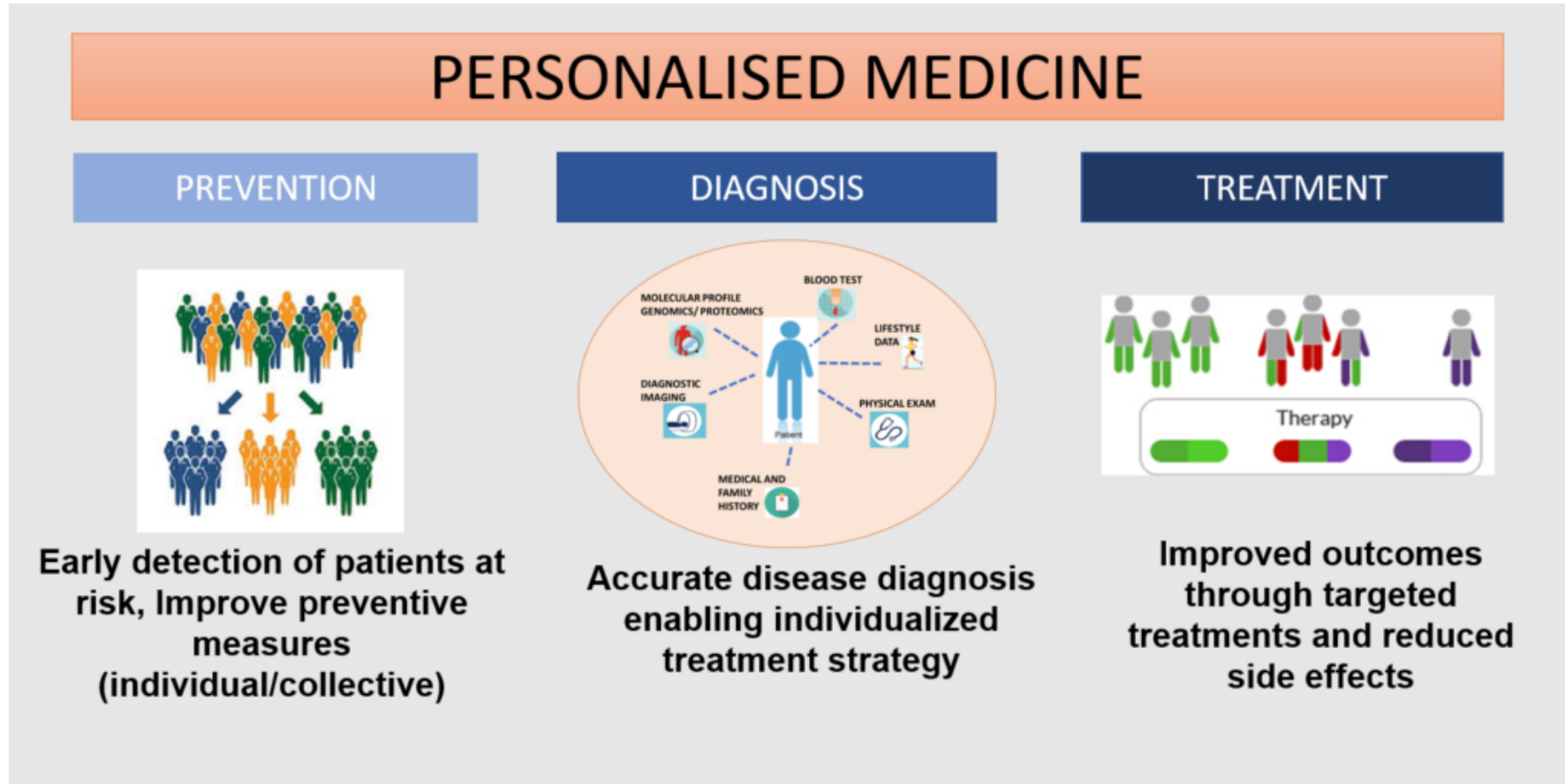


«Análisis genético»:

*procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético, lo cual incluye las pruebas indirectas para detectar un producto génico o un metabolito específico que sea **indicativo** ante todo de un cambio genético determinado.*

Ley de Investigación Biomédica (LIB 14/2007) Art 3 14/2007

<https://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>

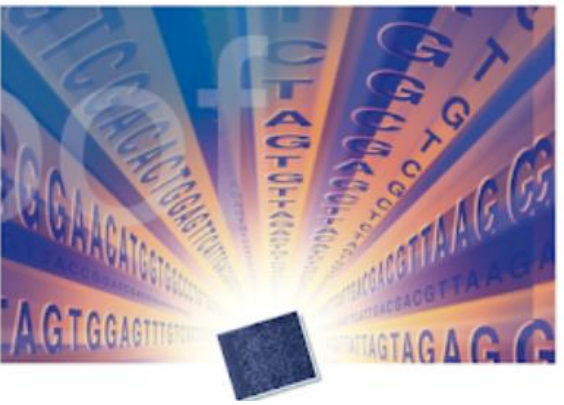


5P Medicine: Personalized, predictive, preventive, participative, populational

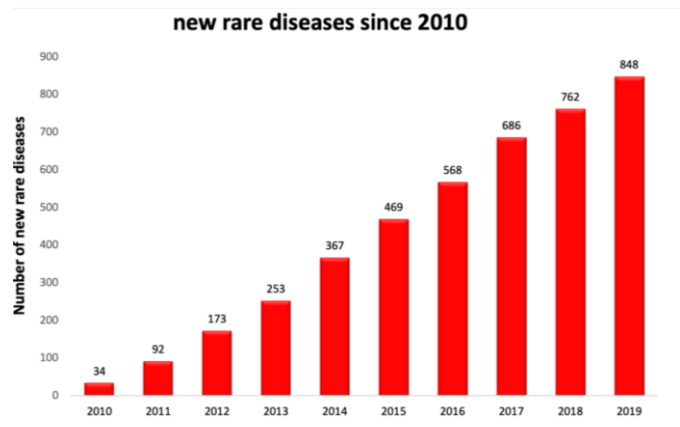
Biomarkers: Mainly genomic biomarkers

Applications

Next generation sequencing- Massive parallel sequencing



Discovery and diagnosis of rare diseases



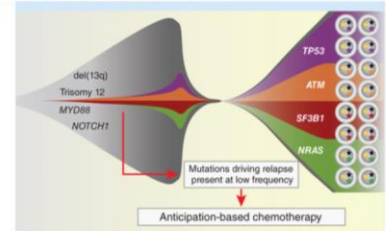
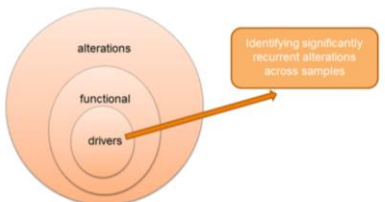
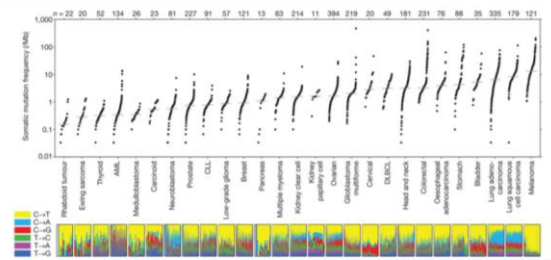
Number of rare diseases is continuously increasing due to the stratification of common disease

Fast evolution – New emerging technologies

Computing storage capacity

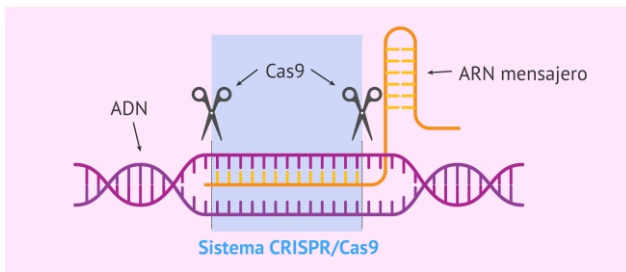
Bioinformatics: Complex analysis of variants. Filtering and prioritization

The Cancer Genome Projects





Premio Nobel Química 2020: Emmanuelle Charpentier y Jennifer A. Doudna



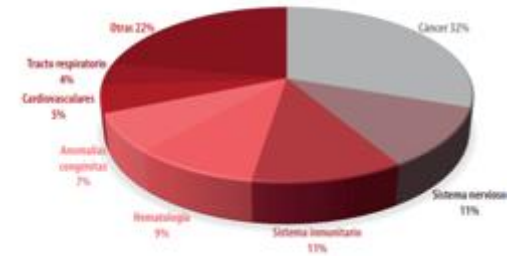
La Comisión Europea aprueba la única terapia génica para la atrofia muscular espinal

Zolgensma ha demostrado un beneficio terapéutico y clínicamente significativo en la AME presintomática y sintomática, incluida la supervivencia libre de eventos prolongada

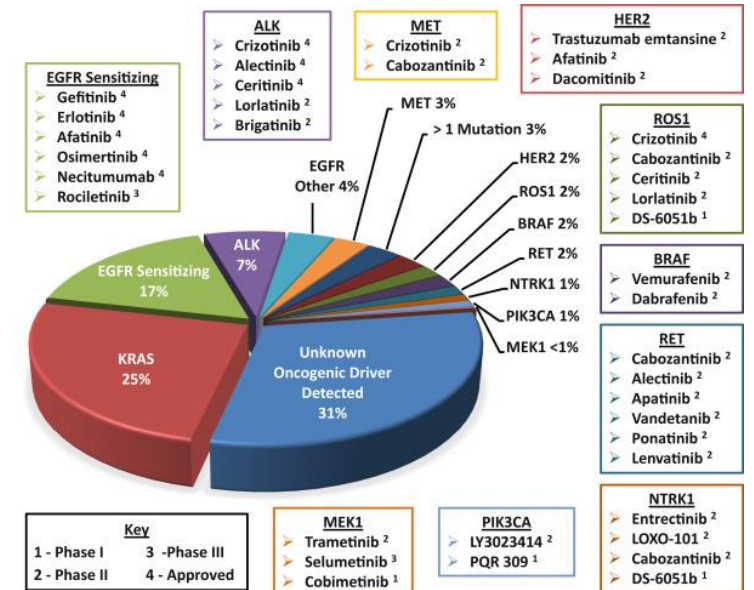
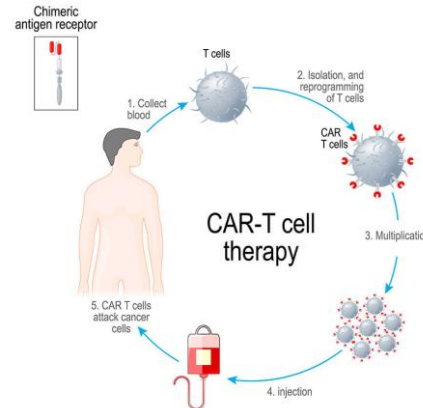
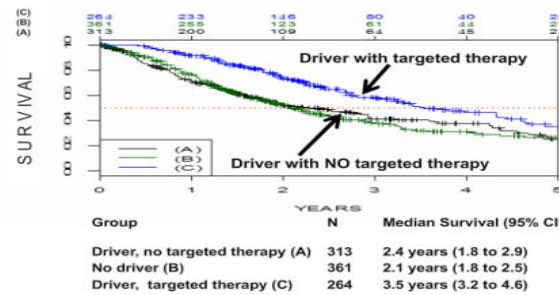
ESPAÑA ALCANZÓ UN MÁXIMO HISTÓRICO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN ENFERMEDADES RARAS EN EL AÑO 2020

- En 2020 se autorizaron en España **1.018 ensayos clínicos** en los que participaron más de **80.000 pacientes**.
- Esto supone un **incremento del 23%** en el número de ensayos y del 87% en el número de pacientes con respecto a 2019.
- En el ámbito de la EE.RR, España alcanzó un máximo histórico de **194 ensayos** (5.5% más que en 2019), en los que participaron **3.191 pacientes**.

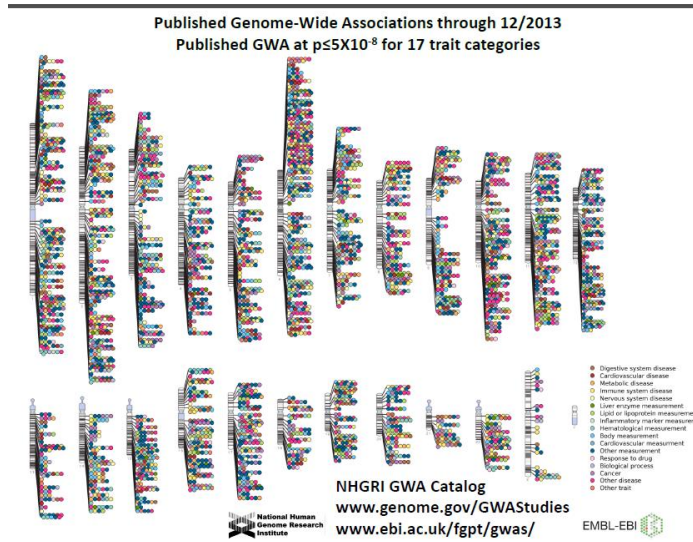
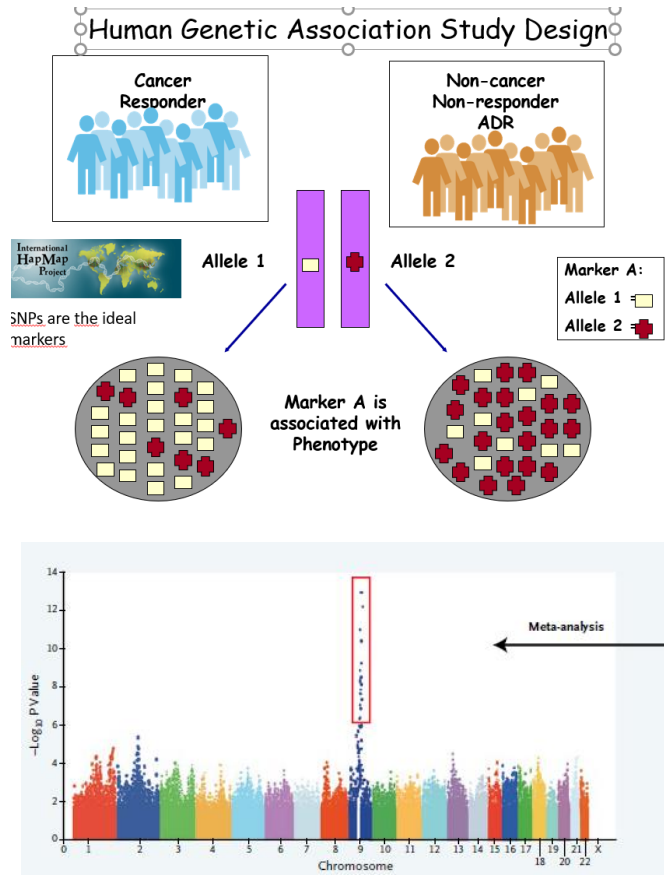
ENSAYOS CLÍNICOS EN EE.RR. POR ÁREA TERAPÉUTICA 2020



Survival of Patients with Drivers: Targeted Therapy vs No Targeted Therapy



Scientific Advances in Lung Cancer 2015
Tsao et al. 2016, 11(5): 613–638



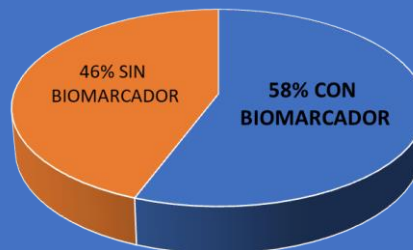
Mayoría de los biomarcadores para ADRs
 Mayoría de los biomarcadores para estratificación de enfermedad común y búsqueda de dianas
 PGC consortium (2 M casos y controles)

Un error común en la evaluación

Exigir casos y controles pareados

Un error común en los CEIs

Exigir potencia estadística del estudio (los ORs nunca se pueden saber a priori)



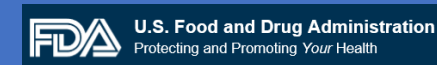
www.pharmgkb.org



- Testing required
- Testing recommended
- Actionable PGx
- Informative PGx

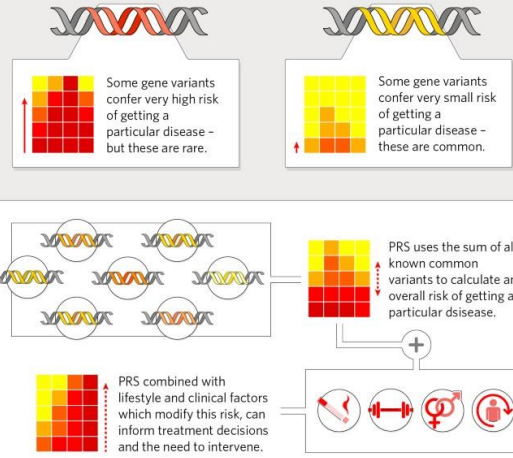


Drugs n=395	FDA n=353	EMA n=134
abacavir	Testing required Alternate Drug ⓘ Prescribing Info ⓘ	Testing required Alternate Drug ⓘ Prescribing Info ⓘ
abemaciclib	Testing required Alternate Drug ⓘ Cancer Genome ⓘ Prescribing Info ⓘ	Testing required Alternate Drug ⓘ Cancer Genome ⓘ Prescribing Info ⓘ



CLINICAL APPLICATION OF PRS

A polygenic risk score (PRS) is calculated from many small genetic variants, and can often be modified by lifestyle factors.



Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations

Amit V. Khera^{1,2,3,4,5}, Mark Chaffin^{4,5}, Krishna G. Aragam^{1,2,3,4}, Mary E. Haas⁴, Carolina Roselli⁴, Seung Hoan Choi⁴, Pradeep Natarajan^{2,3,4}, Eric S. Lander⁴, Steven A. Lubitz^{2,3,4}, Patrick T. Ellinor^{2,3,4} and Sekar Kathiresan^{1,2,3,4*}





Coordination
Luis Serrano CRG
Angel Carracedo FPGMX-USC

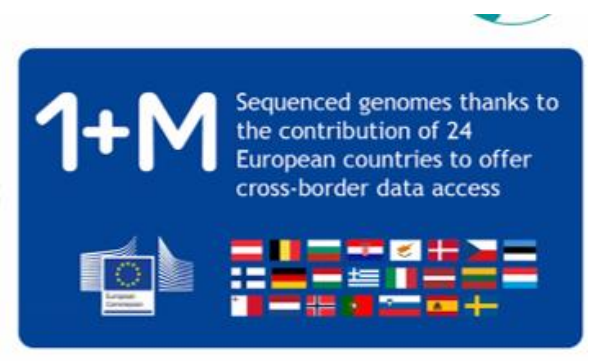
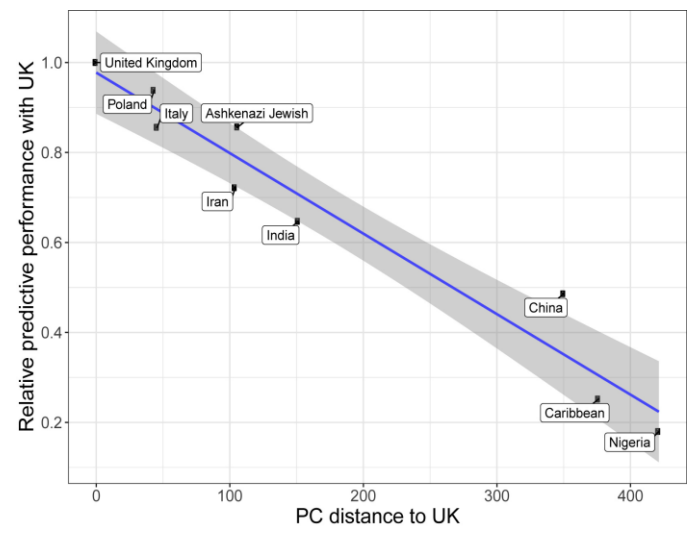
Spanish initiative Mirror groups



Beyond One Million Genomes



Support to the 1+ Million Genomes Initiative (1+MG)
Sharing data beyond 2022, and enabling access to beyond 1 million genomes.



Minorities to be included



1% population analyzed for individual risk assesment for common traits
Combine WGS and genotyping data 50,000 WGS

The Genome of [Spain]

Realising a population genomic reference cohort of at least 500,000 citizens across Europe by 2022

Privé F. et al. Portability of 245 polygenic scores when derived from the UK Biobank and applied to 9 ancestry groups from the same cohort. **Am J Hum Genet** Jan 2022 109: 12-23

Issues with minorities: The Uyghurs



Crimes against humanity being
perpetrated in Xinjiang,

[Chinese police are using a national DNA database](#) along with [other kinds of surveillance data](#), such as from video cameras and facial scanners, to [monitor the minority Muslim Uyghur population](#) in the western province of Xinjiang.

Concerns about the potential downsides of governments being able to interrogate people's DNA have been voiced since the early 2000s¹ by activist groups, such as the non-profit organization GeneWatch UK, other Human Right organizations and group of geneticists lead by Yves Moreau

This affects to population databases YHRD's accused of "unethical handling of genetic data from minorities." and requested to discard the data

Journals with population data with many papers asked for retraction



**United
Nations**

UN News

Global perspective Human stories

Search



Advanced Search


Home

Topics

In depth

Secretary-General

Media

AUDIO HUB  SUBSCRIBE 

**China responsible for 'serious human rights violations' in
Xinjiang province: UN human rights report**



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Forensic Science International: Genetics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/fsigen

Ethical publication of research on genetics and genomics of biological material: guidelines and recommendations



Maria Eugenia D'Amato^{a,*}, Martin Bodner^b, John M. Butler^c, Leonor Gusmão^d, Adrian Linacre^e, Walther Parson^{b,f}, Peter M. Schneider^g, Peter Vallone^c, Angel Carracedo^h

The journals Forensic Science International: Genetics, Forensic Science International: Genetics Supplement Series and Forensic Science International: Reports are adopting the following principles as pre-requisites for publication

Manuscripts submitted to these journals will be referred to peer reviewers, only if demonstrating, that they comply with the adopted criteria as well as the journal policies on this matter. Supporting documentation for:

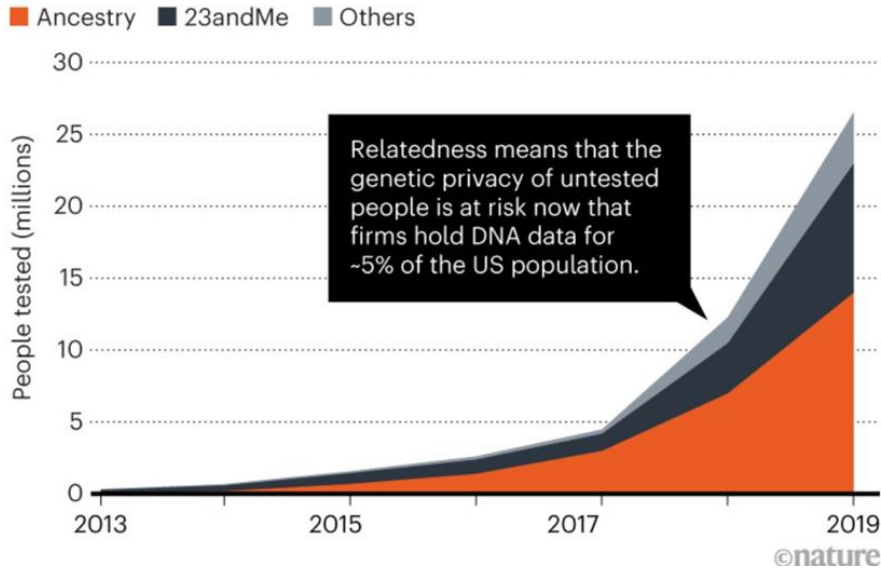
- (i) ethical approval in the country of collection by the appropriate ethical committee,
- (ii) template of consent forms in case of human material as approved by the relevant Institutional Review Board,
- (iii) ethical approval in country of experimental work if different from country of collection, and
- (iv) approved export/ import permits or material transfer agreements.

Note that only a blank copy of the template is required. Written consent forms must be retained by the authors.

Direct-to-consumer genetic testing- Ancestry testing data for crime investigation

DNA TESTING FOR ALL

An increasing number of people are having their DNA analysed by consumer-genomics companies.



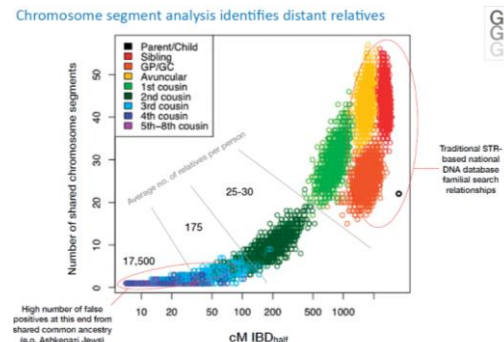
Currently, only some consumer-genomics companies have willingly shared people's DNA data with law-enforcement agencies

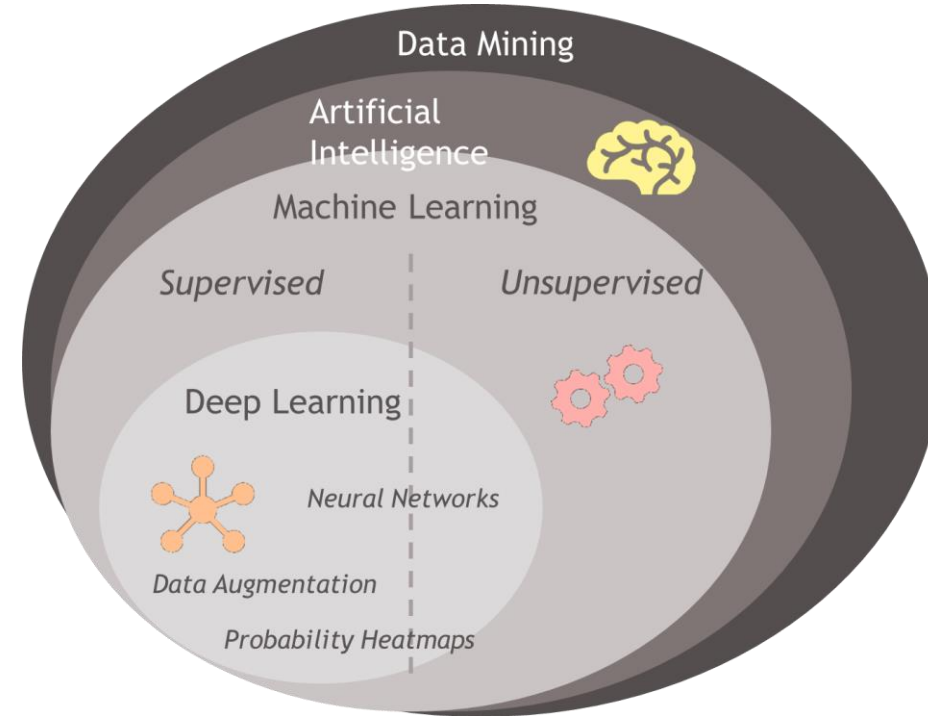
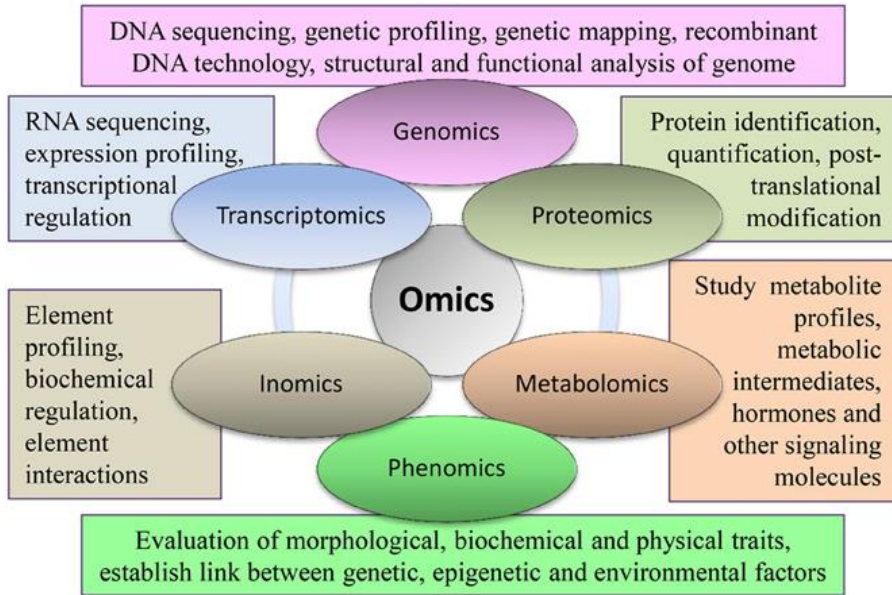


Golden State Killer
GEDmatch

Ethical issues:

Privacy
Consent





Challenges of integration

Lost values and class disequilibrium

Noise and complexity of data

The dimensionality paradox (more variables than samples)

Heterogeneity and redundance of data

INVESTIGACIÓN GENÓMICA: TIPOS DE ESTUDIOS

INVESTIGACIÓN BÁSICA:

- Identificación de variantes de susceptibilidad /protección
Enf comunes, FGx
- Identificación de mutaciones/genes
EERR , Cáncer

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

- Correlación Genotipo-Fenotipo
- Biomarcadores diagnósticos, pronósticos, respuesta a tto

ENSAYOS CLINICOS

- Diana molecular Farmácos, terapia génica, CARt
Companion stratification

RESULTADOS de una INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Globales

- Bases biológicas de ER
- Causas genéticas de ER
- Causas variabilidad clínica
(presentación, curso, evolución)
- Dianas terapéuticas
- Respuesta al tto

Individuales

Sobre la enfermedad /problema en estudio

Sobre otra enfermedad (Hallazgos Incidentales)

Que afectan a familiares

Sobre tratamientos individuales

Sobre la predisposición a enfermedades

comunes

INFORMACION PREVIA A LA REALIZACION DE LOS ANALISIS GENETICOS

Artículo 47.

Finalidad, lugar del análisis,

Destino de la muestra al término del mismo (disociación, destrucción, u otros con autorización).

Personas con acceso a la información (si no está **disociada** o anonimizada).

Advertencia: Posibilidad de descubrimientos inesperados // implicación para familiares

CONSENTIMIENTO PARA A LA REALIZACION DE LOS ANALISIS GENETICOS

Artículo 48

Expreso y específico por escrito

DERECHO A CONOCER LOS DATOS GENETICOS QUE SE OBTENGAN

Artículo 27.

Los hallazgos de la investigación que afecten a las **circunstancias individuales** de cada participante, **se podrán** comunicar a los mismos, cuando así **lo soliciten**

Artículo 47.

Opción a ser o no ser informado.

Compromiso de suministrar **consejo genético**, una vez *obtenidos y evaluados*, los resultados del análisis.

Artículo 49.

Sujeto fuente **será informado** de los datos genéticos *de carácter personal*.

Según los términos en que *manifestó su voluntad*.

CONFIDENCIALIDAD SOBRE LOS RESULTADOS:

Artículo 50 y 51 Deber de secreto de forma permanente. Consentimiento para **publicación de los datos**

Cómo
obtener un CI
válido

MARCO LEGAL (LIB 14/2007)

CONSENTIMIENTO INFORMADO *LIB artº 48. Consentimiento.*

Será preciso **el consentimiento expreso y específico** por escrito para la realización de un análisis genético

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE: CONTENIDO MÍNIMO *LIB artº 47*

- a) Finalidad: diagnóstico, medidas que se podrán adoptar / investigación
- b) Lugar de realización del análisis
- c) Destino de la muestra biológica: archivo, destrucción, investigación
- d) Personas con acceso a resultados no disociados o anonimizados: perfil profesional
- e) Posibilidad de descubrimientos inesperados: trascendencia para el sujeto, facultad para decidir que se le comunique o no y cómo hacerlo.
- f) Posible implicación para sus familiares, conveniencia de que sea el propio implicado quien la transmita.
- g) Compromiso de proporcionar consejo genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis



INVESTIGACIÓN GENERAL

- Objetivos del estudio.
- Metodología/Descripción de la intervención
- Beneficios / • Riesgos.
- Voluntariedad y posibilidad de retirada.
- Confidencialidad
- Investigador responsable....

INVESTIGACIÓN GENÉTICA / con MUESTRAS

1. Finalidad
2. Descripción del procedimiento
3. Beneficios // 4. Riesgos
5. Voluntario 6. Revocación
7. Confidencialidad: (LOPD, manejo de los datos)
8. Destino y uso futuro de muestras / datos
9. Comunicación de resultados:
 - Tipo de resultados (individuales o no)
 - Hallazgos inesperados/2arios. Derecho a no saber.
 - *Previsión de consejo genético y de seguimiento médico*
10. Autorización de uso secundario
11. CI explícito para estudios genómicos

Consentimientos informados

EL CI informado y la revisión por los CEIs son los dos elementos esenciales que garantizan la protección de los participantes en la investigación.

Pero yo veo:

- Son habitualmente demasiado largos y farragosos
- Incumplen con frecuencia el principio de taxatividad
- Hacen a veces referencia a Leyes o referencias que no pueden ser consultadas
- Son defensivos en muchas ocasiones con una desproporción evidente entre el contenido y como y en cuanto tiempo se explican

No son suficientemente explicativos sobre hallazgos inesperados (incidentales)

Declaración de Helsinki : el interés del sujeto debe tener primacía sobre los intereses de la ciencia y la sociedad

Cómo
manejar
muestras y
datos

Datos y muestras codificados (reversiblemente disociados): (LIB) no asociados a una persona por haberse desligado la información que identifica a esa persona por un código que permita la operación inversa

Ejemplo 1

DATOS IDENTIFICABLES

Paciente Pepito Perez
HCNº
Nº muestra DNA
Datos Clínicos
Datos Genómicos, etc

Ejemplo 2a

DATOS CODIFICADOS

EQUIPO CLINICO

~~Paciente Pepito Perez~~
~~HCNº~~
Nº muestra DNA
Datos Clínicos
Datos Genómicos, etc



EQUIPO investigador

Nº muestra DNA
Datos Clínicos
Datos Genómicos

Ejemplo 2b

DATOS SEUDONIMIZADO

EQUIPO CLINICO

~~Paciente Pepito Perez~~
~~HCNº~~
Nº muestra DNA
Datos Clínicos
Datos Genómicos, etc



EQUIPO investigador

Nº muestra DNA
Datos Clínicos
Datos Genómicos

Disposición adicional decimoséptima. Tratamientos de datos de salud.(LOPD, 2018)

2. El tratamiento de datos en la investigación en salud se regirá por los siguientes criterios

El uso de datos personales **seudonimizados** con fines de investigación en salud pública y biomédica requerirá:

1.º Una separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudonimización y conserven la información que posibilite la reidentificación.

Investigación Biomédica: CONFIDENCIALIDAD y Datos

CODIFICACIÓN
*Seudonimización**

ANONIMIZACIÓN

} Separar(reversible/irreversiblemente):
Muestras/datos genéticos
Datos personales /fenotipo



*Proceso especial en el que datos (clínicos y genómicos) se almacenan, tras haber eliminado cualquier información que pueda identificar al participante. Pero se mantiene un vínculo entre los datos y la identidad, mediante un código

- Anónimas para el investigador,
- Identificables para quien entrega los resultados (LOPDGDD 3/2018)



Plan manejo de muestras y datos

Tipo de muestras/datos
Almacenamiento
(LOPD)



Plan comunicación resultados

Generales (Publicaciones)

	GWAS Policy	GDS Policy
Data Submission	Data submitted as soon as quality control procedures are completed	Human: Timelines vary by level of data processing, but generally, as soon quality control procedures are complete Non-Human: Generally, no later than time of publication
Data Release	Immediate data release 12 month publication embargo	Human: Generally, 6 month deferral of data release; no publication embargo Non-human: No later than time of publication

Individuales

- a) Definición clara de política en hallazgos inesperados (ligada a CI)
- b) Compromiso de proporcionar consejo genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis

Misión

Establecer los pilares para facilitar el despliegue efectivo de Medicina de Precisión en el Sistema Nacional de Salud,

asegurando la calidad científico-técnica, la equidad y la eficiencia en la utilización de los recursos científicos disponibles

para dar respuesta a las necesidades de la ciudadanía.

Visión

Constituirse como infraestructura científica de referencia para el desarrollo de la

Medicina de Precisión en España para una medicina más segura, eficiente, preventiva y predictiva.

VALORES

Calidad científico-técnica

Integridad científica

Perspectiva de género

Ciencia abierta

Gobernanza responsable

Participación Ciudadana

• ESTRUCTURA CIENTÍFICA

El Plan Estratégico de IMPaCT se configura alrededor de tres **ejes estratégicos** con orientación a la Medicina de Precisión:

- **Medicina Predictiva** configurará una cohorte de base poblacional representativa de la población española.
 - **Ciencia de Datos** desarrollará e incorporará las herramientas tecnológicas necesarias para llevar a cabo la conexión entre la información clínica en su más amplio sentido y los datos generados en IMPaCT.
 - **Medicina Genómica** proporcionará soporte genómico al programa de Medicina Predictiva y deberá prestar servicios empleando tecnologías que actualmente están en el marco de la investigación, a través de centros de secuenciación de altas prestaciones, con la intención de ayudar en el diagnóstico de personas con enfermedades sin diagnóstico.
- Consta, además, de dos **líneas transversales**: la ética de los datos y la internacionalización de la plataforma, que son comunes a los tres programas.



LÍNEA ESTRATÉGICA TRANSVERSAL 1. ÉTICA E INTEGRIDAD CIENTÍFICA

Identificar las cuestiones ético-legales relacionadas con la actividad de IMPaCT (información, datos genómicos...), tanto en el marco sanitario asistencial, como en la investigación.

Establecer los procedimientos para garantizar los principios FAIR (Findable, Accessible, Interoperable and Reusable) en la organización y gestión de la información en IMPaCT.

Establecer las provisiones para la adecuada protección de los datos personales de los participantes de la cohorte IMPaCT.

Definir un procedimiento de gestión de la información genómica, tanto a los participantes como a los profesionales, contemplando las normas para preservar su adecuada protección.

Catálogo del software de investigación desarrollado y/o utilizado en el marco de IMPaCT que sigue los principios de Ciencia Abierta.

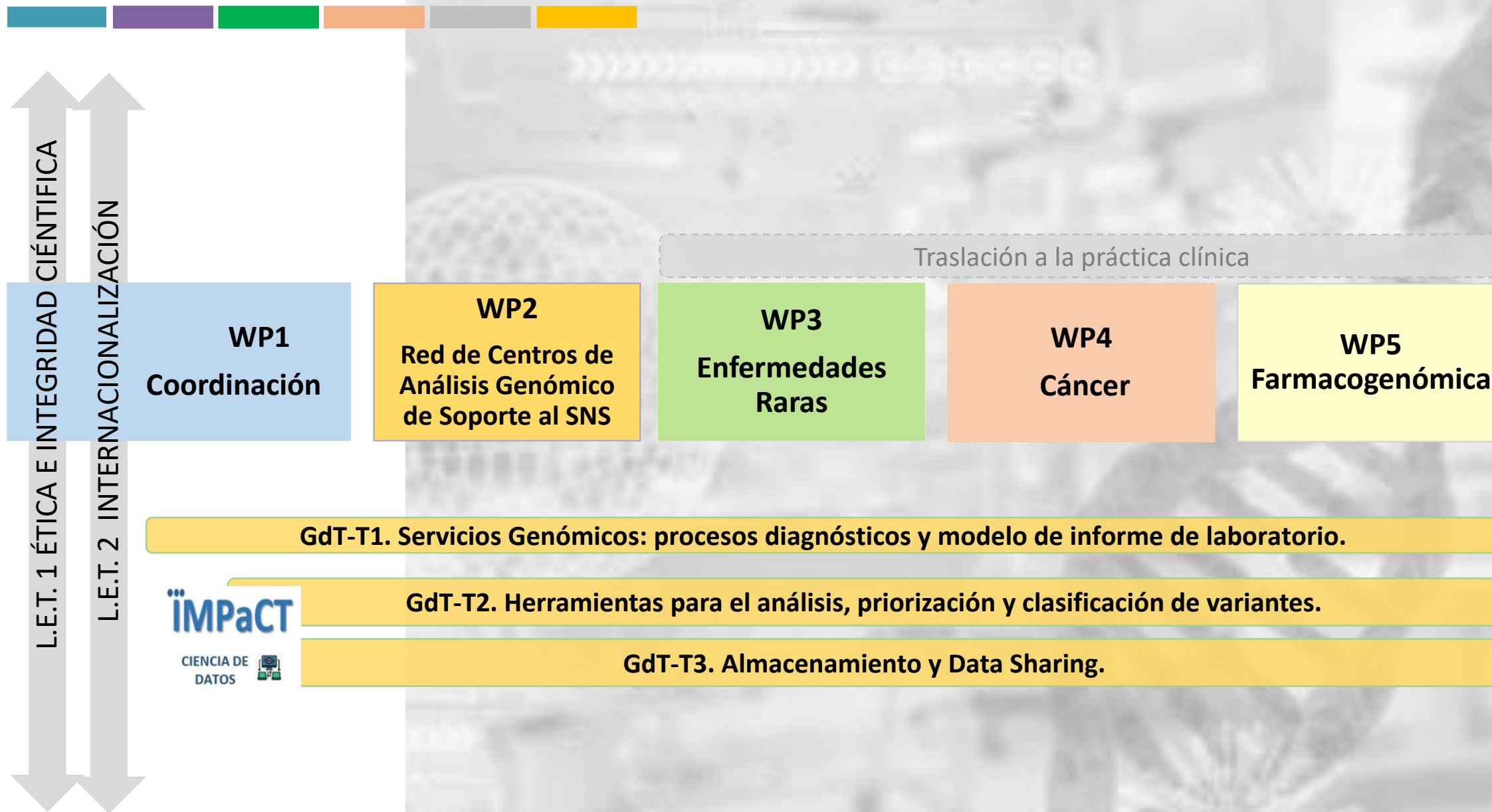


IMPACT MEDICINA GENÓMICA

Infraestructura genómica de centros para proporcionar servicios genómicos de alta complejidad diseñada para ser la base del desarrollo de la estrategia nacional de Medicina personalizada en materia de genómica

- Igual acceso de los ciudadanos a diagnósticos genómicos de alta complejidad (más allá de los incluido en cartera de servicios)
- Generación de datos genómicos de alta calidad para ser usados en investigación
- Biomarcadores genómicos accionables (de potencial utilidad clínica)

Casos de uso: Enfermedades raras, cáncer, farmacogenómica y genómica poblacional



ISCIII-IMPACT



Esther Sande

GdT-Transversales

PMP21
PMP22

IMPACT-GENÓMICA Comité Ejecutivo



WP1:
Ángel Carracedo



Lucía P. de Ayala

Beatriz Gómez

Carmen Ayuso/ Pilar Nicolás

Guillermo Lazcoz

Juan Luque

Transferencia



WP2: Ivo Gut

Beatriz Sobrino

Elena Vila

WP3: Pablo Lapunzina

Beatriz Morte

Yolanda Benítez

WP4: Gabriel Capella

Patricia Prada

WP5: Adrián Llerena

María Isidoro

Olalla Maroñas

L.E.T. 1 ÉTICA E INTEGRIDAD CIÉNTIFICA

L.E.T. 2 INTERNACIONALIZACIÓN

IMPACT-GENÓMICA - Red de Centros de Análisis Genómicos

Centros coordinadores

Centro	Responsable
Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX)	Beatriz Sobrino
Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG)	Ivo Gut/Mónica Bayés
Navarrabiomed (NB)	Ángel Alonso/Gonzalo R. Ordoñez

Grupos de Trabajo

Grupos de Trabajo	
GdT- Servicios genómicos	9 participantes
GdT- Laboratorio	7 participantes
GdT- Datos/análisis	6 participantes
GdT- Calidad	6 participantes
GdT- LIMS	7 participantes

Objetivos

1. Establecer **circuitos y protocolos** para proveer **servicios de genómica de alta complejidad al SNS**
2. Establecer y actualizar periódicamente protocolos estandarizados de laboratorio (**SOPs**) para la **secuenciación** de exomas y genomas.
3. Establecer y actualizar periódicamente protocolos estandarizados (**SOPs**) para el **análisis bioinformático** de exomas y genomas.
4. Participar en **programas de comparación entre laboratorios**.
5. Establecer un **modelo de gestión de los datos**.
6. Consensuar un **modelo de informe de laboratorio**.
7. Avanzar en los procesos de **certificaciones y acreditaciones**.
8. Implementar sistemas **LIMS** en los nuevos centros.
9. Establecer sistemas para garantizar el **acceso fácil y seguro a los datos genómicos** generados en el proyecto.



Estructura y acciones



17

Comunidades
Autónomas



110

Hospitales



9

Gestoras de casos



5

Grupos de trabajo

Equidad

Red de hospitales por todo el territorio para la selección de casos (aproximadamente 2000 casos). Un centro coordinador por cada Comunidad Autónoma. Nueve gestoras de casos.

Servicios genómicos

Criterios de inclusión: Deseable WES completo, aunque no imprescindible.

Pruebas a realizar: WGS singleton. Abierta posibilidad de otras técnicas diagnósticas.

Recogida de la información clínica: HPO (*Human Phenotype Ontology*) como standard de fenotipado.

Herramienta / aplicación de gestión de la información de los pacientes:

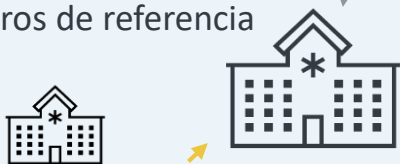
Creación de cinco grupos de trabajo para el adecuado cumplimiento de los objetivos.

IMPACT-GENÓMICA/Datos - GdT-Transversales

- ➔ Muestras
- ➔ Información clínica
- ➔ Datos genéticos

IMPACT-GENÓMICA

Centros de referencia



Centros asociados



Codificación muestras

Codificación pacientes

IMPACT

INFRAESTRUCTURA DE MEDICINA DE PRECISION
ASOCIADA A LA CIENCIA Y LA TECNOLOGIA

MEDICINA GENOMICA

ciberer

Usuario:

Contraseña:

Aceptar

Recordar contraseña

GdT-T1.

Servicios Genómicos: procesos diagnósticos y modelo de informe de laboratorio

Informe de laboratorio



Centro NGS
y análisis

GdT-T2.
Herramientas para el análisis, priorización y clasificación de variantes



Análisis de datos de secuenciación

Información clínica relevante codificada (HPO, sexo, etc)

GdT-T3.
Almacenamiento y Data Sharing

Fastq/vcf

Fastq



EUROPEAN
GENOME-PHENOME
ARCHIVE



Beacon

IMPACT-DATOS

IMPACT-GENÓMICA

Plataforma IMPaCT-GENÓMICA

Datos incluidos en servidor CIBER

IMPACT

INFRAESTRUCTURA DE MEDICINA DE PRECISION
ASOCIADA A LA CIENCIA Y LA TECNOLOGIA

MEDICINA GENOMICA

ciberer

Usuario:

Contraseña:

Aceptar

Recordar contraseña

Acceso mediante usuario y contraseña

Gestión proyecto

Gestión de casos

Incorporación información clínica

Evaluación y discusión de casos

Correlación fenotipo - genotipo

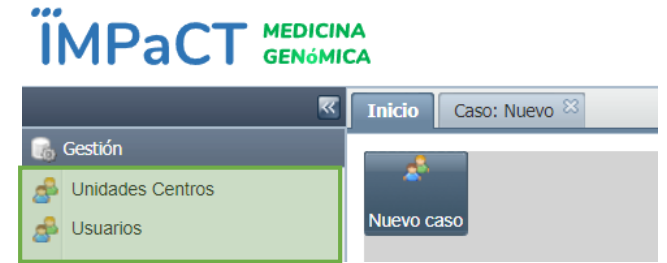
Registro de la información clínica

Datos de contacto	Bioquímica y otras analíticas
Datos del paciente	Pruebas complementarias
Registro de muestras	Datos Genéticos
Motivo de la consulta	Pruebas previstas
Curso de la patología	Tratamientos e intervenciones
Antecedentes pre/perinatales	Historia de derivación
Desarrollo psicomotor	Fenotipo HPO
Antecedentes familiares	Cancer somático
Somatometría	Informe Evaluador
Dismorfología	Evolución y resolución del caso
Exploración otros órganos	
Neurocognitivo/conductual	Estudio NGS

Codificación pacientes

Codificación muestras

Registro de los Centros y Usuarios involucrados en el proyecto



Fenotipado Human Phenotype Ontology (HPO)

Busqueda:

Listado HPO				
HPO	Termino	Term	Categorías	
<input type="checkbox"/>	0002914	Hipercloriduria	Hyperchloriduria	Anomalía del metabolismo / homeostasis, Anor...
<input type="checkbox"/>	0002918	Hipermagnesemia	Hypermagnesemia	Anomalía del metabolismo / homeostasis
<input type="checkbox"/>	0002938	Hiperlordosis lumbar	Lumbar hyperlordosis	Abnormality of the musculoskeletal system
<input type="checkbox"/>	0002963	Prueba de hipersensibilidad cutánea retardada anormal	Abnormal delayed hypersensitivity skin test	Anomalía del metabolismo / homeostasis, Fen...
<input type="checkbox"/>	0002972	Disminución de hipersensibilidad retardada	Reduced delayed hypersensitivity	Anomalía del metabolismo / homeostasis, Fen...
<input type="checkbox"/>	0003072	Hipercalcemia	Hypercalcemia	Anomalía del metabolismo / homeostasis
<input checked="" type="checkbox"/>	0003074	Hiperglucemia	Hyperglycemia	Anomalía del metabolismo / homeostasis
<input type="checkbox"/>	0003077	Hiperlipidemia	Hyperlipidemia	Anomalía del metabolismo / homeostasis

Página 2 de 1 Mostrando 101 - 200 de 100

HPOs seleccionados				
HPO	Termino	Presencia	Grado	Signo guía
<input checked="" type="checkbox"/>	0000238	Si	Severo	Si
<input type="checkbox"/>	0003074	Si	Leve	No

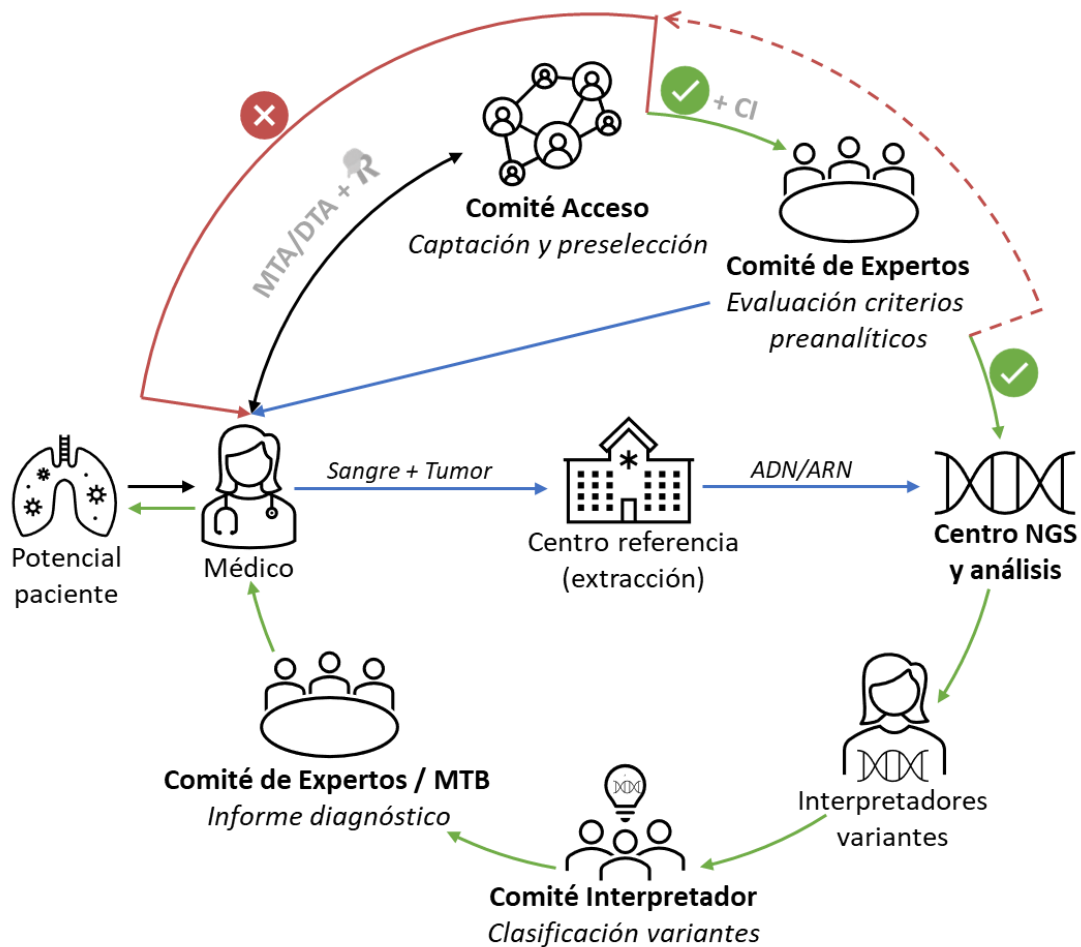
Plataforma IMPaCT-GENÓMICA:



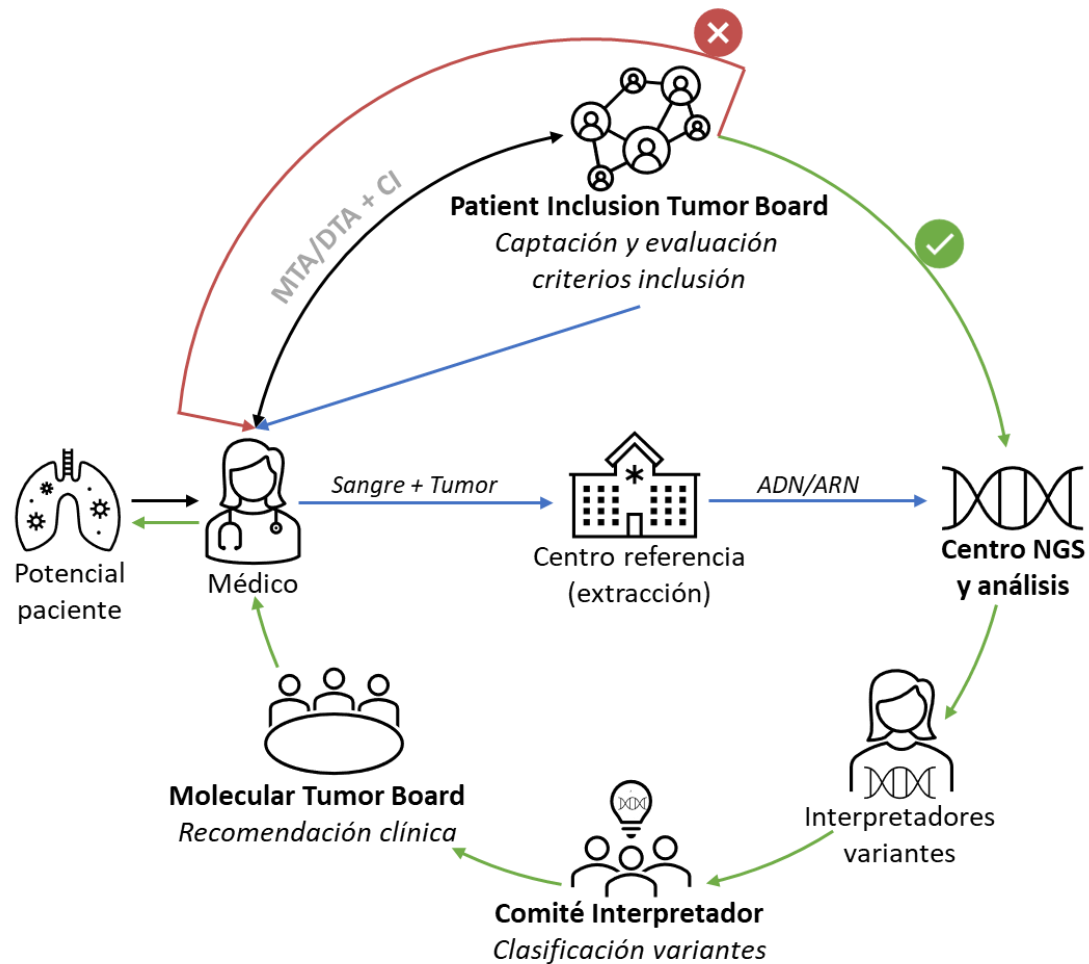
- Datos incluidos en servidor CIBER (requisitos legales)
- Contemplado en Consentimiento Informado
- Acceso mediante usuario y contraseña.
- Alta de usuarios: controlado por gestor principal/responsable de plataforma.
- Diferentes niveles de permisos para acceder a casos particulares.
- Los datos se estructuran por distintos niveles (WP/CCAA), de forma que cada usuario tiene acceso restringido según su perfil.
- Permite “compartir”, de forma anónima y codificada los datos clínicos
- Acceso con restricciones de otros usuarios para evaluación o discusión de los casos (no visualiza datos del paciente ni centro emisor).

Coordinación WP4 (Cáncer)

Cáncer Hereditario



Cáncer Primario Origen Desconocido



Objetivos

Cáncer Hereditario

Resolver el diagnóstico genético de casos no resueltos con las herramientas disponibles en la rutina asistencial.

4 meses

Cáncer Primario Origen Desconocido

Realizar una **recomendación clínica** con valor predictivo en base al análisis genómico, herramienta no disponible en la rutina asistencial.

4 semanas

Acciones específicas

1. Crear los Comités de Expertos Clínico-Patológicos, el Comité de Interpretación de variantes y los Molecular Tumor Boards.
2. Establecer y actualizar protocolos estandarizados de laboratorio (SOPs) para procesamiento muestras somáticas.
3. Establecer las guías para la interpretación de variantes en genes en cáncer y consensuar un modelo de informe de clínico.
4. Data sharing y data discovery federado utilizando plataformas para el análisis de datos clínicos y genómicos (en colaboración con WP2 y Programa 2) .
5. Proyectos piloto en cáncer hereditario no diagnosticado y mutación somática en cáncer.

1. Conexión con la red de Farmacovigilancia y establecimiento del flujo de muestras.
2. Crear los comités de expertos y comités de interpretación de resultados.
3. Establecer y actualizar protocolos estandarizados de laboratorio (SOPs) para reacciones adversas graves a fármacos.
4. Consensuar un modelo de informe de clínico con recomendaciones clínicas y elaborar Guías Clínicas.
5. Proporcionar servicios genómicos de diagnóstico de alta complejidad de forma equitativa a todo el territorio para reacciones graves adversas a fármacos y vacunas.
6. Data sharing y data discovery federado utilizando plataformas para el análisis de datos clínicos y genómicos como EGA (en colaboración con WP2 e IMPACT-Data).
7. Interrelación con Programa 1 de Epidemiología (Genotipado de cohorte).

Centros coordinadores

Comunidad Autónoma

Castilla y León
Extremadura
Galicia
Madrid

Valencia

Centro

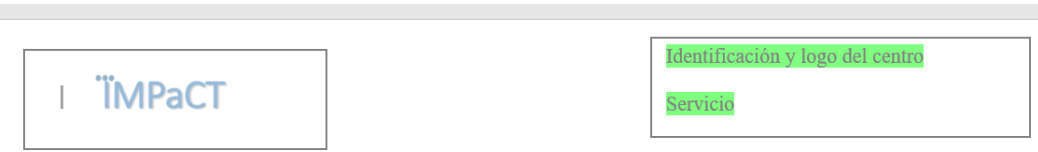
Complejo Asistencial de Salamanca
Instituto Universitario de Investigación Biosanitaria de Extremadura
Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica
Hospital La Princesa
CNIO
Instituto de Investigación sanitaria La Fe

Responsable

María Isidoro
Adrián Llerena
Olalla Maroñas
Amigo
Francisco Abad
Anna González Neira
María José Herrero

Grupos de Trabajo

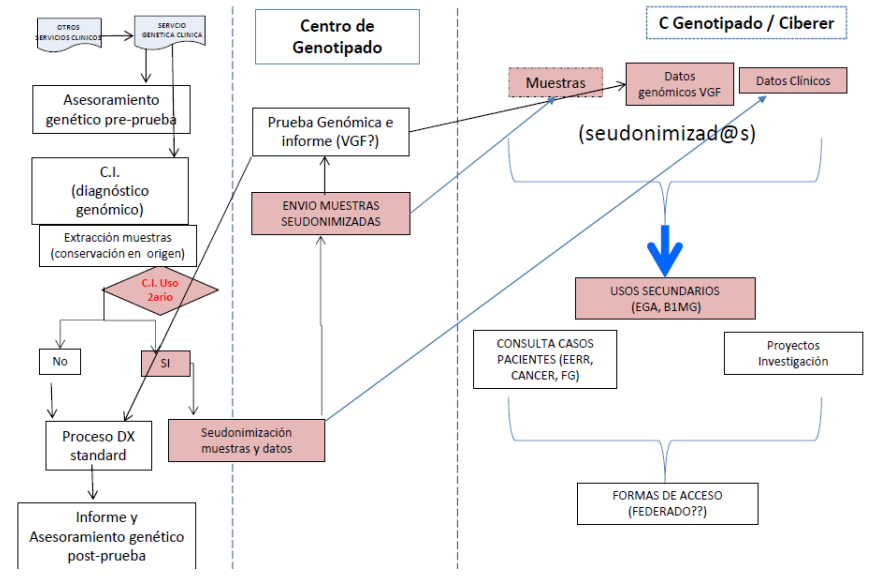
GdT- Creación de la comisión de Farmacogenética
GdT- Control de calidad: Validación y Proficiency Testing
GdT- Identificación de nuevos biomarcadores
GdT- Genómica poblacional



HOJA DE INFORMACIÓN PARA PARTICIPANTE EN EL PROGRAMA IMPACT-GENÓMICA

1. OBJETIVO Y FINALIDAD DEL PROGRAMA IMPACT-GENÓMICA

Las enfermedades de base genética son una de las principales causas de mortalidad, discapacidad y dependencia en los países desarrollados. En el momento actual se dispone del conocimiento obtenido del proyecto genoma humano, y existe un gran desarrollo de las herramientas biotecnológicas. Gracias a estos avances, el estudio de las causas embriológicas, fisiopatológicas y genéticas de estos procesos permitirá una prevención, diagnóstico y tratamientos más eficaces, con el objetivo final de disminuir la prevalencia y la morbilidad de estos procesos. Así mismo, a través de la farmacogenética se podrán tratar de modo más eficaz y seguro enfermedades de base genética y también comunes.



ELSI: IMPaCT Genómica

WP1

Carmen Ayuso - Pilar Nicolás- Panel of experts-

Guillermo Lazcoz

Coordination with 1+M Genomes

Inform consent model allowing the use for research and shareability of clinical and genomic data

Approved by the ISCIII EC

Mandatory for patient's inclusion in the program)

Additional IC for diagnosis (model offered to centers)

Signature of MTA/DTA (in process)

Carmen Ayuso - Pilar Nicolás-
Guillermo Lazcoz



Contribución grupo ELSI en objetivos IMPACT-GENÓMICA

- Establecimiento de un **flujo de procesos diagnósticos** en Medicina Genómica.
- Establecer mecanismos para la **incorporación futura de otros casos de uso** de la Medicina Genómica dentro de la infraestructura IMPACT.



Objetivos línea estratégica transversal 1: Ética



Establecimiento del **marco ético-legal de IMPACT**

Definición e implementación de los **protocolos que garanticen la protección de la información personal, clínica y genómica** gestionada en IMPACT

Comunicación a los sujetos participantes en los programas IMPACT ajustada a los principios éticos: **Documentos de información y consentimiento informado**

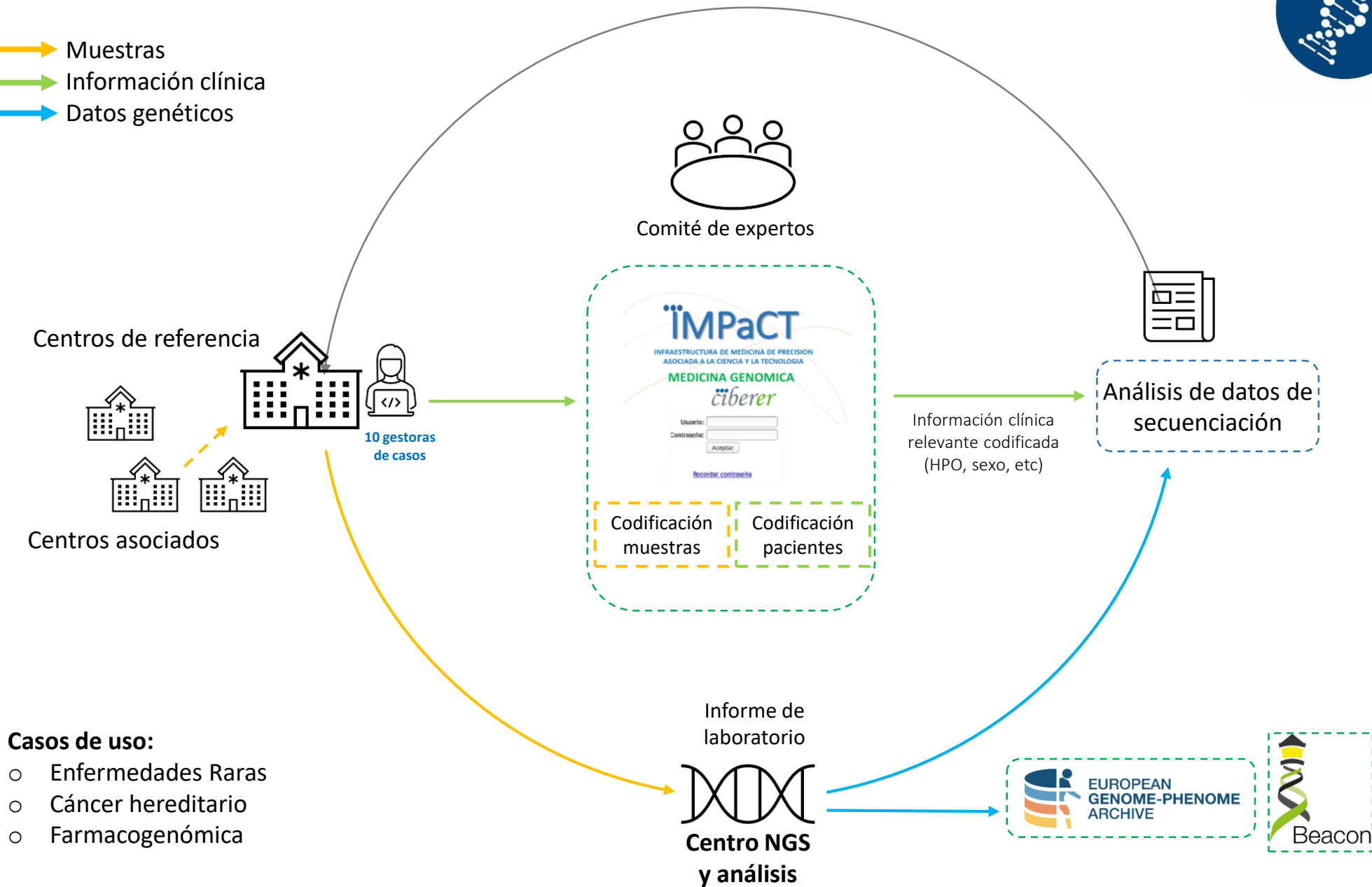
Definición de los **protocolos de acceso y uso de la información generada en IMPACT** por la comunidad científica

IMPACT-GENÓMICA. Doble circuito: Asistencial e Investigación



IMPACT
Genómica

- ➔ Muestras
- ➔ Información clínica
- ➔ Datos genéticos



Objeto diagnóstico: El Programa de secuenciación genómica (WGS) se inicia una vez agotado ya el proceso asistencial estándar, cuando el conocimiento actual y las pruebas diagnósticas de rutina no permiten llegar a un diagnóstico. (...) *El objetivo principal del programa IMPACT es descubrir alteraciones en su genoma como causantes de enfermedades y así avanzar en su diagnóstico.*

Consentimiento sobre participación en diagnóstico;

- + Deseo de ser informado/a sobre **hallazgos de utilidad clínica** ;
- + Autorización para ser contactado/a en el caso de necesitar **más información o muestras biológicas adicionales** ;
- + Deseo de ser **re-contactado/a** en el futuro si se obtuviera nueva **información de importancia, en relación a la enfermedad que se está estudiando;**
- + Deseo de ser informado sobre **hallazgos inesperados con posible impacto significativo** sobre su salud y/o de sus familiares

Información sobre extracción de muestras y riesgos: genérica sangre/saliva (*)

Almacenamiento muestras: corresponde al Hospital/Centro asistencial del paciente en las condiciones de garantía y seguridad que exige la legislación vigente. Las muestras serán almacenadas durante (tiempo establecido por el centro conforme a la normativa aplicable. Ej. en tanto la conservación de las mismas sea de interés clínico para el paciente y para sus familiares).

Responsable tratamiento de datos = Centro clínico pertinente

Base legal tratamiento de los datos: la obligación de archivo de la documentación clínica de los pacientes que corresponde a los centros sanitarios, con fines de diagnóstico médico, tratamiento de tipo sanitario y gestión de sistemas y servicios de asistencia sanitaria.

Objetivo investigación: impulsar la investigación a través de la compartición de los datos generados en su estudio genómico, integrados en un repositorio, y así fomentar la innovación orientada a la implementación de la Medicina de Precisión como instrumento que contribuye a la sostenibilidad y eficiencia del SNS.

Clases de datos: (1) Datos demográficos y clínicos obtenidos de HC y (2) Datos genómicos obtenidos de la secuenciación masiva.

Riesgos: relacionados con la seguridad en el procesamiento de los datos

Consentimiento sobre participación en investigación con utilización de datos clínicos y genómicos seudonimizados;

+ para la utilización de los datos en **reuniones científicas, congresos médicos y publicaciones científicas;**

+ autorización para contacto en caso de requerir **más información;**

+ deseo de ser informado/a en caso de que se obtenga **información confirmada clínicamente con relevancia para el paciente o sus familiares**

Responsable tratamiento de datos = CIBER

Base legal tratamiento: Las bases legales de este tratamiento serán el interés público del programa y el interés legítimo de los responsables del tratamiento, dada su finalidad de investigación científica y de mejora de la gestión de servicios de salud. [El consentimiento NO es la base legal del tratamiento]

El CI permite cumplir un aspecto ético de mayor respeto a la autonomía del paciente

Almacenamiento de datos: Los datos se almacenarán en una base de datos (repositorio) con las medidas necesarias para garantizar la seguridad de la información. Los datos clínicos y genómicos se almacenarán en este repositorio tras haber eliminado cualquier información que le pueda identificar. No obstante, se mantendrá un vínculo entre los datos y su identidad.

Plazo: Los datos se almacenarán durante el periodo de duración de la infraestructura creada por el proyecto IMPACT, cuya utilidad y objetivos es previsible que se extiendan durante un largo plazo, al menos de **30 años**. La actividad de la infraestructura podrá ser seguida a través de la página web arriba indicada.

Hojas de información al paciente y consentimiento informado (HIP-CI)	Modelo CI diagnóstico* (fin asistencial)	EERR (WP3)
		Cáncer (WP4)
	CI uso secundario* (fin investigación científica)	
	CI adaptado a menores* uso secundario	
	CI familiares de fallecidos uso secundario	
Política para la participación de MENORES DE EDAD*		
Política para la participación de PERSONAS CON DISCAPACIDAD		
Política para el tratamiento de muestras y datos de PERSONAS FALLECIDAS		
Política de retorno de resultados clínicos -hallazgos incidentales- **		

* Evaluado por
CEI-ISCIII

** En
desarrollo

Circuito de diagnóstico (contexto asistencial)

- CI diagnóstico (modelo)
- Circuito de muestras y datos (clínicos + genéticos)
- Responsable tratamiento de datos: **hospitales, indiferente de donde se ubiquen los datos:**
 - Centros secuenciación (como prestadores de un servicio)
 - CIBER (como responsable de la Plataforma “IMPACT”)

Circuito de investigación (uso secundario)

- CI investigación (específico IMPACT-GENÓMICA)
- Circuito para uso exclusivo de datos (clínicos + genéticos)
- Responsable tratamiento de datos: **CIBER, indiferente dónde se ubiquen los datos:**
 - Repositorio interno o externo
 - Plataforma “EGA”



- Un solo documento (MTA y DTA).
- Firman instituciones involucradas: revisión ética del acuerdo.
- Refleja el circuito de los datos.
- Contiene obligaciones de las partes y condiciones de utilización de muestras y datos.
- Describe roles legales.
- Garantiza derechos de los pacientes. Está vinculado al documento de información y consentimiento
- Permite su uso futuro en investigación: pendiente desarrollo de políticas concretas.

PARTES Y ROLES

- **HOSPITAL: Responsable del tratamiento DE LOS DATOS**
- **CENTROS DE SECUENCIACIÓN: Encargado del tratamiento.**
- **CIBER: Encargado del tratamiento (durante CIRCUITO ASISTENCIAL) / Responsable del tratamiento (uso para investigación)**

Tareas realizadas

1. **Definición de los circuitos y elaboración de modelos de CI : diagnóstico-asistencial y de uso secundario.**
2. **(Evaluación ante CEI-ISCI. Informe favorable (14/03/2022)).**
3. **Redacción de políticas IMPACT de sujetos vulnerables:** (Menores, fallecidos y discapacidad)
4. **Revisión MTA/DTA.** Doble objetivo: (1) flujo de muestras y datos con fines diagnóstico-asistenciales y (2) transferencia de datos generados en el circuito diagnóstico-asistencial para su uso secundario

en proceso

1. Documento resumen con los ítems relevancia ético-legal identificados en cada caso de uso..
2. Lista de documentos legales y guías éticas de aplicación.
3. Política de gobernanza de la infraestructura IMPACT para el acceso y uso de los datos con fines de investigación científica.

En proceso

1. Colaboración con IMPACT-DATA e IMPACT-COHORTE (GdT Horizontal integridad científica).
2. Desarrollo de políticas concretas:
 - Política de acceso y uso con fines de investigación.
 - Política de transparencia.



- **Proceso de firmas:** De Hospital a Centro de secuenciación 1, de ahí a centro de secuenciación 2 y al centro de secuenciación 3 que se lo pasa a CIBER y CIBER devuelve a todos.... Por 110 hospitales!!!

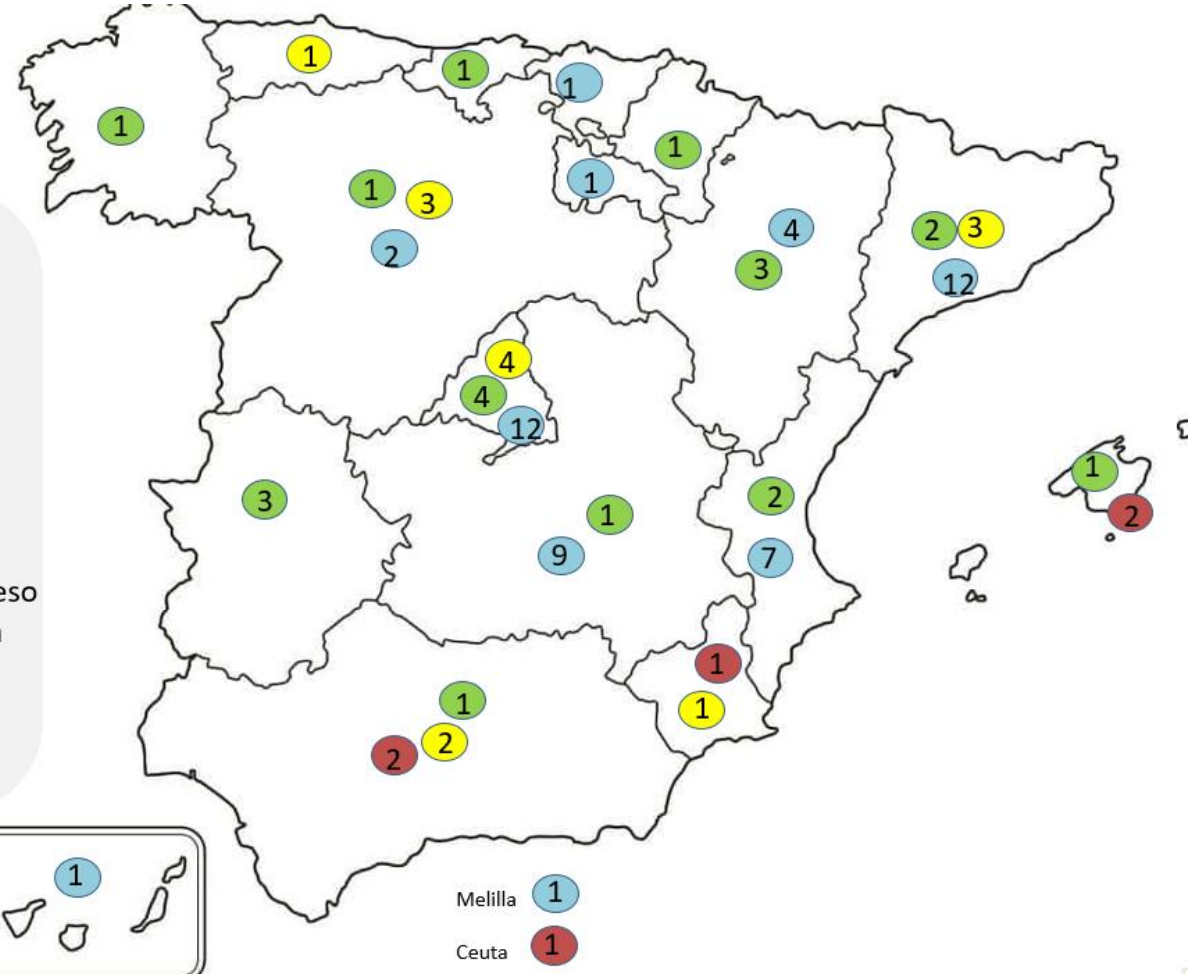
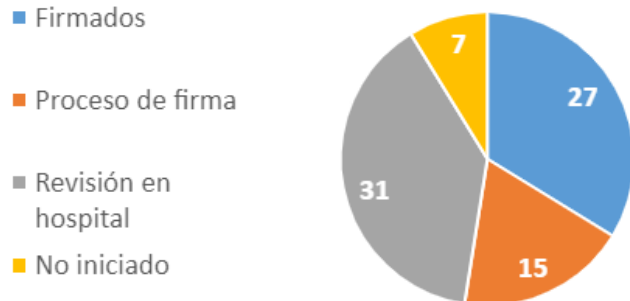
22.11.2022

Estado firmas MTAs

Total hospitales 110
Total MTAs 91
CEIC 22



Hospitales cubiertos con los MTA/DTA



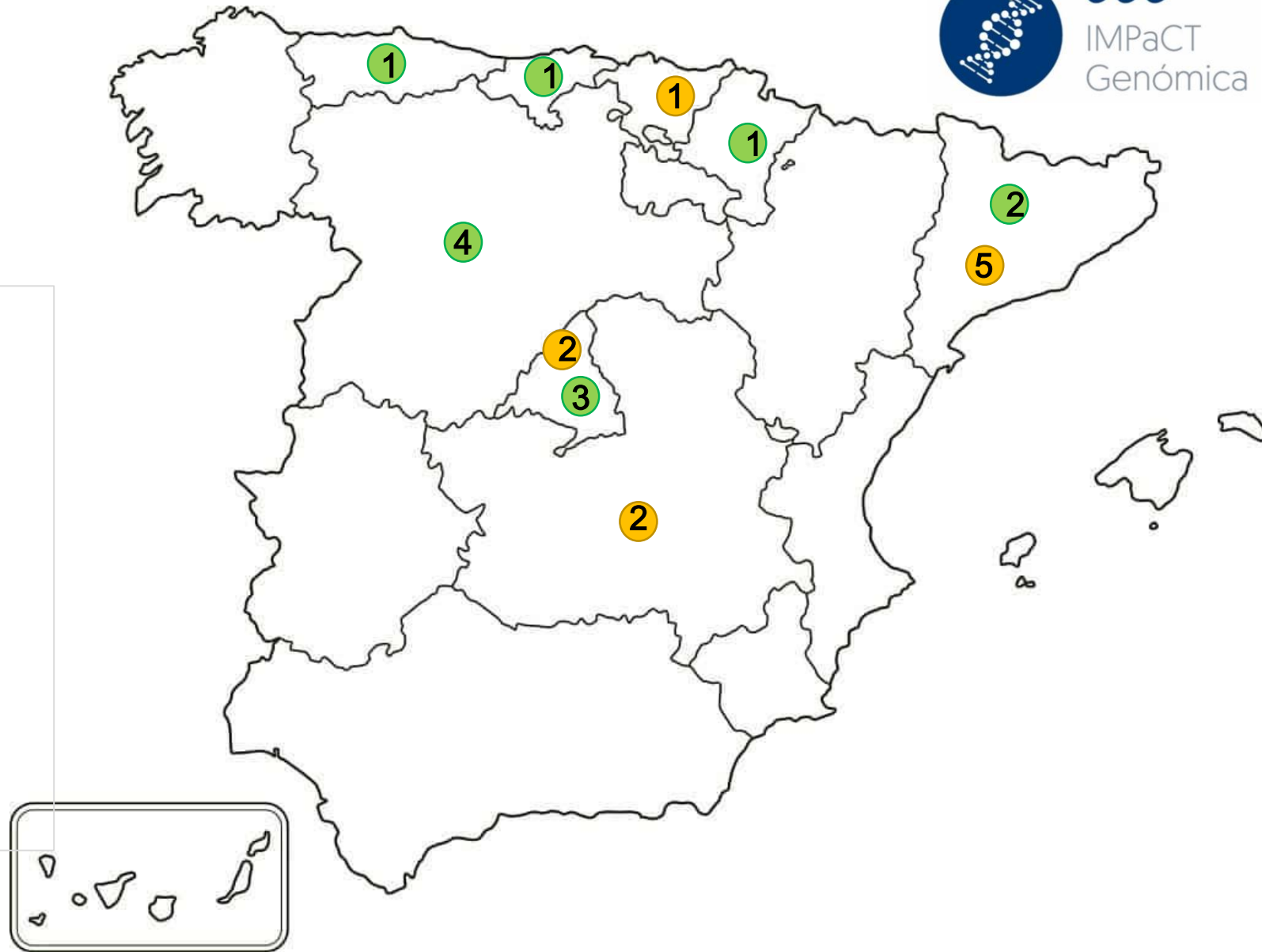
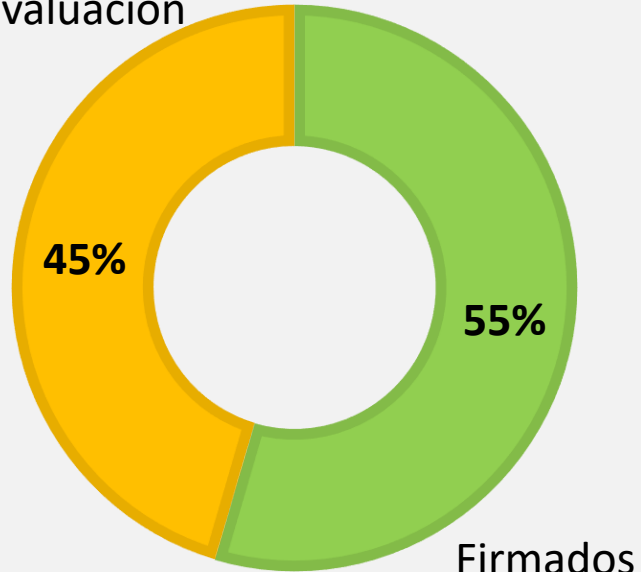
IMPACT-GENÓMICA. Aprobaciones de CEICs

22.11.2022

Estado CEICs

Total 22

En evaluación





FAQs



Q: ¿Qué se hará con el sobrante de las muestras? ¿Es posible que pasen a biobancos?

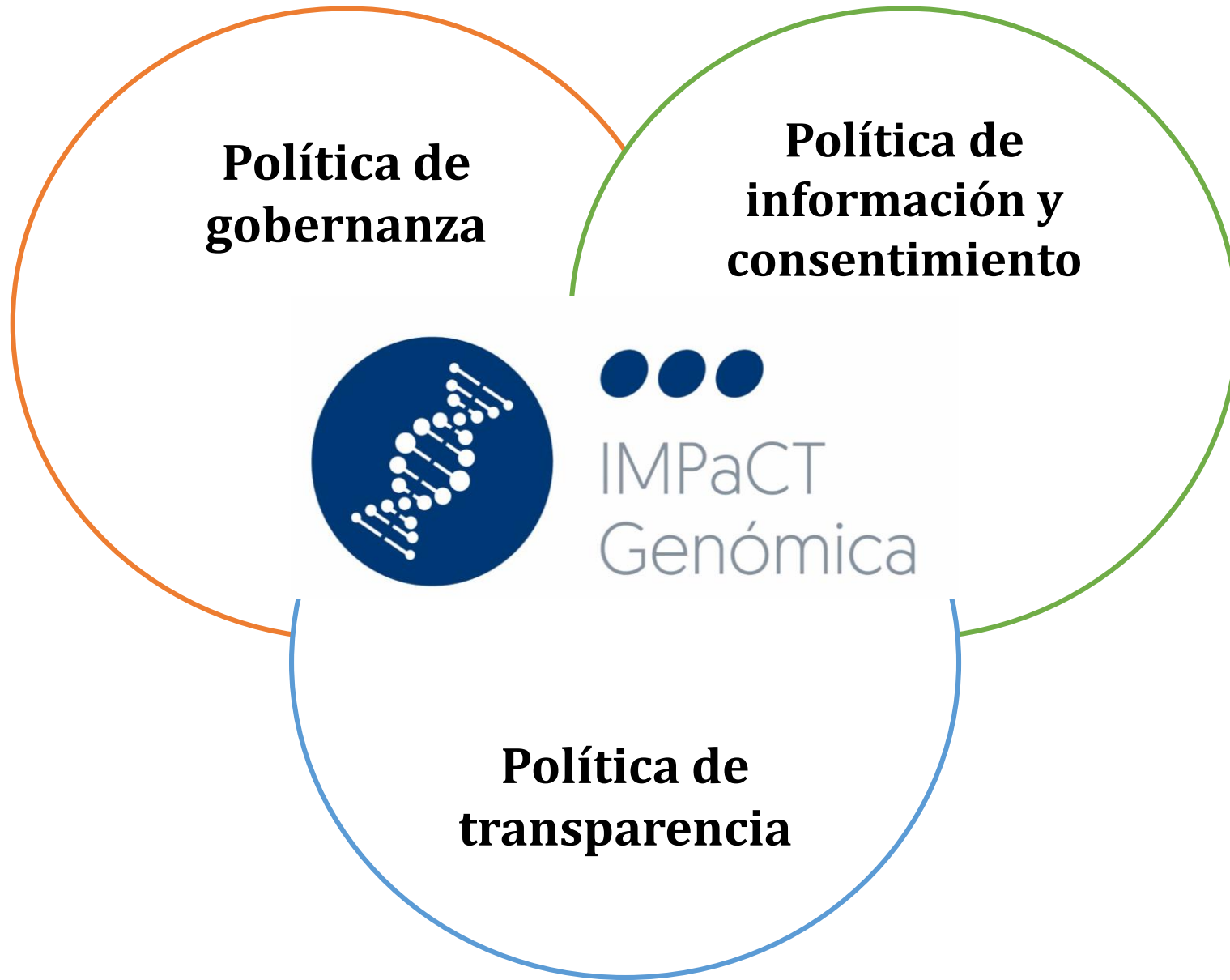
A: La cantidad de muestra solicitada es la mínima e imprescindible para la realización de las pruebas genéticas. No está previsto que sobre nada, pero de hacerlo, se devolverá a los centros. Dado que los análisis genéticos se realizan en el ámbito clínico, los centros seguirán con las muestras los procedimientos habituales que sigan con las demás muestras obtenidas con propósitos asistenciales. Para poder incorporarlas a un biobanco, el paciente habrá de firmar el consentimiento específico del biobanco, al igual que sucede con cualquier otra muestra asistencial que se obtenga en el centro.

Q: ¿Puede participar cualquier hospital que esté interesado?

A: Son los coordinadores de CCAA los que seleccionan a los hospitales participantes, por lo que si el coordinador lo considera pertinente, podría firmar el MTA como los demás.

Q: ¿Es posible utilizar muestras de pacientes que ya tienen almacenadas en biobanco?

A: Entendiendo que el contacto asistencial con el paciente no es un problema y que asistirá a





Circuito de datos	1ª fase: Cesión de los datos del circuito diagnóstico al circuito de investigación	MTA/DTA
	2ª fase: Diseño del repositorio de datos IMPACT-GENÓMICA para su uso con fines de investigación científica	Contratos con encargados tratamiento datos
	3ª fase: Acceso a los datos con fines de investigación científica por terceros	Protocolo y modelos de solicitud acceso al repositorio
Evaluación de Impacto de Protección de Datos (EIPD) – CIBER (responsable tratamiento)		
Protocolo para la supervisión ética de la política de gobernanza		

**** En desarrollo**



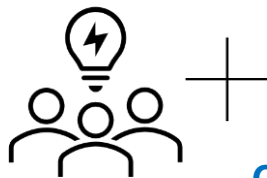
> 100 hospitales



Flujo de procesos



3 Centros de
secuenciación



20 Grupos de
trabajo



Colaboración con
IMPACT Data
(G.T. Transversales)



Proficiency
Testing



Informe de laboratorio
/ Protocolos
estandarizados



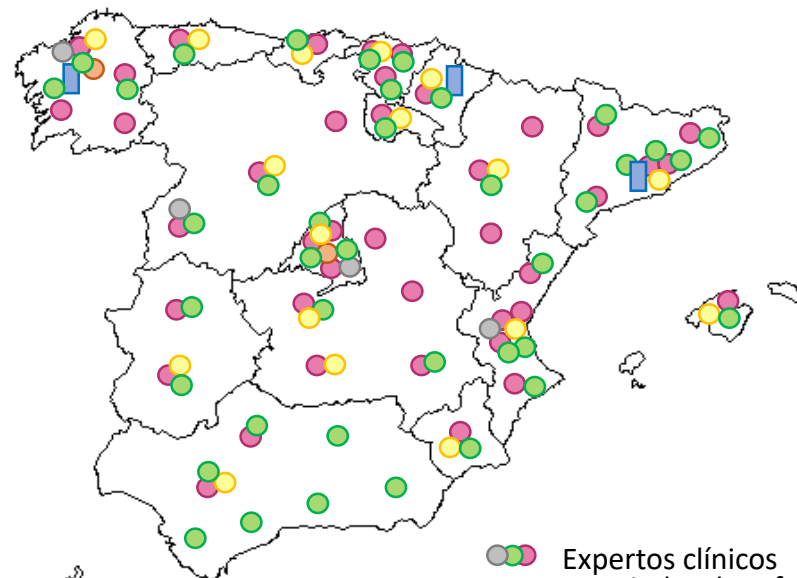
Alianza con
pacientes



5 Talleres



Plataforma de registro
de información clínica



Consentimientos
informados



6 Comités de
expertos



Selección de
casos



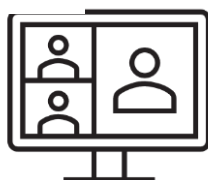
Guías clínicas



Difusión



Modelo de informe
diagnóstico



>175 Reuniones



Equipo de gestión



>300
colaboradores
directos



Análisis de
datos

Entidades participantes

CIBER (Entidad solicitante)

Hospital Universitario La Paz (HULP)
 Fundació Centre De Regulació Genòmica (CNAG)
 Navarrabiomed (NB)
 Instituto Universitario De Investigación Biosanitaria De Extremadura.
 Servicio Extremeño De Salud (SES)
 Insitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)
 Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL)
 Universidad de Navarra (UNAV)
 Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)
 Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO)
 Fundación Progreso y Salud (FPS)
 Hospital 12 de Octubre (i+12)
 Instituto de Investigación Biosanitaria Sant Pau (IIB Sant Pau)
 Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)
 Universidad de Oviedo (UNIOV)
 Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Fundación Instituto
 de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FPGMX)
 Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)
 Instituto de Investigación Sanitaria Valencia (INCLIVA)

Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IISA)
 Instituto de Investigación Sanitario del Principado de Asturias (ISPA)
 Hospital Universitario Son Espases (HUSE)
 Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil (CHUIMI)
 Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL)
 Hospital Virgen de la Salud (HVS)
 Instituto Hospital del Mar Investigaciones Médicas (IMIM)
 Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD)
 Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS)
 Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD)
 Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR)
 Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IISLaFe)
 Fundación Rioja Salud (CIBIR)
 Fundación para la Formación e Investigación Biomédica (FFIB)
 Murcia (FFIS)
 Hospital La Princesa (HLP)
 Instituto de Investigación Sanitaria de Galicia (IISG)
 Hospital Universitario de Badajoz (HUBA)
 Universidad País Vasco (UPV)
 Universidad de Valladolid (UVa)
 Universidade de Santiago de Compostela (USC)

Carmen Ayuso
 Guillermo Laco
 Pilar Nicolás
 Esther Sande
 Beatriz Morte

Financiado por





- Evaluación de Impacto. Y si es un estudio de “alto impacto”, fic... complementaria evaluada previamente a la gestión de la conformidad y de la firma del contrato.
- Firma del contrato de “estudio de investigación biomédica” entre hospital / Fundaciones de gestión y Promotor (CIBER): “Importe: 0 €” y Cláusulas “no aplica” (x 110 Hospitales...)
- Plan de gestión de datos

.... más papeleo

CLÁUSULA 7ª. PACIENTES A INCLUIR Y PRESUPUESTO

El Promotor acuerda hacer efectiva la cantidad de 0 Euros por paciente concluido y evaluable como se describe en el Protocolo. El número estimado de pacientes a incluir será de 500 pacientes.

Los pacientes que deban abandonar el estudio por un efecto adverso atribuible al material sanitario en investigación serán considerados, a efectos de pago, como evaluables.

El presupuesto del estudio queda desglosado por conceptos y por paciente como sigue:

1. Compensaciones al servicio/personal investigador 70% (*).....0€
2. Compensación Centro 10% (*).....0€

Total gastos de servicios/ personal investigador.....0€

3. Contribución del Promotor al sostenimiento y mejora de la infraestructura docente, de investigación y divulgación del Centro a través de la FIDIS que consistirá en el 20% del total pagado por paciente o por total del estudio, una vez deducido el coste de las pruebas diagnósticas (a determinar por el Hospital) 20% (*).....0€

Total pago por paciente.....0€

(*) Porcentaje una vez deducido el coste de las pruebas diagnósticas.

A mayores se efectuará un pago de 600€ en concepto de Gestión Administrativa a la FIDIS, a la firma del contrato. NO APLICA

La formalización de Adendas al presente contrato, tendrá un coste unitario de 300€ pagaderos a la Firma de cada Adenda. NO APLICA

La FIDIS, facturará el 100% de los servicios prestados al Promotor, con repercusión de los impuestos que resulten aplicables. NO APLICA

El pago será realizado por el PROMOTOR o CRO a la FIDIS donde se ingresará el 100% del presupuesto objeto del estudio, dentro de los treinta días siguientes a la justificación por parte del Investigador de haber realizado las fases anteriores. NO APLICA