

Aspectos éticos y recomendaciones para investigación en seres humanos en la era genómica

Ethical aspects and recommendations for human research in the genomic age

Lucía Cifuentes O.¹, Manuel Oyarzún G.², Karima Yarmuch G.³ y María Luz Bascuñán R.⁴

¹Profesora del Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas y Vice- Presidenta del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

²Presidente del CEISH y Profesor del Programa de Fisiopatología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³Abogada de la Dirección Jurídica y Miembro del CEISH, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

⁴Directora Departamento de Bioética y Humanidades Médicas y Miembro del CEISH, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

No contamos con fuente de financiamiento adicional a nuestro contrato Institucional
Los autores declaramos no tener conflictos de interés respecto del contenido de este artículo

Recibido: 18 de marzo de 2022 (segunda versión: 6 de septiembre de 2022) / Aceptado: 5 de octubre de 2022

Resumen

Este artículo revisa los principales desafíos éticos que plantea la investigación vinculada al genoma humano a la luz de la bibliografía internacional y entrega recomendaciones sobre su abordaje basada en nuestra experiencia en el Comité de Ética para la Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, incluyendo las regulaciones legales nacionales. Los estándares éticos de la investigación en seres humanos deben extremarse para proteger adecuadamente a los participantes en estudios involucrados con la genómica. Especialmente relevantes en este contexto son: la protección de la confidencialidad y anonimato; la política de entrega de resultados y la posibilidad de retirarse del estudio. Compartir datos resultantes de investigaciones genéticas permite optimizar recursos, otorga mayor transparencia y replicabilidad de los análisis y permite descubrir alteraciones genéticas responsables de enfermedades raras y genes involucrados en enfermedades hereditarias multifactoriales, además de contribuir al diseño de medicina de precisión y de nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, plantea grandes desafíos: proteger la privacidad y evitar la re-identificación de los voluntarios, la entrega de resultados con asesoría pre y post estudio. Estos aspectos requieren la elaboración de un cuidadoso proceso de consentimiento informado para investigaciones genómicas cuyos componentes principales se analizan en este artículo.

Palabras clave: genoma humano; investigación genética; consentimiento informado; confidencialidad; privacidad; comité ético-científico.

Abstract

This article reviews the main ethical challenges posed by human genome research in the light of the international literature and provides recommendations on how to approach them based on our experience in the Ethics Committee for Research on Human Subjects of the Faculty of Medicine, University of Chile, including national legal regulations. Ethical standards in human research must be extreme, in order to adequately protect participants in studies involving genomics. Particularly relevant in this context are the protection of confidentiality and anonymity; the policy of delivery of results and the possibility of withdrawing from the study. Sharing data resulting from genetic research optimizes resources, provides greater transparency, and replicability of the analyses and makes it possible to discover genetic alterations responsible for rare diseases and genes involved in multifactorial hereditary diseases, as well as contributing to the design of precision medicine and new therapeutic strategies. However, it poses great challenges: protecting privacy and avoiding re-identification of volunteers, delivery of results with pre- and post-study counseling. These aspects require the elaboration of a careful informed consent process for genomic research, the main components of which are discussed in this article.

Keywords: genome; human; genetic research; informed consent; confidentiality; privacy; ethics committee.

Correspondencia a:

Lucía Cifuentes Ovalle
lcifuent@uchile.cl

Introducción

El avance tecnológico de las últimas décadas ha permitido un desarrollo creciente de la genómica que viene a responder múltiples interrogantes relacionadas con la biología y la salud humana. El enorme desarrollo de esta disciplina ha generado grandes adelantos en el conocimiento, en base a una gran cantidad de información respecto de la variación genómica y su relación con distintos fenotipos de interés biomédico. Gran parte de este progreso obedece a la disponibilidad de datos genómicos de muchos individuos, sanos y enfermos¹, gracias a la reducción de costos de las técnicas de secuenciación, de la mano de la robotización y el avance de la bioinformática. Las primeras secuenciaciones de un genoma humano completo involucraban inversiones de varios millones de dólares, lo que hoy puede costar solo 1.000 dólares (E.U.A.) o menos; esto explica la gran cantidad de información genómica generada, mucha de ella disponible en bases de datos públicas. También se han desarrollado múltiples metodologías de análisis masivo de genes y una diversidad de técnicas para la detección de nuevos ARNs (en inglés miRNAs, *Long non-coding RNA*), ADN tumoral circulante, etc. Un aspecto adicional cuando se aplican técnicas de secuenciación, ya sea de genoma completo o exomas, es el hecho de que los resultados obtenidos son miles de variantes, más allá de aquellas relacionadas con la pregunta de investigación, y la mayoría de estas variaciones genómicas no tienen aún un significado conocido, pero en un futuro sí podrían demostrar implicancias en algún fenotipo. Esto hace que en el ámbito de la genómica, el proceso de consentimiento informado (CI) implique explicar claramente que existe desconocimiento del significado de algunos resultados².

El avance en el conocimiento brindado por el desarrollo de la genómica y el uso de bases de datos compartidas, ha permitido identificar las alteraciones genéticas de muchas enfermedades mendelianas, descubrir las causas de múltiples enfermedades raras³, cuyo diagnóstico era casi imposible en la era pre-genómica, conocer los genes involucrados en numerosas enfermedades comunes de herencia compleja o multifactorial^{4,5}, identificar genotipos asociados a mayor susceptibilidad o gravedad frente a enfermedades infecciosas^{6,7}, avanzar en la medicina de precisión identificando individuos que tendrán diferente respuesta a tratamientos específicos, utilizar información genómica para desarrollar nuevas terapias o individualizar nuevos blancos terapéuticos, además de enormes avances en otras áreas no médicas, como la biología evolutiva y antropología. Sin embargo, se debe destacar que todo este avance conlleva grandes desafíos desde el punto de vista ético, dada la naturaleza y eventual significado de los datos obtenidos, así como la gran cantidad de información que se adquiere.

Otras áreas en las que ha habido grandes avances en las últimas décadas son la biotecnología y la ingeniería genética que abren la posibilidad de intervención en el ser humano modificando su genoma, ya sea con fines terapéuticos que mejoran la calidad de vida de las personas enfermas, como también la posibilidad de diseñar “mejoramiento genético”, alterando lo que somos como especie. Los grandes dilemas que plantean estas áreas de desarrollo no son parte de la investigación genómica que abordaremos en este artículo, y sin duda, ameritan una discusión especial⁸.

El propósito de este artículo es revisar los desafíos éticos que plantea la investigación que involucra al genoma humano a la luz de la bibliografía internacional y entregar algunas recomendaciones sobre su abordaje, basada en nuestra experiencia en el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina (CEISH), Universidad de Chile.

Los estándares y resguardos éticos habituales de la investigación en seres humanos deben esmerarse para lograr la adecuada protección de los individuos que participan en proyectos de investigación vinculados con la genómica, lo que impone la obligación de atender a aspectos específicos especialmente relevantes en estas áreas de la investigación biomédica (Figura 1).

Aspectos relevantes y especiales para considerar en la investigación genómica

Resguardo de la confidencialidad y anonimato

Estos aspectos, si bien son relevantes en cualquier investigación biomédica, en los estudios genéticos adquieren aún mayor relevancia, ya que la información genética puede ser utilizada con fines comerciales, para localizar a individuos emparentados e incluso puede prestarse para promover conductas discriminatorias que pueden perjudicar a los sujetos participantes (dificultad para acceder a trabajos, seguros de salud o seguros de vida). Más aún, la información genética de un individuo incorporado en un proyecto de investigación también es información genética de sus familiares directos, por lo que cualquier diseminación de la información del sujeto participante, es también divulgación de la información de sus familiares, quienes probablemente desconocen la investigación en curso. Incluso se puede generar un riesgo de estigmatización o discriminación de grupos y comunidades.

Esto obliga a diseñar estrategias de protección de los datos obtenidos, los cuales deben ser tratados con códigos que no permitan identificar a las personas, pudiendo ser definitivamente anonimizados (destruyendo definitivamente el correlato entre el código y la identificación del probando –esta decisión impedirá entrega de resultados/

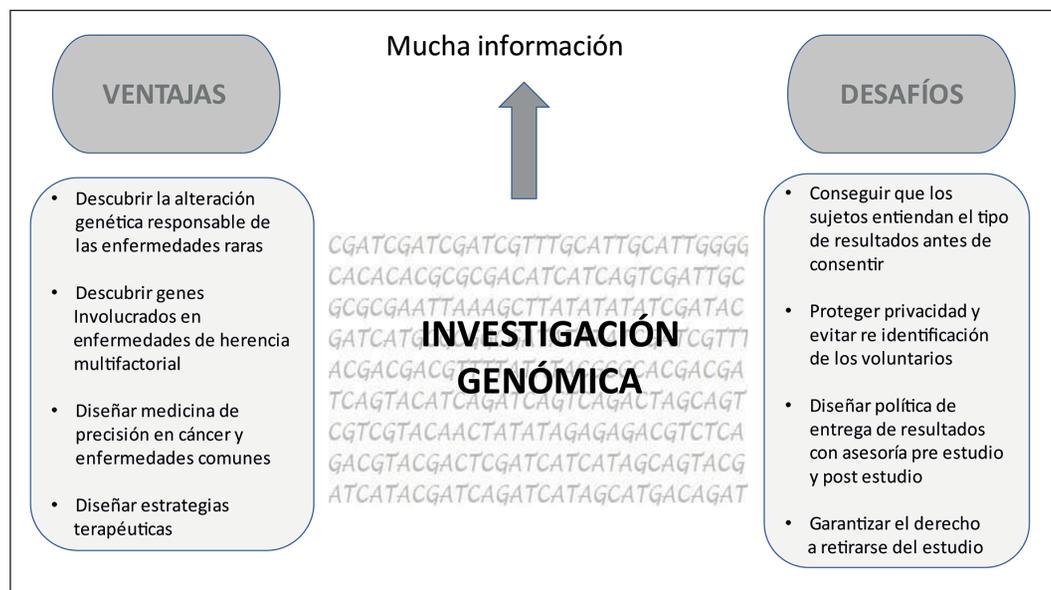


Figura 1. Desafíos éticos frente a investigaciones genómicas. (Elaboración propia).

hallazgos eventualmente útiles para el sujeto) o bien mantener este correlato solo accesible para algunos miembros del equipo que dirige el proyecto de investigación en el lugar de reclutamiento de voluntarios, con la debidas precauciones para proteger el acceso a la información identificadora por parte de personas ajenas a la dirección del proyecto. Estas medidas deben ser informadas a los sujetos en el proceso de consentimiento informado, de modo que comprendan los resguardos que tomarán los investigadores para velar por la confidencialidad y el anonimato, así como los eventuales riesgos de violación de esta privacidad. También se debe informar durante este proceso, la magnitud del riesgo que la información y los genotipos de los sujetos puedan ser re-identificados en caso de publicarse estudios científicos, o depositar resultados en bases de datos compartidas (ver más adelante).

Política de devolución de resultados a los participantes

En proyectos de investigación en el ámbito de la genética, se obtienen genotipos de los participantes que eventualmente podrían ser de interés o utilidad para estos desde el punto de vista médico.

La entrega de resultados debiera promoverse si estos pueden llevar a una acción médica que beneficiaría al sujeto. Esta entrega de resultados debiera estar apoyada por el asesoramiento genético correspondiente, ya que la interpretación y las implicancias de los genotipos obtenidos no es obvia ni evidente, y adicionalmente pueden incluir decisiones que involucren a los parientes directos del sujeto. El asesoramiento genético debe ser ofrecido

por un profesional de la salud experto en genética y tiene como objetivo explicar el significado, consecuencias, alternativas de manejo, etc. de los hallazgos genéticos, apoyando emocionalmente y permitiendo la libre toma de decisiones por parte del voluntario. Este asesoramiento debe ser ofrecido antes y después de la toma de muestra si es que los resultados que se obtendrán pueden ser de importancia médica para el sujeto o sus familiares directos. En el caso de estudios genómicos la información recogida es muy extensa e involucra información de cientos de miles de variantes en el genoma, que exceden a aquellas directamente relacionadas con la pregunta de investigación, por lo que se pueden generar diversos hallazgos incidentales que no se estaban buscando⁹. En términos generales, hay consenso en que estos deben ser informados a los sujetos que hayan expresado previamente su “deseo de saber”, en caso de existir una acción médica que va en beneficio directo de la salud de los involucrados, como lo sería por ejemplo la detección de una mutación en BRCA1 o BRCA2 que implica una alta probabilidad de desarrollar cáncer, por lo que advertir a la persona puede significar salvar su vida.

Una detección de esta naturaleza debe ser validada con un examen confirmatorio del hallazgo y obliga a un adecuado asesoramiento acerca de las implicancias del genotipo encontrado para el participante en el estudio y para sus familiares directos. La institución *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)* ha sugerido una lista de aquellos genes cuyas variantes debieran ser notificadas a los participantes, porque involucra acciones médicas que irían en su beneficio directo¹⁰

sustentadas en sólida evidencia científica y este listado, sin duda, irá creciendo en el futuro. Se ha estimado la probabilidad de un hallazgo incidental en genes que ameritarían una acción médica en claro beneficio de la persona en solo 2 o 3% de los sujetos estudiados^{11,12}. Es importante que los participantes conozcan que existe la posibilidad de hallazgos fortuitos de distinta naturaleza, aunque es muy baja, durante el proceso de obtención del CI, de manera que ellos puedan decidir anticipadamente si quieren o no quieren conocer este tipo de resultados y esta voluntad debe ser respetada por el equipo de investigadores. Es importante salvaguardar la autonomía del participante, ya que no es el equipo de investigación ni el médico clínico, sino la misma persona, quien debe decidir si será informado y qué tipo de información desea conocer¹³.

Existe otro tipo de hallazgos de importancia, aunque de utilidad no tan categórica, como poseer genotipos que determinan respuestas anómalas a determinados fármacos, o predisposición a enfermedades de herencia multifactorial o detección de relaciones de parentesco desconocidas, etc. Más aun, muchas variantes genéticas cuyo significado se desconoce al momento de la investigación, pudieran tener en el futuro un significado importante que los investigadores detectarían tiempo después de haber enrolado a los sujetos. Estas situaciones deben plantearse durante el proceso de obtención del CI, para que cada sujeto enrolado esté al tanto de las posibilidades de hallazgos inesperados y del protocolo de entrega de estos, así como la disponibilidad del asesoramiento genético requerido. Se debe explicitar qué tipo de hallazgos incidentales se informarán (con el correspondiente asesoramiento) y considerar la voluntad del probando en cuanto a su deseo de conocerlos o no conocerlos, así como cuáles resultados no se ofrecerán, por lo dudoso de su interpretación o por ausencia de medidas curativas o preventivas.

Posibilidad de retirarse del estudio²

En todos los proyectos de investigación se debe ofrecer y respetar el derecho del participante a retirarse del estudio, sin dar explicaciones y sin que esto represente perjuicio alguno para la persona. En el momento en que el sujeto decide retirarse del estudio, su muestra debería ser destruida y su información eliminada de las bases de datos. Sin embargo, estas acciones no siempre serán posibles en investigaciones con información genómica, en que los datos han quedado depositados en forma anónima en una base de datos que ha sido compartida, o bien la información se ha anonimizado en forma irreversible. Cualquiera sea la situación, estas circunstancias deben ser conocidas por los sujetos en el proceso de obtención del CI, durante el cual ellos deben saber si sus muestras serán compartidas o no, con otro(s) grupo(s) de investigadores y si sus datos

serán albergados en bases de datos compartidas que salgan del dominio del grupo de investigadores locales haciendo muy difícil, si no imposible, el retiro de estos.

Ventajas y riesgos de compartir datos resultantes de investigaciones en genética

En la actualidad es cada vez más frecuente que los datos genéticos o genómicos obtenidos en investigaciones científicas queden albergados en bases de datos, que puedan ser compartidas más allá del grupo de investigadores. Los datos obtenidos en una investigación pueden ser compartidos con otros grupos de investigadores que trabajan en el mismo tema, con quienes hay un acuerdo de colaboración y compromiso respecto del resguardo de los datos. También los datos pueden ser depositados en bases de datos públicas, que estarán disponibles con libre acceso o con acceso controlado. Por su parte, los datos a compartir pueden ser los resultados de las investigaciones, los datos intermedios o los datos crudos de cada sujeto, que pueden incluir además de la información genotípica algunos fenotipos o características sociodemográficas de los participantes.

Muchas revistas científicas exigen a los autores poner a disposición de la comunidad científica los datos de genotipos recogidos en sus estudios, en forma desagregada. Este acto ofrece importantes beneficios a la ciencia, tales como permitir trazabilidad, replicación y transparencia de los resultados publicados, optimización de recursos (ya que hace innecesario que otros investigadores repitan las mismas determinaciones) y, a la vez, implica recurrir a menos sujetos para ser incluidos en proyectos de investigación¹⁴. Al maximizar el uso de datos y agrupar datos de distintas fuentes se logra aumentar el poder estadístico^{15,16}. En el caso de investigación en enfermedades de muy baja frecuencia, el hecho de compartir datos de genotipos y fenotipos ha permitido descubrir el defecto genético subyacente. Por otro lado, los investigadores que han compartido los datos se ven favorecidos, ya que sus publicaciones son más citadas en la literatura científica¹⁷, lo cual representa un conflicto de intereses, ya que, si bien el compartir datos para el bien de la ciencia y el conocimiento sin arriesgar la confidencialidad de los sujetos de investigación es un objetivo plausible, no lo es el perseguir un beneficio personal para los investigadores.

En la actualidad, en las bases de datos públicas hay una sobre representación de poblaciones europeas y norteamericanas, en desmedro de las otras poblaciones humanas que pueden quedar excluidas o marginadas del avance en el conocimiento, puesto que los resultados obtenidos en las primeras, no serán siempre extrapolables a estas últimas, dadas las características genéticas propias de cada población¹⁸.

Con todos estos beneficios coexisten las amenazas

de violación de la privacidad y posible identificación de los sujetos estudiados por terceros no involucrados directamente con la investigación¹⁹, hechos que no necesariamente implican un perjuicio directo para los sujetos, pero sí representan un riesgo, dado que algunos usos de esta información podrían dañar a los sujetos incluidos en los estudios o potenciar conductas discriminatorias. Aún anonimizando los datos con códigos no identificadores, existe el riesgo que los datos puedan ser re-identificados^{18,20}, especialmente si se combinan distintas bases de datos con información de distinta naturaleza o se publica información genealógica^{21,22}. Rocher y cols., demostraron que se puede identificar a una persona en una base de datos en base a 15 atributos sociodemográficos, si se cruza información de distinta naturaleza proveniente de bases de datos diferentes²³; esto es aún más factible si se agrega información genética, ya que nuestro ADN en sí mismo nos identifica como individuos únicos e irrepetibles. Los datos genómicos constitucionales o de línea germinal (resultados de GWAS: *Genome Wide Association Study*, secuenciación, exomas, etc.) pueden permitir la re-identificación de los sujetos, si se combinan con datos sociodemográficos (que pueden provenir de otras bases de datos) por tratarse de datos muy particulares o únicos para cada sujeto y que perduran a lo largo del tiempo. Los datos genómicos somáticos, como los de tejidos tumorales, serían menos riesgosos a la hora de re-identificar (varían en el tiempo y no son propios de la línea germinal del individuo)¹⁸. También hay que considerar que la probabilidad de re-identificar no es estática, va aumentando en el tiempo, en la medida que hay más información de distintas fuentes disponibles. Algunos datos sociodemográficos son bastante identificadores, como fecha de toma de muestra y localización geográfica demasiado precisa.

Las bases de datos compartidas siempre tendrán algún grado de vulnerabilidad, dado el acceso masivo a *internet*, por lo que otro riesgo potencial es que los datos sean utilizados con fines diferentes a aquellos autorizados por los sujetos en el proceso de CI^{22,24} o incluso con fines que molestarían a los voluntarios, como por ejemplo divulgar que una subpoblación particular tiene mayor riesgo de padecer enfermedades psiquiátricas²⁵.

Los riesgos mencionados hacen especialmente importante tomar todos los resguardos para la protección de la información personal y genética de los participantes en estos estudios. Todos los registros albergados en base de datos deben ser anónimos, individualizados con códigos que no permitan la identificación de los sujetos. Las plataformas que alojan las bases de datos deben contar con medidas de seguridad que no permitan su vulneración. Adicionalmente, se han descrito diferentes alternativas de encriptación de datos mediante estrategias computacionales²⁶ e informáticas^{19,20}. Los responsables de

la mantención de las plataformas que albergan datos de distintas fuentes deben conocer las condiciones en que se han obtenido los datos que alojarán y tienen que revisar la existencia de las debidas autorizaciones por parte de los comités ético-científicos locales, así como los textos de los CIs que los voluntarios firmaron para ceder sus datos. Respecto del acceso a bases de datos desagregados por parte de investigadores ajenos al estudio que generó la información, es más seguro para los sujetos de investigación ofrecer un acceso restringido donde el investigador interesado en acceder debe identificarse y fundamentar su solicitud de acceso, señalando los objetivos precisos de la investigación para la cual utilizará los datos. La entidad a cargo de la base de datos debe evaluar frente a cada solicitud de acceso el balance riesgo-beneficio, la pertinencia de la investigación en el contexto del CI entregado por los sujetos y las medidas de seguridad que ofrece el solicitante, antes de ceder los datos. El investigador solicitante por su parte debe suscribir un compromiso de confidencialidad y de no divulgación de la base de datos. La desidentificación exitosa es la mejor estrategia para mantener el anonimato, lo que implica desvincular el dato genómico de cualquier identificador directo o indirecto de los sujetos, como algunas características demográficas o fecha y servicio o centro de salud donde se tomó la muestra. En el caso que se hayan removido todos los datos de características personales o circunstancias de enrolamiento en el estudio que fueran potencialmente identificadoras de los sujetos, se podría ofrecer acceso libre y público a la base de datos, si los sujetos entienden y aceptan durante el proceso de obtención del CI, que al hacerlo siempre habrá algún riesgo que sus datos pudieran ser re-identificados.

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, elaboró lineamientos éticos para la investigación relacionada con la salud en seres humanos y en su pauta 12 alude al manejo de las bases de datos, señalando que para recolectar y almacenar datos para fines de investigación, se debe obtener el CI específico para un uso particular o el CI amplio para un uso futuro de la persona de quien se obtienen los datos originalmente. Así mismo, señala que en caso de usar “*datos que fueron recolectados en el pasado sin haber obtenido el CI para su uso futuro en una investigación, el comité de ética de la investigación puede omitir el requisito de consentimiento informado individual si se cumplen las tres siguientes condiciones: 1) no sería factible o viable realizar la investigación sin la dispensa; 2) la investigación tiene un valor social importante; y 3) la investigación entraña apenas riesgos mínimos para el participante o el grupo al cual este pertenece.*” Esta pauta señala que en caso de CI amplio para usos futuros, se requiere de una gobernanza adecuada del manejo de la

base de datos, que contemple cuál es el objetivo y en qué tipo de investigaciones se usarán estos datos, quién es la persona jurídica responsable de la custodia del banco de datos, que garantice que el donante de datos pueda retirarse del estudio, que cuente con mecanismos de protección de la confidencialidad, que posea protocolos claros de cómo y con qué instituciones los datos serán compartidos, cómo se manejarán los hallazgos incidentales, etc. Todos estos aspectos deben estar claramente expuestos en el documento de CI. Los proyectos de investigación en el que se usen datos recolectados previamente deben contar con la aprobación de un comité ético-científico, que velará por que el uso propuesto de los datos corresponda específicamente con lo aceptado por el sujeto, cuyos datos se almacenaron en el proceso de CI²⁷.

La Asociación Médica Mundial elaboró una declaración sobre las consideraciones éticas de las bases de datos de salud y los biobancos, denominada 'Declaración de Taipei 2016'²⁸ que está en línea con las pautas de la CIOMS descritas en los párrafos anteriores.

Regulaciones legales nacionales sobre investigaciones en genética humana

En Chile, la ley 19.628²⁹ sobre el tratamiento de los datos de carácter personal en registros o bancos de datos por organismos públicos o por particulares establece que los datos personales, esto es aquellos datos relativos a personas naturales identificadas o identificables, son de propiedad de su titular. En ese sentido, estos solo se podrán utilizar y albergar en bases de datos con la autorización expresa por escrito del sujeto, debiendo ser debidamente informado respecto del propósito del almacenamiento y recolección de sus datos y su posible comunicación al público. Dicha autorización podrá ser revocada de la misma forma y sin efecto retroactivo. Los datos personales deberán ser eliminados o cancelados cuando su almacenamiento carezca de fundamento legal o cuando hayan caducado. Las personas que trabajan en el tratamiento de datos personales, tanto en organismos públicos como privados, están obligadas a guardar secreto sobre los mismos, cuando provengan o hayan sido recolectados de fuentes no accesibles al público, como asimismo sobre los demás datos y antecedentes relacionados con el banco de datos. Esta ley considera que los datos genómicos y los derivados de la revisión de fichas clínicas son datos sensibles, entendiéndose por tales aquellos datos personales que se refieren a las características físicas o morales de las personas o a hechos o circunstancias de su vida privada o intimidad, tales como los hábitos personales, el origen étnico, las ideologías y opiniones políticas, las creencias o convicciones religiosas, los estados de salud físicos o psíquicos y la vida sexual. Por otra parte, establece que los

datos estadísticos no vinculados a personas o totalmente anonimizados, no requieren del consentimiento de las personas y no están regidos por esta ley.

Por su parte, la Ley 20.120²⁹ sobre "la Investigación Científica en el Ser Humano, su Genoma, y prohíbe la Clonación Humana" y su Reglamento establecen que la información genética de un ser humano será reservada y prohíbe toda forma de discriminación arbitraria basada en el patrimonio genético de las personas. A su vez, señala que: *El conocimiento del genoma humano es patrimonio común de la humanidad. En consecuencia, nadie puede atribuirse ni constituir propiedad sobre el mismo ni sobre parte de él. El conocimiento de la estructura de un gen y de las secuencias totales o parciales de ADN no son patentables. Los procesos biotecnológicos derivados del conocimiento del genoma humano, así como los productos obtenidos directamente de ellos, diagnósticos o terapéuticos, son patentables según las reglas generales.* Por lo tanto, en virtud de esta ley, la información genética de una persona puede ser objeto de investigación siempre que su titular o su representante legal consienta en ello, a través de un CI que contenga los elementos esenciales sobre la finalidad de la investigación, su utilidad, riesgos, beneficios, la posibilidad de retracto y procedimientos o tratamientos alternativos, y sea previo, libre y expreso. Se requerirá un nuevo CI en caso de modificaciones a la investigación, salvo dispensa del Comité Ético-Científico respectivo, en el evento que estas sean menores.

En el mismo sentido, la información genética del ser humano será reservada y los datos del genoma humano que permitan la identificación de una persona deberán ser encriptados para su almacenamiento y transmisión.

Según la Ley N°20.584²⁹ que regula los derechos y deberes que las personas tienen en relación con acciones vinculadas a su atención de salud, la información que surja de la ficha clínica, de los estudios y demás documentos donde se registren procedimientos y tratamientos a los que fueron sometidas las personas, tiene el carácter de sensible y, por ende, es información reservada. Es por ello, que las personas no relacionadas con la atención de salud, no podrán acceder a la información total o parcial, sin el consentimiento explícito de su titular o representante legal, salvo las excepciones legales señaladas en la ley³⁰. El reglamento sobre fichas clínicas, indica la forma como deben resguardarse, en su formato electrónico y en papel, poniendo especial énfasis sobre el acceso controlado y su confidencialidad

Esta norma establece que los niños, niñas y adolescentes que participan en estudios biomédicos, deben asentir, pese a la autorización ya otorgada por sus padres o tutores legales, pudiendo retirarse del estudio anticipadamente, existiendo al respecto la obligación del investigador responsable de informarle las consecuencias de ello.

Nuestra legislación, aunque todavía muy general y

amplia, va en línea con las pautas y regulaciones internacionales respecto de la investigación en seres humanos, el uso de sus muestras y sus datos. En ese sentido, los vacíos legales son cubiertos con las preguntas y el análisis que se hacen los comités de ética respecto de la utilidad de la investigación, el balance de riesgo/beneficio y las demás atinentes a las consideraciones éticas para dar valor a la investigación. Si bien toda investigación debe respetar la legislación vigente del país donde se realiza, no hay legislaciones que permitan regular los avances de la ciencia en esta materia; por ello, el rol de los comités de ética es fundamental para resguardar la protección de los derechos de los participantes. A nivel de tratados internacionales, en 1981, el Consejo de Europa suscribió el Convenio para la Protección de las Personas con respecto al Tratamiento Automatizado de Datos de Carácter Personal (Convenio 108)³¹ y su Protocolo Adicional relativo a las Autoridades de Control y a los Flujos Transfronterizos de Datos en 2001; este tratado constituye el instrumento internacional vinculante más importante en materia de protección de datos personales y, si bien fue ideado en Europa, permitía a otros estados adherir a este. Chile no se encuentra adherido a dicho convenio.

Durante los últimos años en Chile, las iniciativas que involucran estudios genómicos o análisis más acotados de variantes genéticas, que suponen obtener muestras de ADN de los voluntarios enrolados en proyectos de investigación, han ido aumentando lentamente. La comunidad científica y de biotecnólogos locales se han preocupado organizando talleres, conferencias y mesas redondas con la intención de prepararnos y educarnos en torno al tema. En el CEISH de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile analizamos 289 proyectos de investigación en los últimos 12 meses, muchos de ellos asociados a trabajos de tesis y hubo solo 11 que involucraban análisis directo del ADN (3,8%); muy probablemente este número irá aumentando en el tiempo a medida que las tecnologías se hagan más accesibles. Los aspectos más relevantes que han requerido de nuestra asesoría a los investigadores en estos casos han sido relacionados con el proceso de CI y el acceso a muestras. En el proceso de CI hemos solicitado completar el texto de este con la descripción del tipo de resultado a obtener y de las medidas de resguardo de las muestras. En algunos casos, hemos pedido a los investigadores incorporar en la sesión inicial una explicación profunda y detallada del tipo de análisis del ADN que se hará y sus posibles implicancias, además de ofrecer una sesión de asesoramiento genético con la devolución de los resultados si estos son de interés para el sujeto. Respecto del acceso a muestras, en ocasiones se desea estudiar muestras que han sido recolectadas en el marco de un proyecto de investigación previo; en estos casos revisamos el texto del CI que firmaron los voluntarios, especialmente para analizar la congruencia entre los objetivos para el

cual ellos accedieron a donar las muestras y el objetivo del nuevo estudio, las condiciones de anonimato de estas y la autorización escrita del custodio de las muestras para su cesión. En una oportunidad, como parte de un estudio cuyos objetivos no tenían ninguna relación con la genómica, se incluía una invitación a donar una muestra de ADN a un centro extranjero para análisis genómicos futuros, sin especificar objetivos ni tipo de estudios, lo cual no fue autorizado por el CEISH. En la experiencia de uno de los autores de este artículo, quien dirigió entre los años 2012 y 2016 un proyecto de caracterización genómica que implicó al muestreo más grande de población chilena urbana hasta la fecha^{32,33}, la principal preocupación de los numerosos comités de ética ante los cuales se presentó el proyecto fue cómo evitar el riesgo de posible discriminación y/o estigmatización de los voluntarios en virtud de la información genética, así como las medidas para proteger rigurosamente el anonimato de ellos. Se implementaron las medidas necesarias para minimizar estos riesgos: todas las muestras fueron anonimizadas y trabajadas con códigos y el proyecto no contemplaba el estudio de genotipos directamente vinculados con atributos personales de los sujetos como presencia de enfermedades, características físicas u otros fenotipos que pudieran eventualmente conducir a estigmatización o discriminación.

Proceso de consentimiento informado (CI) en investigaciones genómicas

Adicionalmente a los aspectos del proceso de obtención del CI que están presentes en toda investigación en seres humanos, en la investigación genómica se sugiere incluir y poner énfasis en los siguientes aspectos:

- Es importante hacer un esfuerzo adicional para presentar el texto de CI en un lenguaje accesible y comprensible, que no debe ser demasiado extenso. Durante el proceso de CI se debe verificar que los sujetos han entendido la naturaleza de la investigación y el tipo de resultado que se obtendrá. Se recomienda plantearles preguntas al respecto, para constatar su total comprensión.
- Describir las medidas de seguridad que se usarán para proteger las muestras y la confidencialidad de los datos y explicar dónde se almacenarán, por cuánto tiempo y quién será responsable de su custodia.
- Garantizar que si el/la participante decide retirarse del estudio su muestra será eliminada y advertir que los datos obtenidos a partir de estas pudieran no ser retirados, porque ya se han divulgado resultados o se han depositado en una base de datos que se ha compartido.

- Explicitar si los datos obtenidos serán almacenados en bases de datos para otros usos o para ser compartidas en forma anónima. En este último caso, se deben describir muy bien los aspectos señalados más adelante en el punto 8.
- Explicar el tipo de resultados que se obtendrá y, si alguno de estos puede ser útil para el sujeto, se debe ofrecer su entrega con la correspondiente asesoría respecto de su significado y posibles medidas a tomar.
- Describir bien la conducta que se adoptará frente a hallazgos incidentales. ¿Se informará alguno de ellos, con la consiguiente asesoría genética? Si esta posibilidad existe, se le debe preguntar al sujeto si le interesa o si prefiere no recibir esta información. ¿O no se entregará ningún resultado incidental?
- Preguntar a la persona si aceptaría ser contactada nuevamente en el futuro, en el caso que se requiera pedir un nuevo consentimiento para un nuevo uso de su muestra o su dato (más allá del uso especificado en el CI inicial).
- En caso de haberles pedido autorización para almacenar sus datos en forma anónima sin identificadores, se debe adicionalmente incluir los siguientes aspectos en el CI:
 - Describir las medidas de seguridad que se usarán para proteger la base de datos y explicar que se evitará la re-identificación, pero que, aun así, podría existir una posibilidad de que esta pudiera ocurrir. No se puede garantizar el anonimato total.
 - Describir los objetivos de la base de datos y el tipo de investigaciones en que se usará.
 - Señalar quien será responsable de la custodia de la base de datos, con qué instituciones o personas será compartida y en qué condiciones y protocolos se permitirá el acceso a otros investigadores.
 - Describir el sistema de administración/gobernanza de la base de datos y un mecanismo de comunicación que permita al sujeto hacer consultas, conocer resultados, revocar su autorización, etc. en forma expedita.

Conclusiones

Las normas y consideraciones éticas habituales de la investigación en seres humanos deben aplicarse con especial esmero y pulcritud para lograr proteger apropiadamente a los voluntarios que participan en estudios genómicos. El proceso de obtención del consentimiento informado debe ser aplicado considerando y enfatizando una serie de resguardos, condicionantes y garantías específicas para conseguir este propósito.

Agradecimientos. Los autores agradecen la valiosa revisión del texto realizada por las Profesoras Julieta González y Verónica Aliaga, integrantes del CEISH, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Referencias bibliográficas

- 1.- McEwen J E, Boyer J T, Sun K Y. Evolving approaches to the ethical management of genomic data. *Trends in Genetics*. 2013; 29(6): 375-82. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2013.02.001>.
- 2.- Caulfield T, McGuire A L, Cho M, Buchanan J A, Burgess M M, Danilczyk U, et al. Research Ethics recommendations for whole-genome research: consensus statement. *PLoS Biol*. 2008; 6(3): e73. <https://doi.org/10.1038/nrg2302>.
- 3.- Molnár-Gábor F, Korbel J O. Genomic data sharing in Europe is stumbling. Could a code of conduct prevent its fall? *EMBO Mol Med* 2020 ; 12(3). <https://doi.org/10.15252/emmm.201911421>
- 4.- Manosroi W, Williams G H. Genetics of human primary hypertension: focus on hormonal mechanisms. *Endocrine Rev*. 2019; 40(3): 825-56. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00071>
- 5.- Gonzalez-Hormazabal P, Pelaez D, Musleh M, Bustamante M, Stambuk J, Pisano R, et al. NOD1 rs2075820 (p.E266K) polymorphism is associated with gastric cancer among individuals infected with cagPAI-positive *H. pylori*. *Biol Res*. 2021; 54(1): 13. <https://doi.org/10.1186/s40659-021-00336-4>
- 6.- Godri Pollitt K J, Peccia J, Ko A I, Kaminski N, Dela Cruz C S, Nebert D W, et al. COVID-19 vulnerability: the potential impact of genetic susceptibility and airborne transmission. *Hum Genomics*. 2020; 14: 17. <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00267-3>
- 7.- Salas A, Pardo-Seco J, Barral-Arca R, Cebej-López M, Gómez-Carballa A, Rivero-Calle I, et al. Whole exome sequencing identifies new host genomic susceptibility factors in empyema caused by *Streptococcus pneumoniae* in children: A pilot study. *Genes (Basel)*. 2018; 9(5): 240. <https://doi.org/10.3390/genes9050240>
- 8.- Santos Alcántara M. Manipulación genética de seres humanos. *ARS Med*. 2006; 35(2): 58. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-477281>.
- 9.- Burke W, Beskow L M, Trinidad S B, Fullerton S M, Brelford K. Informed consent in translational genomics: insufficient without trustworthy governance. *J Law Med Ethics*. 2018; 46(1): 79-86. <https://doi.org/10.1177/1073110518766023>
- 10.- Green R C, Berg J S, Grody W W, Kalia S S, Korf B R, Martin C L, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genetics in Medicine*. 2013; 15(7): 565-74. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.73>
- 11.- Amendola L M, Dorschner M O, Robertson P D, Salama J S, Hart R, Shirts B H, et al. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res*. 2015; 25(3): 305-15. <https://doi.org/10.1101/gr.183483.114>
- 12.- Gordon A S, Zouk H, Venner E, Eng C M, Funke B H, Amendola L M, et al. Frequency of genomic secondary findings among 21,915 eMERGE network participants. *Genetics in Medicine*. 2020; 22(9): 1470-7. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0810-9>
- 13.- Wolf S M, Annas G J, Elias S. Respecting patient autonomy in clinical genomics: new recommendations on incidental findings go astray. *Science*. 2013; 340(6136): 1049-50. <https://doi.org/10.1126/science.1239119>

- 14.- Takashima K, Maru Y, Mori S, Mano H, Noda T, Muto K. Ethical concerns on sharing genomic data including patients' family members. *BMC Med Ethics*. 2018; 19(1): 61. <https://doi.org/10.1186/s12910-018-0310-5>
- 15.- Shabani M, Borry P. Challenges of web-based personal genomic data sharing. *Life Sci Soc Policy*. 2015; 11(1): 3. <https://doi.org/10.1186/s40504-014-0022-7>
- 16.- Pisani E, Aaby P, Breugelmanns J G, Carr D, Groves T, Helinski M, et al. Beyond open data: realising the health benefits of sharing data: Table 1. *Br Med J* 2016; i5295. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5295>
- 17.- Colavizza G, Hrynaszkiewicz I, Staden I, Whitaker K, McGillivray B. The citation advantage of linking publications to research data. Wicherts JM, editor. *PLoS ONE*. 2020; 15(4): e0230416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230416>
- 18.- Byrd J B, Greene A C, Prasad D V, Jiang X, Greene C S. Responsible, practical genomic data sharing that accelerates research. *Nat Rev Genet*. 2020; 21(10): 615-29. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0257-5>
- 19.- Bonomi L, Huang Y, Ohno-Machado L. Privacy challenges and research opportunities for genomic data sharing. *Nat Genet*. 2020; 52(7): 646-54. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0651-0>
- 20.- Kamm L, Bogdanov D, Laur S, Vilo J. A new way to protect privacy in large-scale genome-wide association studies. *Bioinformatics*. 2013; 29(7): 886-93. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt066>
- 21.- Gymrek M, McGuire A L, Golan D, Halperin E, Erlich Y. Identifying personal genomes by surname inference. *Science*. 2013; 339(6117): 321-4. <https://doi.org/10.1126/science.1229566>
- 22.- Wickenheiser R A. Forensic genealogy, bioethics and the Golden State Killer case. *Forensic Sci Int Synerg*. 2019; 1: 114-25. <https://doi.org/10.1016/j.fsisyn.2019.07.003>
- 23.- Rocher L, Hendrickx J M, de Montjoye Y A. Estimating the success of re-identifications in incomplete datasets using generative models. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 3069. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10933-3>
- 24.- Okbay A, Beauchamp J P, Fontana M A, Lee J J, Pers T H, Rietveld C A, et al. Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. *Nature*. 2016; 533(7604): 539-42. <https://doi.org/10.1038/nature17671>
- 25.- Fullerton S M, Lee S S J. Secondary uses and the governance of de-identified data: Lessons from the human genome diversity panel. *BMC Med Ethics*. 2011; 12(1): 16. <https://doi.org/10.1186/1472-6939-12-16>
- 26.- Cho H, Wu D J, Berger B. Secure genome-wide association analysis using multiparty computation. *Nat Biotechnol*. 2018; 36(6): 547-51. <https://doi.org/10.1038/nbt.4108>
- 27.- World Health Organization, Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Geneva: CIOMS; 2017. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
- 28.- Asociación Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre las consideraciones éticas de las bases de datos de salud y los biobancos <https://www.wma.net/es/que-hacemos/etica-medica/declaracion-de-taipei/>
- 29.- Nacional B del C. Biblioteca del Congreso Nacional. www.bcn.cl/leychile. 1999 <https://www.bcn.cl/leychile>
- 30.- Oyarzún G M. Acceso a la ficha clínica con fines de investigación biomédica. *Rev Chil Enferm Respir*. 2015; 31(4): 212-6. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482015000400006>
- 31.- Consejo de Europa. Convenio 108 del Consejo de Europa para la protección de datos <http://www.oas.org/es/sla/ddi/docs/u12%20convenio%20n%20108.pdf>
- 32.- Cifuentes L. Proyecto FONDEF ChileGenómico: Tras la diversidad genética de los chilenos. En: Boletín de la Academia Chilena de Medicina https://www.academiachilenademedicina.cl/wp-content/uploads/2019/01/boletin_academia-med-2015.pdf
- 33.- Verdugo R A, Di Genova A, Herrera L, Moraga M, Acuña M, Berríos S, et al. Development of a small panel of SNPs to infer ancestry in Chileans that distinguishes Aymara and Mapuche components. *Biol Res*. 2020; 53(1): 15. <https://doi.org/10.1186/s40659-020-00284-5>