



Irreproductibilitat de les dades en investigació

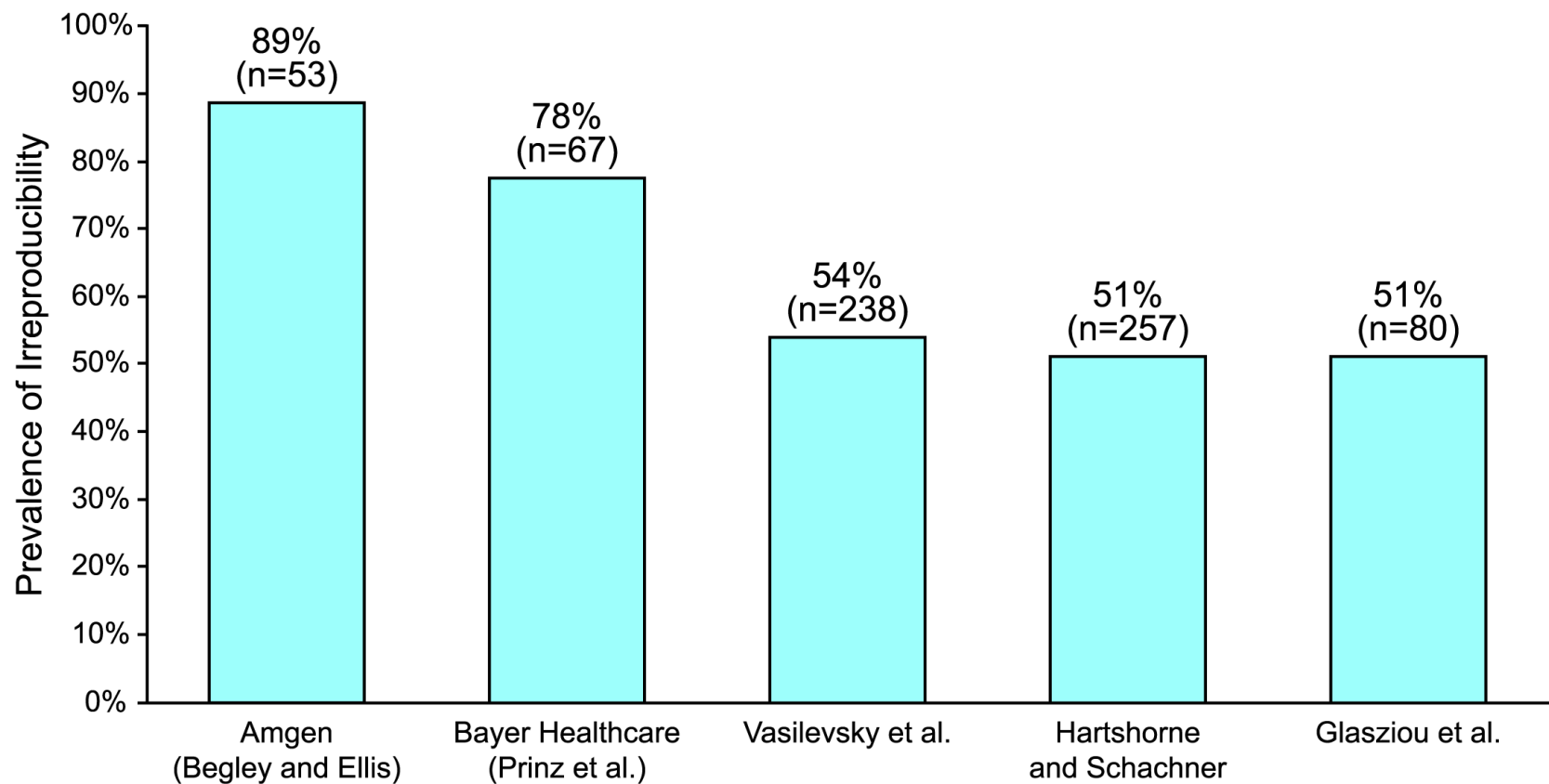
Cristina Villena

Coordinación Plataforma Red Nacional de Biobancos – ISCIII

www.redbiobancos.es

Coordinación Plataforma Biobanco Pulmonar CIBERES – CIBER

<http://biobancopulmonar.ciberes.org/>

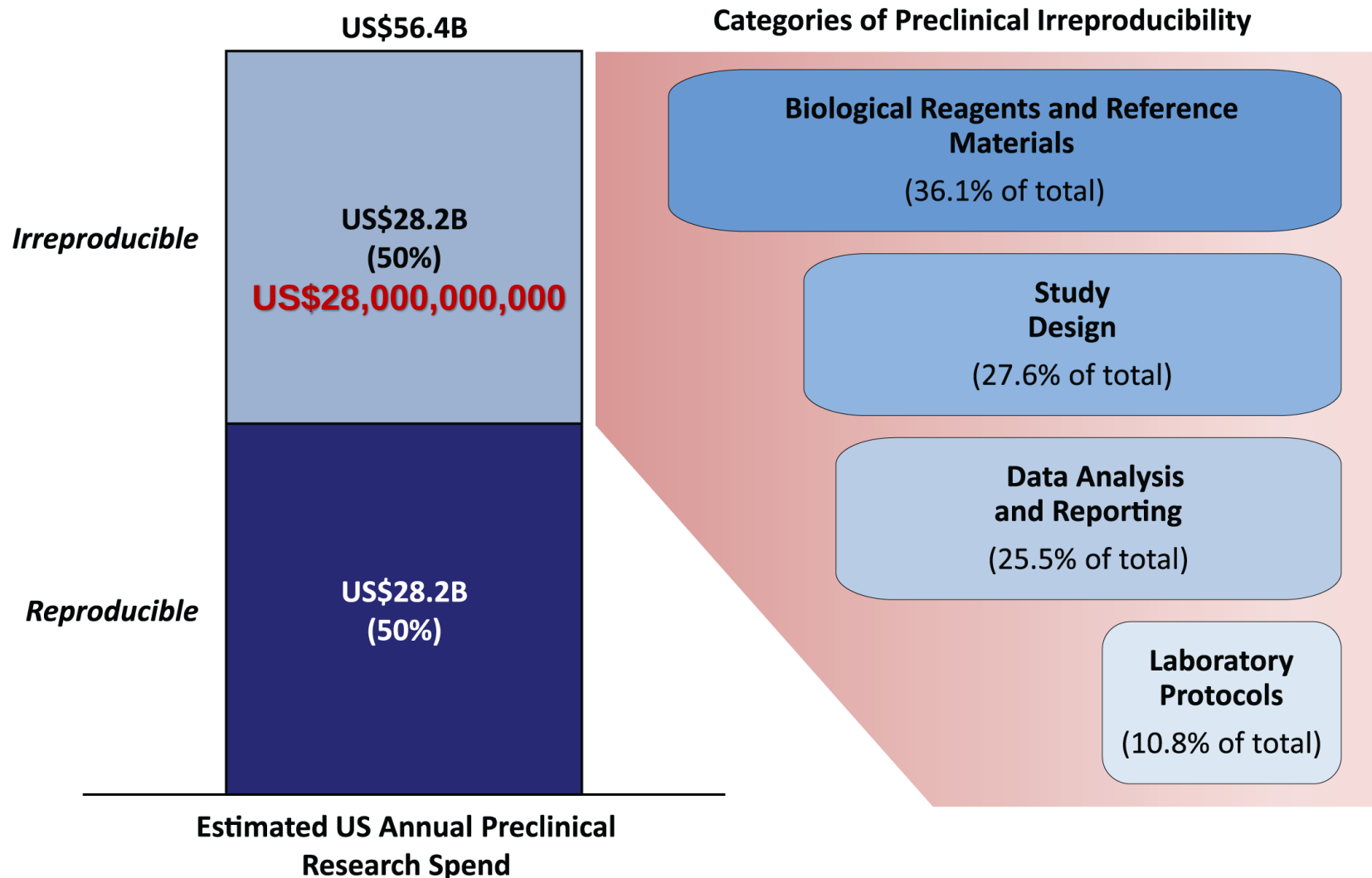


Freedman LP, Cockburn IM, Simcoe TS. The economics of reproducibility in preclinical research. PLoS Biol 2015;13(6) e1002165

Table 1. Examples of Some Reported Reproducibility Concerns in Preclinical Studies

Author	Field	Reported Concerns
Ioannidis et al (2009) ²²	Microarray data	16/18 studies unable to be reproduced in principle from raw data
Baggerly et al (2009) ²³	Microarray data	Multiple; insufficient data/poor documentation
Sena et al (2010) ²⁴	Stroke animal studies	Overt publication bias: only 2% of the studies were negative
Prinz (2011) ¹	General biology	75% to 80% of 67 studies were not reproduced
Begley & Ellis (2012) ²	Oncology	90% of 53 studies were not reproduced
Nekrutenko & Taylor(2012) ²⁵	NGS data access	26/50 no access to primary data sets/software
Perrin (2014) ²⁶	Mouse, in-vivo	0/100 reported treatments repeated positive in studies of ALS
Tsilidis et al (2013) ²⁷	Neurological studies	Too many significant results, overt selective reporting bias
Lazic & Essioux (2013) ²⁸	Mouse VPA model	Only 3/34 used correct experimental measure
Haibe-Kains et al (2013) ²⁹	Genomics/cell line analysis	Direct comparison of 15 drugs and 471 cell lines from 2 groups revealed little/no concordant data
Witwer (2013) ³⁰	Microarray data	93/127 articles were not MIAME compliant
Elliott et al (2006) ³¹	Commercial antibodies	Commercial antibodies detect wrong antigens
Prassas et al (2013) ³²	Commercial ELISA	ELISA Kit identified wrong antigen
Stodden et al (2013) ³³	Journals	Computational biology: 105/170 journals noncompliant with National Academies recommendations
Baker et al (2014) ³⁴	Journals	Top tier fail to comply with agreed standards for animal studies
Vaux (2012) ³⁵	Journals	Failure to comply with their own statistical guidelines

ALS indicates amyotrophic lateral sclerosis; MIAME, minimum information about a microarray experiment; NGS, next generation sequencing; and VPA, valproic acid (model of autism).



Freedman LP, Cockburn IM, Simcoe TS. The economics of reproducibility in preclinical research. PLoS Biol 2015;13(6) e1002165



Falsas esperanzas de tratamientos y/o curación a pacientes



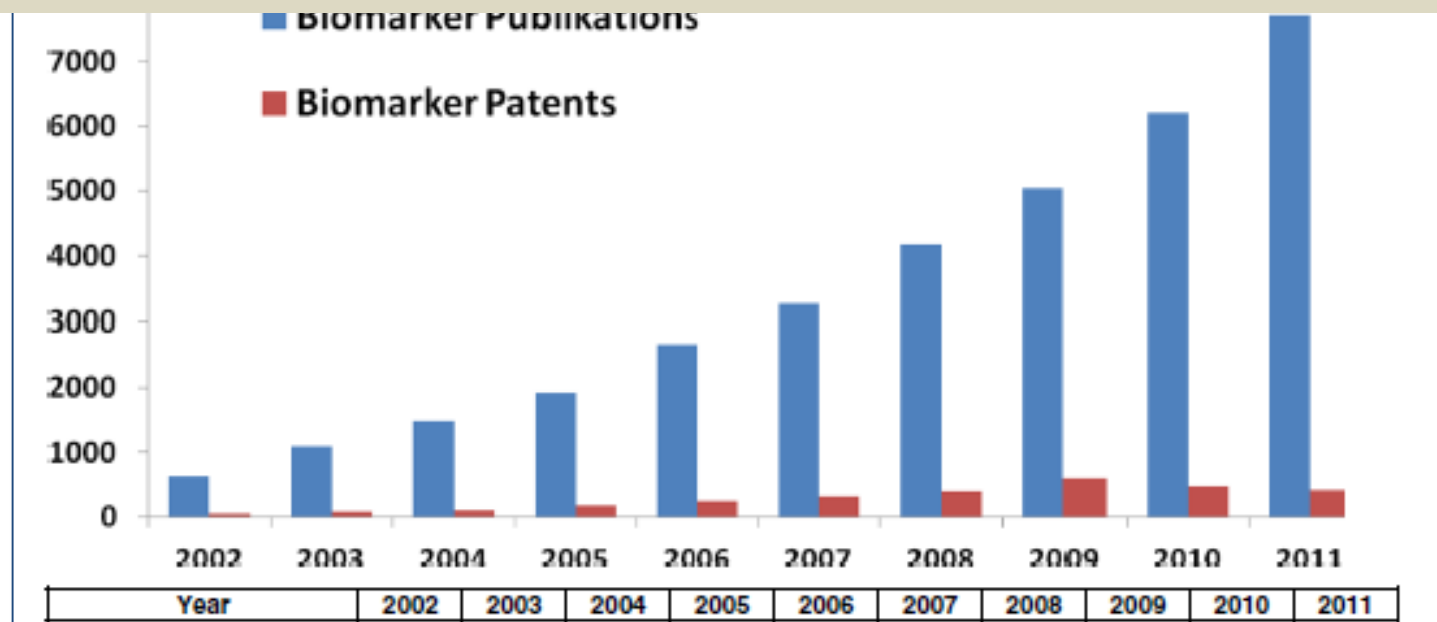
Ineficiencias sistémicas y costosas en la forma en que se diseñan, ejecutan e informan los estudios preclínicos

Dudas sobre la efectividad del proceso de revisión por pares:



- Rápido crecimiento revisión por pares **posterior a la publicación** (*PubMed Commons, PubPeer*)
- **Intercambio** de datos y la publicación de **acceso abierto**

✓ Obtención de **gran número muestras biológicas** en algunas patologías puede no ser un factor limitante para la identificación y desarrollo de nuevos biomarcadores diagnósticos y/o pronósticos para uso clínico.



✗ **Sensibilidad** de muchos de ellos a factores pre-analíticos que sufren las propias muestras (ajenos a la patología), condiciona o incluso trunca su aplicación en asistencial.

Drucker and Krapfenbauer: Pitfalls and limitations in translation from biomarker discovery to clinical utility in predictive and personalised medicine. The EPMA Journal 2013 4:7.

PROBLEMAS IDENTIFICADOS

Table 2. Additional Basic Science Fields Where Concerns Regarding Reproducibility Have Been Raised

Discipline	Issues Raised	Author
Neuroscience	Low statistical power; small sample size	Button et al (2013) ³⁶
Pharmacology	Lack of training, lack of statistical power, blinding, hypothesis, requisite PK studies, randomization, dose-response, controls, prospective plan, validation, independent replication, and selection of doses that are not tolerable in humans	Henderson et al(2013) ³⁷ ; Kenakin et al (2014) ³⁸ ; McGonigie et al (2014) ³⁹ ; Winquist et al (2014) ⁴⁰ ; Marino (2014) ⁴¹
Genomics/bioinformatics	Irreproducibility of high-profile studies	Sugden et al (2013) ⁴²
Stem cell biology	Lack of reliable, quality data	Plant & Parker (2013) ⁴³
Oncology, in vitro testing	Use of clinically unachievable concentrations	Smith & Houghton(2013) ⁴⁴
Chemistry lead-discovery	Artifacts; false positives and negatives	Davis & Erlanson (2013) ⁴⁵
Computational biology	10 common errors	Sandve et al (2013) ⁴⁶
Pathology/Biomarkers	Biospecimen quality	Simeon-Dubach et al (2012) ⁴⁷
Organizational psychology	Suppression of negative studies	Kepes & McDonald (2103) ⁴⁸
Observational research	0/52 hypotheses confirmed in randomized Trials	Young & Karr (2011) ¹¹

Desarrollar **Buenas Prácticas y Estándars** juegan un papel esencial para mejorar **reproducibilidad**

Variables (examples):
Antibiotics
Other drugs
Type of anesthesia
Duration of anesthesia
Arterial clamp time

Variables (examples):
Time at room temperature
Temperature of room
Type of fixative
Time in fixative
Rate of freezing
Size of aliquots



Fig. 1 The lifecycle of a surgical biospecimen and pre- and post-analytical variables that can affect the molecular integrity of the sample, from US NCI Biospecimen Research Network web page: <http://biospecimens.cancer.gov/researchnetwork/lifecycle.asp>.⁴

Standard PREanalytical Code (SPREC)

Published OnlineFirst March 23, 2010; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1268

CEBP Focus: Biomarkers and Biospecimens

Hypothesis/Commentary

Standard Preanalytical Coding for Biospecimens: Defining the Sample PREanalytical Code

Fotini Betsou¹, Sylvain Lehmann², Garry Ashton³, Michael Barnes⁴, Erica E. Benson⁵, Domenico Coppola⁶, Yvonne DeSouza⁷, James Eliason⁸, Barbara Glazer⁹, Fiorella Guadagni¹⁰, Keith Harding⁵, David J. Horsfall¹², Cynthia Kleeberger¹³, Umberto Nanni¹¹, Anil Prasad¹⁴, Kathi Shea¹⁵, Amy Skubitz¹⁶, Stella Somiari¹⁷, and Elaine Gunter¹⁸, International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) Working Group on Biospecimen Science

Abstract

Background: Management and traceability of biospecimen preanalytical variations are necessary to provide effective and efficient interconnectivity and interoperability between Biobanks.

Methods: Therefore, the International Society for Biological and Environmental Repositories Biospecimen Science Working Group developed a “Standard PREanalytical Code” (SPREC) that identifies the main pre-analytical factors of clinical fluid and solid biospecimens and their simple derivatives.

Results: The SPREC is easy to implement and can be integrated into Biobank quality management systems and databases. It can also be extended to nonhuman biorepository areas. Its flexibility allows integration of new novel technological developments in future versions. SPREC version 01 is presented in this article.

Standard PREanalytical Code (SPREC)

Type of Sample *

Solid tissue [TIS] ▼

Type of Collection(sampling) *

Surgical excision in normal saline or phosphate buffered saline [SSL] ▼

Warm Ischemia Time *

20-30 min [D] ▼

Cold Ischemia Time *

20-30 min [D] ▼

Fixation type *

Snap freezing [SNP] ▼

Fixation time *

Non applicable [N] ▼

Long Term Storage *

PP tube 0.5-2mL -85°C to -60°C [A] ▼

Enter

Generate codes Generate QR code for Smart Device

Pre-analytical impact on quality tissue

	ITEM	RNA/DNA								
		Anatomical or collection site	Body temperature before tissue collection	Type of collection	Warm ischemia time	Cold ischemia time	Fixation / stabilization type	Fixation/Stabilization time	Long-term storage	Storage duration (between acquisition a distribution)
Anatomical site	colon, lung, liver, mama fatty, fibrous, pancreatic, neuronal									
Body temperature	4°C (post-mortem)									
	Room temperature 18-28°C (post-mortem)									
	37°C (alive)									
	Unknown									
Type of collection	Autopsy < 6 h post-mortem			A06						
	Autopsy 6-12 h post-mortem			A12						
	Autopsy 12-24 h post-mortem			A24						
	Autopsy 24-48 h post-mortem			A48						
	Autopsy 48-72 h post-mortem			A72						
	Biopsy in culture media			BCM						
	Biopsy			BPS						
	Biopsy in normal saline or phosphate buffered saline			BSL						
	Biopsy in tissue low temperature transport media			BTM						
	Punction			PUN						
	Surgical excision in culture media			SCM						
	Surgical excision			SRG						
	Surgical excision in normal saline or phosphate buffered saline			SSL						
	Surgical excision in tissue low temperature transport media			STM						
	Surgical excision in vacuum container			VAC						
	Swab			SWB						
Warm Ischemia Time	< 2 min				A					
	2 to 10 min				B					
	10 to 20 min				C					
	20 to 30 min				D					
	30 to 60 min				E					
	>60 min				F					
	Unknown				X					
	Not applicable (e.g. biopsy, postmortem)				N					
Cold Ischemia Time	< 2 min					A				
	2 to 10 min					B				
	10 to 20 min					C				
	20 to 30 min					D				
	30 to 60 min					E				
	>60 min					F				
	Unknown					X				
	Not applicable					N				
Fixation / stabilization type	Non-aldehyde with acetic acid						ACA			
	Aldehyde-based						ALD			
	Allprotect ® tissue reagent						ALL			
	Alcohol-based						ETH			
	Non-buffered formalin						FOR			
	Heat stabilization						HST			
	Cryo freezing						CND			

**6 SPREC v2.0 + 3
BRISQ**





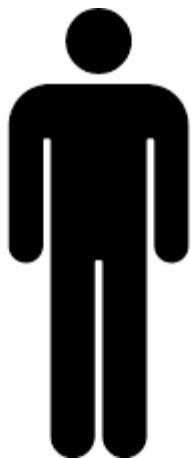
SPIDIA4P enables even better diagnosis and medical research for personalized medicine

NAME	SHORT NAME	COUNTRY
 QIAGEN GMBH	QIA	Germany
 INSTITUTE OF PATHOLOGY	MUG	Austria
 BIOBANKING AND BIOMOLECULAR RESOURCES RESEARCH INFRASTRUCTURE	BBMRI-ERIC	Austria
 CENTRO NACIONAL DE ANÁLISIS GENÓMICO	CNAG-CRG	Spain
 CAMBRIDGE PROTEIN ARRAYS LIMITED	CPA	United Kingdom
 DIN DEUTSCHES INSTITUT FÜR NORMUNG E. V.	DIN	Germany
 INTEGRATED BIOBANK OF LUXEMBOURG	IBBL	Luxembourg
 INIVATA LIMITED	INIVATA	United Kingdom
 INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE	INSERM	France
 LGC LIMITED	LGC	United Kingdom
 PREANALYTIX GMBH	PAX	Switzerland

Initiative (ref)	Countries	Number of studies	Study designs	Main topics
AirPROM ^{39a}	International	4	Cohort; Registry	Asthma and chronic pulmonary obstructive diseases
APCSC ⁴⁰	International	44	Cohort	Cardiovascular risk factors and stroke, coronary heart disease and total cardiovascular diseases
BioSHaRE ⁴¹	International	8	Cohort; Cross-sectional	Metabolic risk factors and obesity
CHANCES ^{42a}	International	15	Cohort; Repeated cross-sectional	Cardiovascular diseases, diabetes mellitus, cancer, fractures and cognitive impairment
CLESA ¹¹	International	6	Cohort	Predictors of institutionalization, hospitalization and mortality
CLOSER ^{43a}	UK	9	Cohort; Panel	Broad topics (interdisciplinary research across longitudinal studies)
COSMIC ⁴⁴	International	19	Cohort	Cognitive measures and dementia
DYNOPTA ⁴⁵	Australia	9	Cohort	Cognitive measures, dementia and functional disabilities
ENGAGE ⁴⁶	International	36	Cohort; Cross-sectional	Cardiometabolic traits
ENRIECO ²⁰	International	19	Cohort	Environmental risk factors in pregnancy and early childhood
EPIC ⁴⁷	International	23	Cohort	Cancer and chronic diseases
EPOSA ¹³	International	5	Cohort	Osteoarthritis
ERFC ¹⁷	International	121	Cohort	Cardiovascular risk factors
EURALIM ²¹	International	7	Cross-sectional	Diet and cardiovascular risk factors
GENEVA ²⁹	International	16	Observational study not specified; Clinical trial/intervention trial	Genetic and environmental risk factors for health and disease
GenomeEutwin ⁴⁸	International	8	Registry	Genetic and environmental risk factors for health and disease
HALCyon ⁴⁹	UK	9	Cohort	Physical capabilities
IALSA ⁵⁰	International	60	Cohort	Cognitive and physical capabilities, health, personality and well-being

INHANCE ⁵¹	International	35	Case-control	Head and neck cancer
IDEFICS ¹²	International	7	Cohort; Cross-sectional	Childhood obesity
IPD Meta-Analysis ⁵²	Canada	3	Cohort; Cross-sectional	Cognitive measures
LASA and NLSAA ⁵³	International	2	Cohort	Methodological differences in the harmonization of two longitudinal studies
MAGGIC ⁵⁴	International	31	Observational study not specified; Clinical trial/intervention trial	Survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction
MeRGE ⁵⁵	International	30	Case-control; Nested case-control	Restrictive diastolic filling pattern and mortality in patients post-acute myocardial infarction and patient with chronic heart failure
MORGAM ⁵⁶	International	28	Cohort; Repeated cross-sectional	Cardiovascular risk factors and outcomes
PAGE ⁵⁷	USA	8	Cohort; Cross-sectional; Nested case-control; Clinical trial/intervention trial	Genetic and environmental risk factors for health and disease
PROG-IMT ⁵⁸	International	50	Cohort; clinical trial/intervention trial	Cardiovascular events and carotid intima-media thickness
PPPSDC ¹⁶	International	28	Case-control	Diet and cancer
PPSRH ⁵⁹	International	12	Cross-sectional	Self-rated health
RELATE ^{60a}	International	14	Cross-sectional; Panel	Early life conditions and older adult health
THLS ^{61a}	Finland	3	Cohort; Cross-sectional	Harmonization of clinical data between three studies
TLCS and HPHS ⁶²	USA	2	Cohort	Personality and health
TSC ⁶³	International	11	Cohort	Hypothyroidism, coronary heart disease and mortality risk
xTEND ⁶⁴	Australia	2	Cohort	Health and well-being

BIOBANCOS

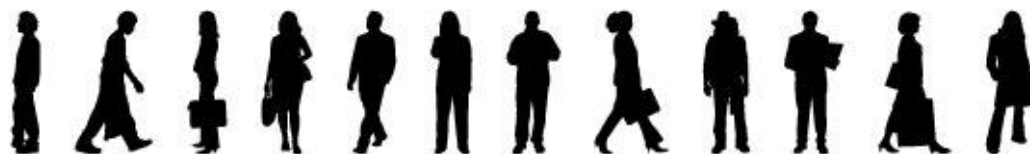


Material biológico cada vez más diverso

Datos «**ómicos**»

Información de la **HC**

Información **estilo de vida**



0001 CIBERES- H. U. SON ESPASES

0002 IDIS- C.H.U SANTIAGO

0004 CNIO

0006 FJD

0007 NAVARRABIOMED

0008 MD ANDERSON

0010 HOSPITAL RAMON Y CAJAL

0011 IMIM

0013 H12O

0014 F-CIEN

0016 IDIBAPS

0017 FISABIO

0018 CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

0019 IDIVAL

0020 HOSPITAL UNIV. PUERTA DE HIERRO

0021 BIOBANCO VASCO

0023 ISPA

0024 IDIBELL

0025 IDIPAZ

0027 IRBLleida

0029 INSTITUTO INV. S. PERE VIRGILI

0032 INSTITUTO INV. BIOMED. LA CORUÑA
(INIBIC)

0033 INSTITUTO INV. BIOMED. GIRONA
DR.JOSEP TRUETA

0034 INSTITUTO INV. SANITARIA GALICIA SUR

0036 HOSPITAL SANT JOAN DE DEU

0037 H. U. FUNDACION ALCORCON



0038 IMIB

0039 INSTITUTO ARAGONES CIENCIAS SALUD

0040 INSTITUTO INV. SANIT. H. CLINICO SAN
CARLOS

0041 BBSPA

0042 INSTITUTO INV. SANITARIA GREGORIO
MARAÑON (IiSGM)

0043 H LA FE

0044 U SALAMANCA

0045 HUGTiP

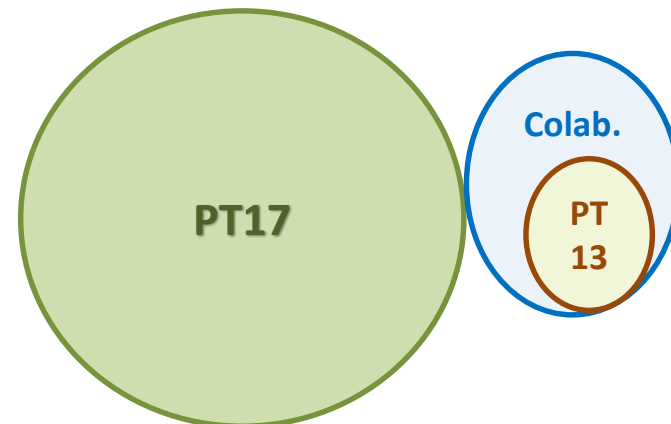
0047 VHIR

0049 INCLIVA

0050 HOSPITAL DE LA PRINCESA

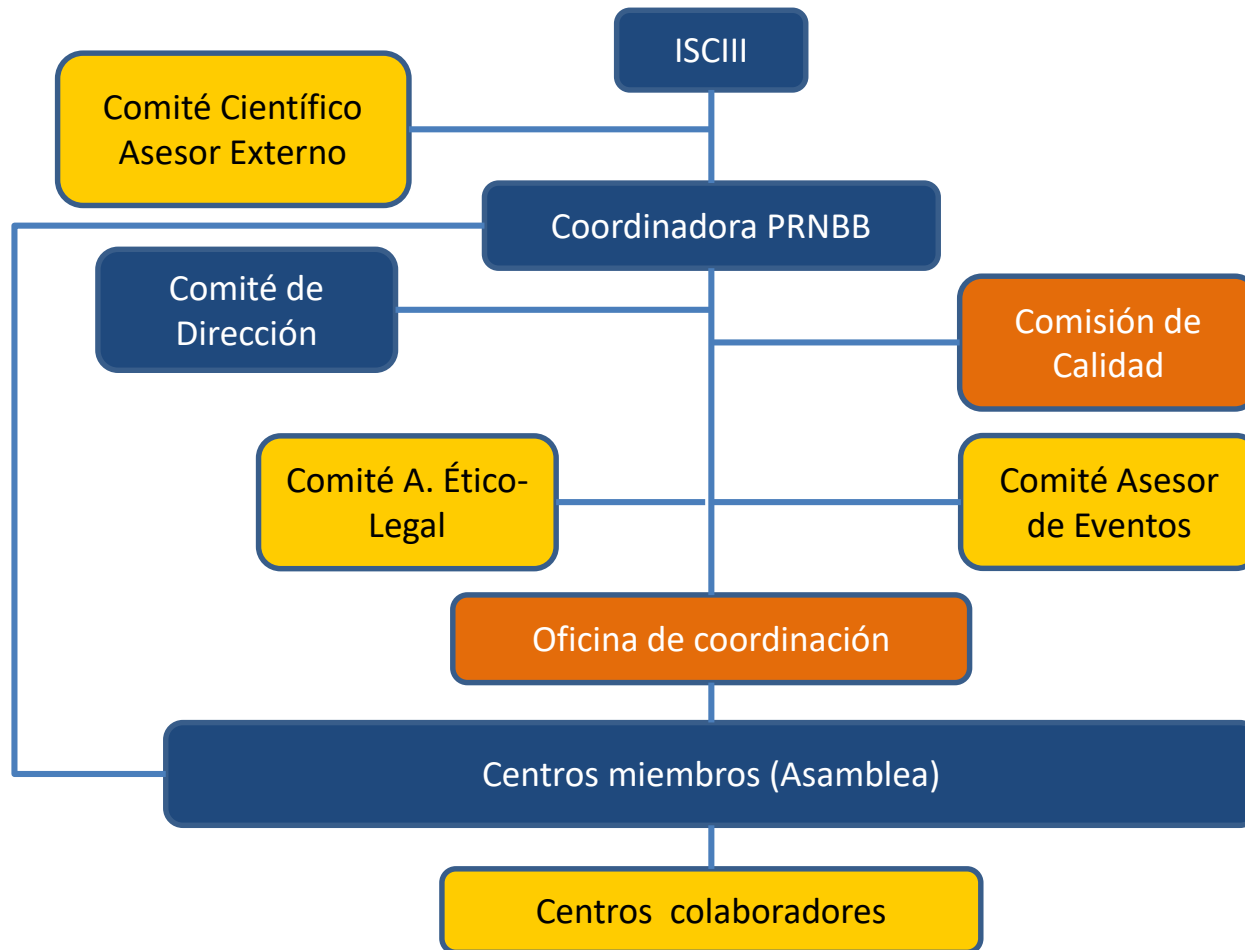
0051 FIVO

XXXX ISCIII -BioNER



HOSPITAL GENERAL DE ALICANTE
CENTRO INV. DEL CANCER -IBMCC
UNIVERSIDAD DE ALCALA
HOSPITAL DE GETAFE
HOSPITAL VIRGEN DE LA SALUD
CIBERER
BIOBANCO GEICAM
BANCO TEJIDOS NEUROLÓGICOS I.
NEUROCIENCIAS CASTILLA Y LEÓN
(BTN-INCYL)

Financiación 2018-2020:
2.619.642€



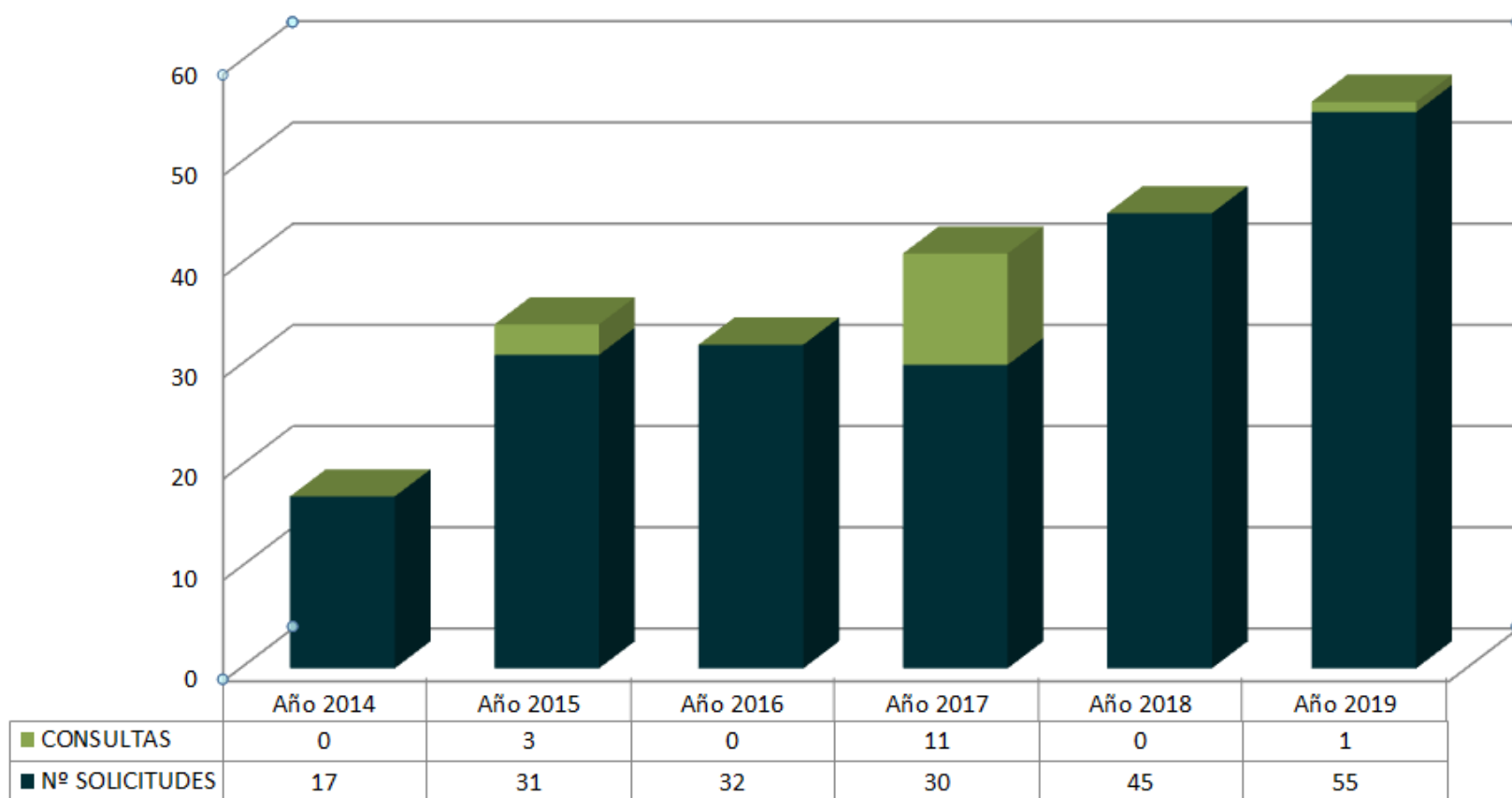
Colecciones disponibles en la Red Nacional de Biobancos

Pacientes/Control sin diagnóstico	Tipo de población control	Grupo de enfermedades	Diagnóstico/Motivo de colección	Cie 10	Des. CIE 10(*)	Snomed CT	Descripción CIE 10 desde SNOMED-CT SP(*)	Nun. casos	Tipo muestra	Año inicio colecc.
Pacientes		Enfermedades oncológicas	ADENOMA DE COLON	D12	Tumor benigno del colon, del re			13	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	CANCER DE COLON	C18	Tumor maligno del colon			773	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	CANCER DE ESOFAGO	C15	Tumor maligno del esofago			2	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	CANCER DE ESTOMAGO	C16	Tumor maligno del estomago			22	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	CANCER DE INTESTINO DELGA	C17	Tumor maligno del intestino de			3	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	CANCER DE CUELLO UTERINO	C53	Tumor maligno del cuello del ut			4	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	CANCER DE CUERPO UTERINO	C54	Tumor maligno del cuerpo del u			14	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	CANCER DE MAMA	C50	Tumor maligno de la mama			422	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	CANCER DE OVARIO	C56	Tumor maligno del ovario			19	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	INMUNOCITOMA/PLASMOCITO	C90	Mieloma multiples y tumores m			21	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	LEUCEMIA DE CELULAS PELUD	C91.4	Leucemia de celulas vellosas			2	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	LEUCEMIA LINFATICA CRONIC	C91.1	Leucemia linfocitica cronica			115	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	LINFOMA B DE LA ZONA MARG	C88.4				271	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	LINFOMA B DIFUSO DE CELULA	C83.3	Linfoma no hodgkin de celulas			565	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Pacientes		Enfermedades oncológicas	LINFOMA B FOLICULAR	C82	Linfoma no hodgkin folicular [r			600	Sólidas fijadas, Sólidas congela	2012
Total colecciones:			1521	Total casos:			184084			

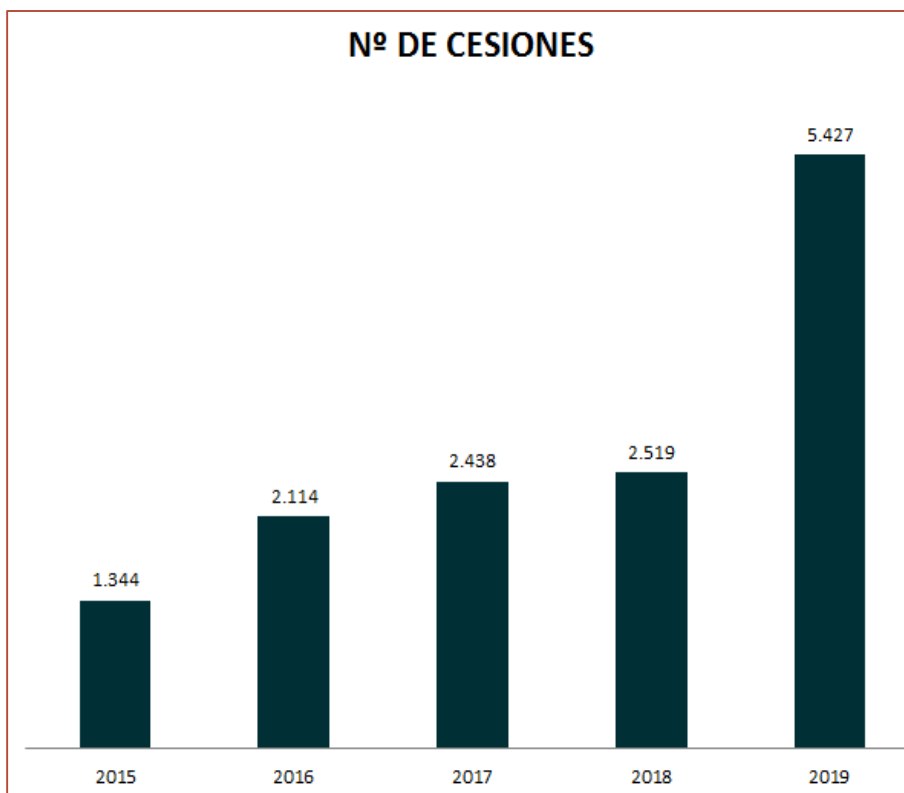
1, 2, 3, 4, 5 >

Los campos indicados con * son nuevas columnas sobre la información facilitada por los biobancos

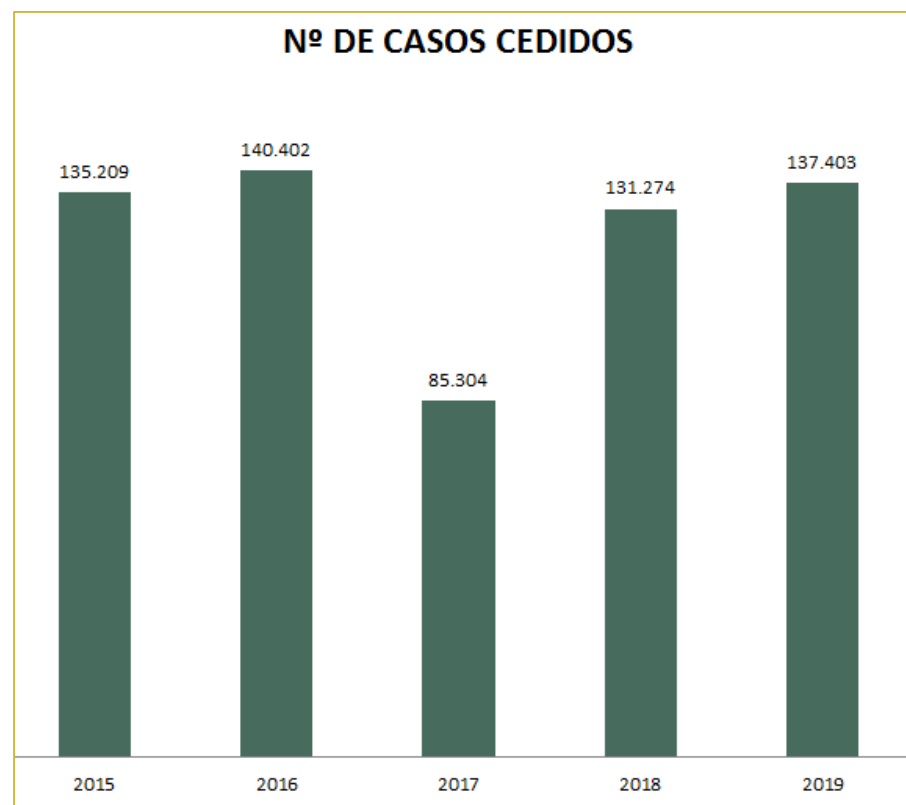
Solicitudes y consultas



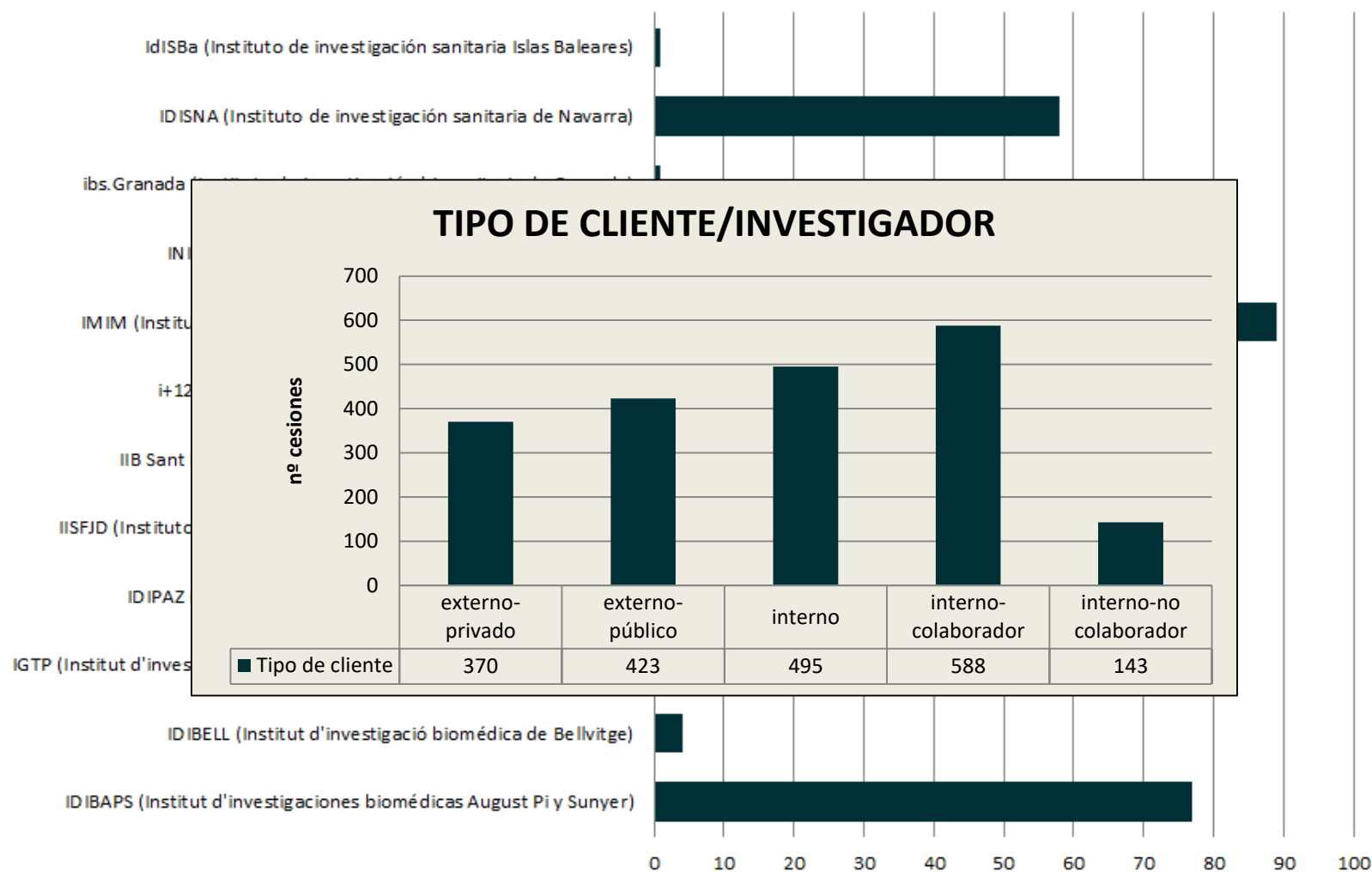
Nº DE CESIONES



Nº DE CASOS CEDIDOS



IIS al que está adscrito la Institución solicitante

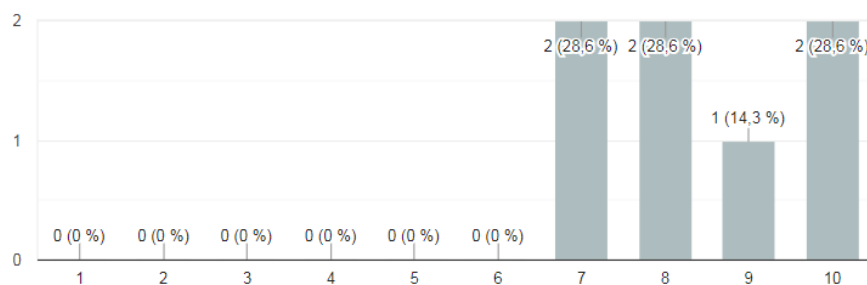


2018

EN FUNCIÓN DE LA SATISFACCIÓN GLOBAL DEL SERVICIO PRESTADO POR LA RNBB:

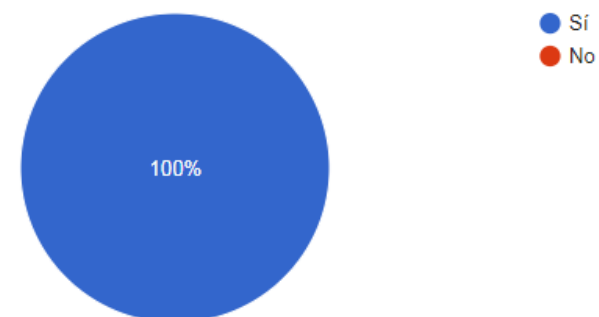
1. ¿Cómo valoraría el servicio ofrecido por la RNBB?

7 respuestas



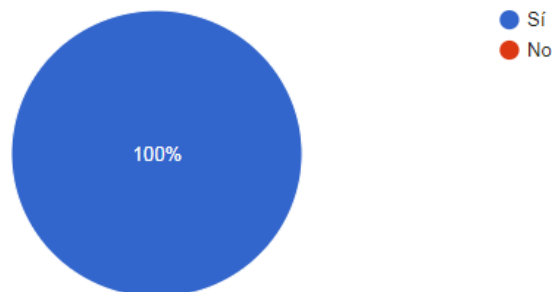
2. En general, ¿Está satisfecho con el servicio?

7 respuestas



3. ¿Sí en un futuro necesita de nuevo muestras, ¿presentará de nuevo la solicitud a la RNBB?

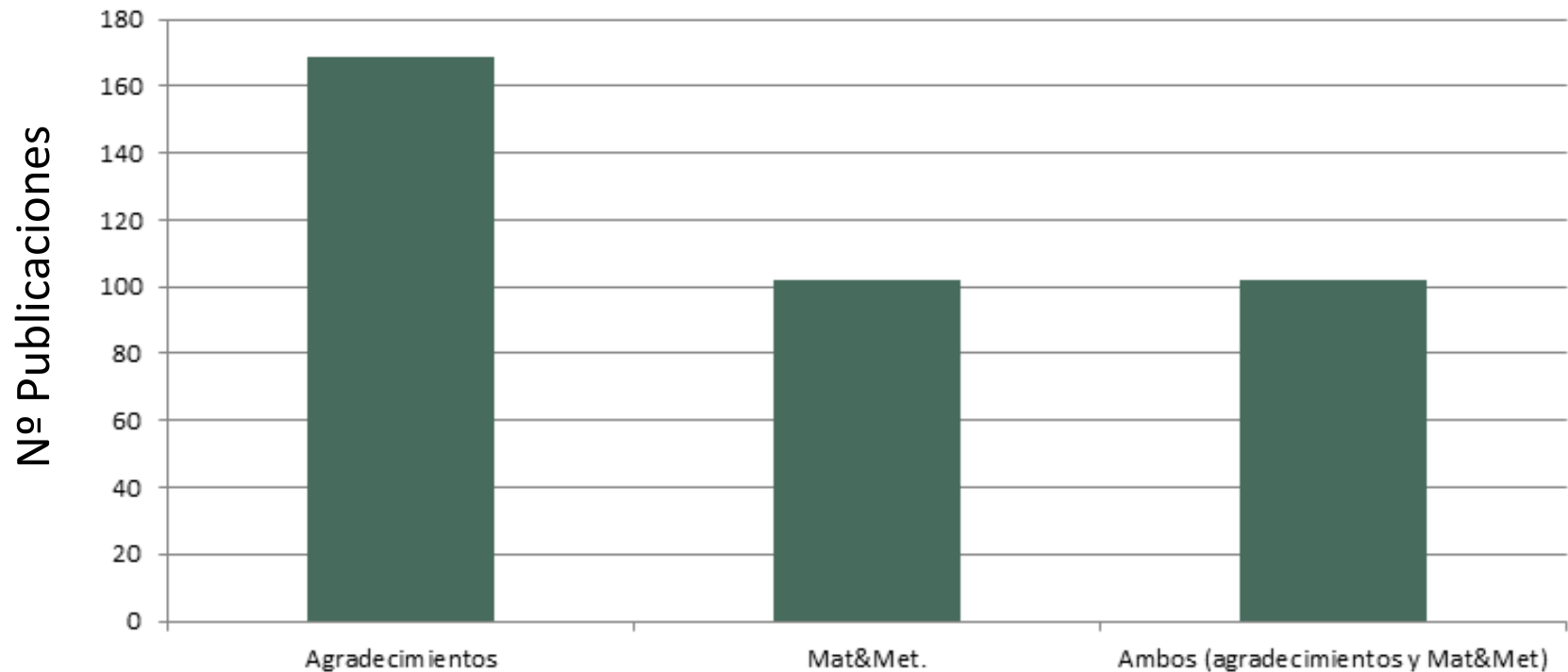
7 respuestas



Encuesta de
satisfacción remitida a
investigadores/as el
18/09/2019

N= 7

Reconocimiento al biobanco



Artículos derivados de cesiones de muestras: **3.245**

FI revistas m= **6,004**



Últimas noticias



CATEGORÍA

Gran acogida de las primeras Jornadas de Trabajo...

18 JULIO 2019



CATEGORÍA

La Red Nacional de Biobancos, presente en el encuentro...

18 JULIO 2019



CATEGORÍA

Congreso de la Asociación Nacional de Comités de Ética...

18 JULIO 2019



Próximos eventos

03
AGO

NOMBRE DEL EVENTO NOMBRE DEL EVENTO NOMBRE DEL EVENTO

Lugar de celebración

03
AGO

NOMBRE DEL EVENTO NOMBRE DEL EVENTO NOMBRE DEL EVENTO

Lugar de celebración

03
AGO

NOMBRE DEL EVENTO NOMBRE DEL EVENTO NOMBRE DEL EVENTO

Lugar de celebración

03
AGO

NOMBRE DEL EVENTO NOMBRE DEL EVENTO NOMBRE DEL EVENTO

Lugar de celebración

03
AGO

NOMBRE DEL EVENTO NOMBRE DEL EVENTO NOMBRE DEL EVENTO

Lugar de celebración

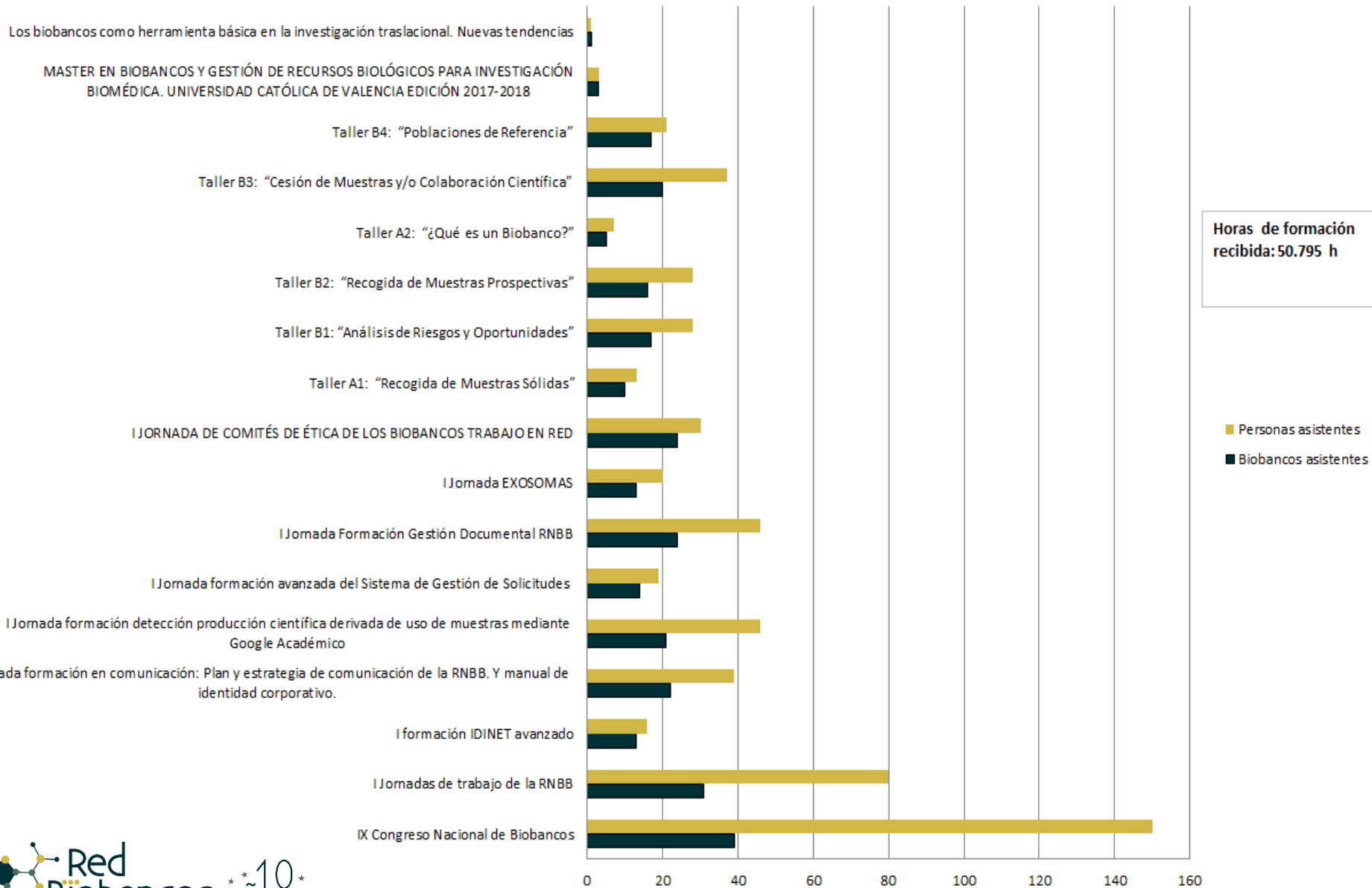
03
AGO

NOMBRE DEL EVENTO NOMBRE DEL EVENTO NOMBRE DEL EVENTO

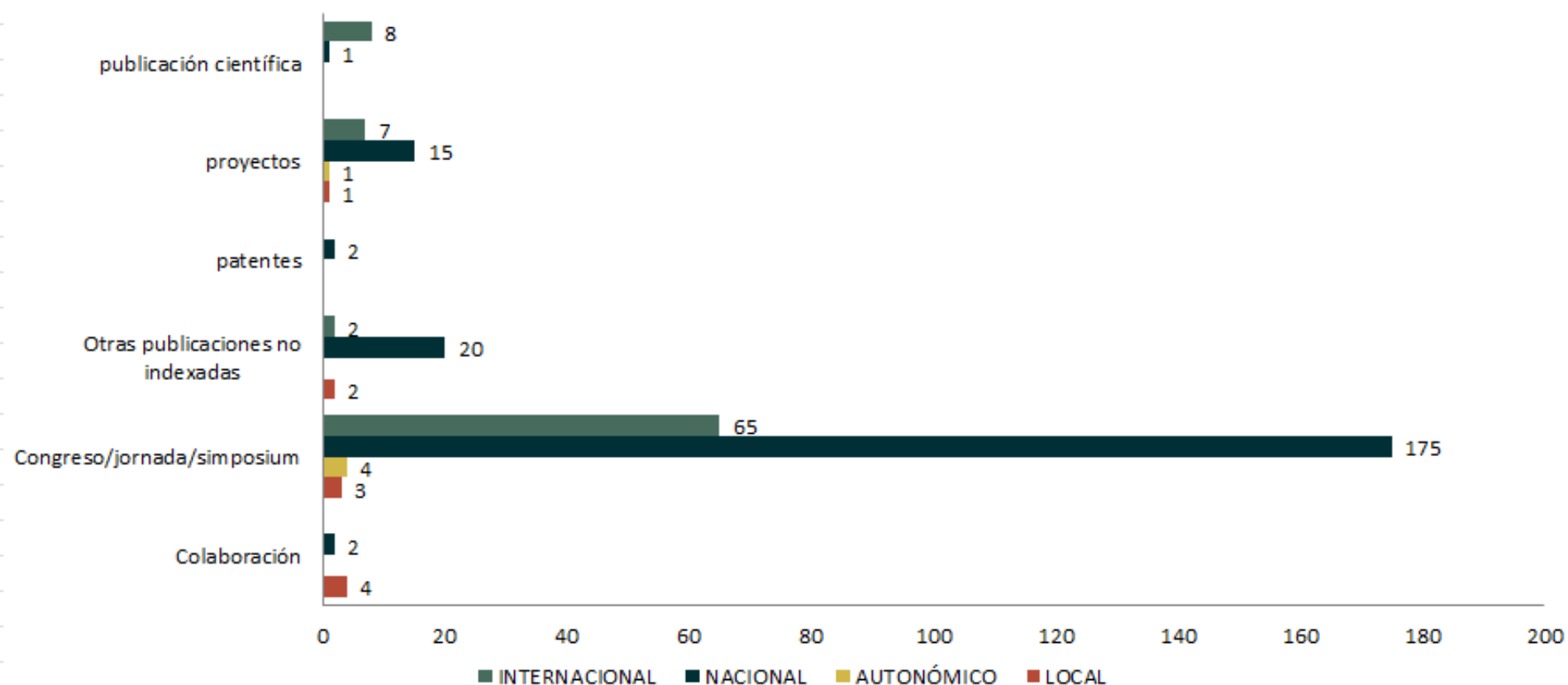
Lugar de celebración

VER MÁS EVENTOS

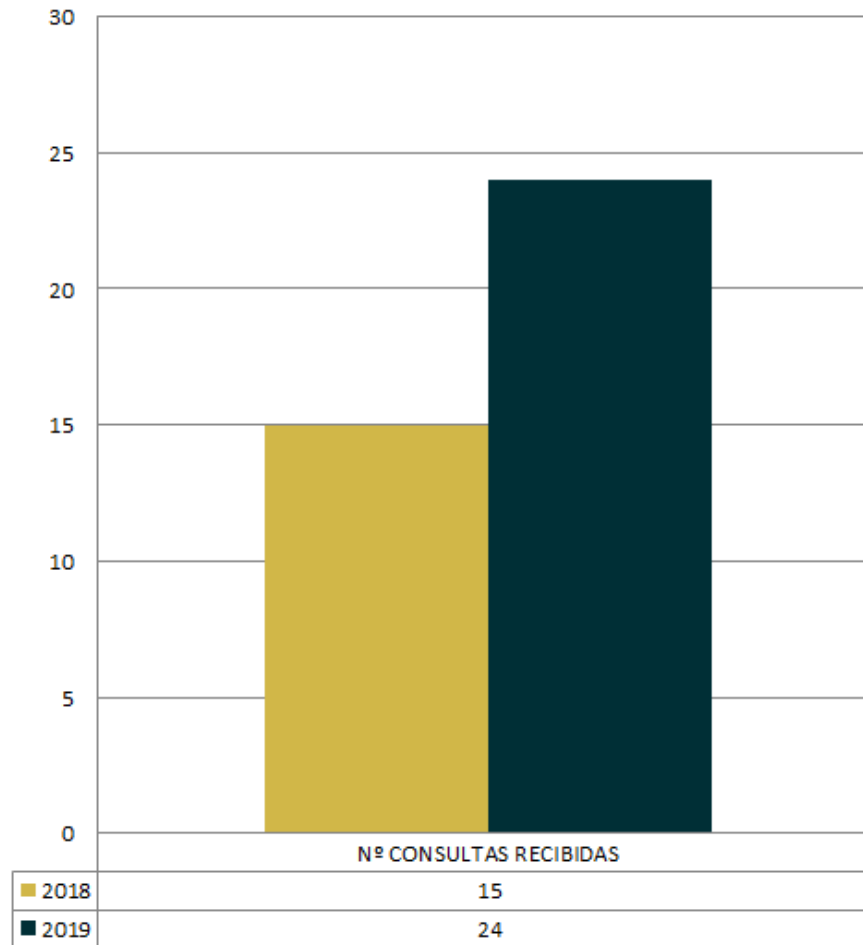
Actividades de Formación recibida



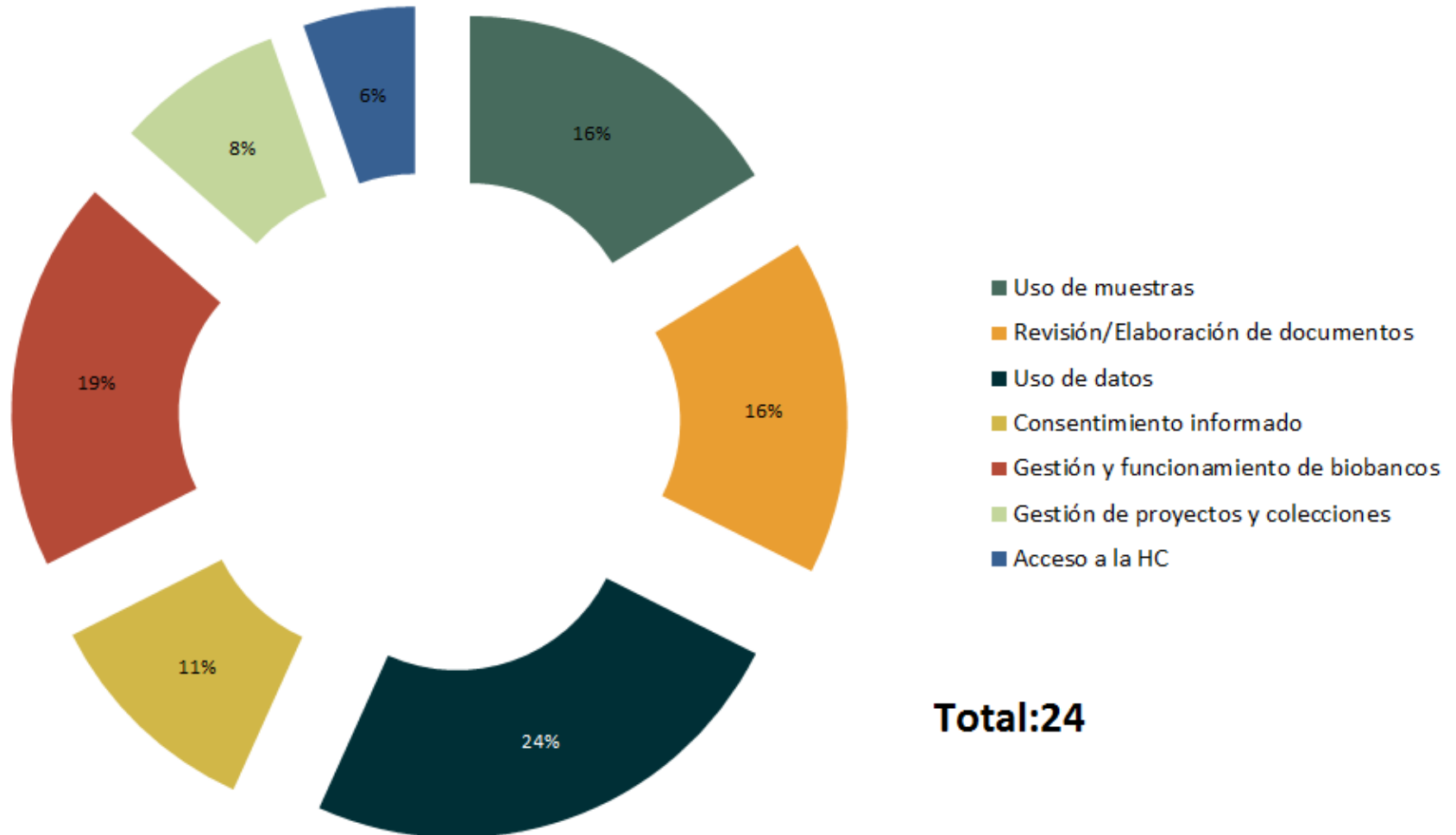
Recuento I+D+i propia de los biobancos según el tipo de producción científica



Recuento consultas recibidas en el Comité Ético-legal



Consultas Comité Asesor Ético-Legal



1. Alberga mucha diversidad y heterogeneidad de biobancos, enriqueciendo el **catálogo** de muestras disponibles para investigación, en diversidad y calidad.
2. Permite una **muy alta calidad** de muestras, gracias a sus esfuerzos en estandarización, armonización, control pre-analítico y su empeño en la mejora del conocimientos de éstas (*Biospecimen Science*).
3. Está organizada en programas, proyectos, grupos de trabajo y comités con el fin de **mejorar sus servicios en red**, y ofrecer un paraguas/estructura estable para afrontar nuevos retos.
4. Su gestión es piramidal, pero tiene una tremenda actividad transversal que permite promover la creatividad de sus nodos y ser promotora de nuevas acciones, con el fin de **satisfacer las necesidades de la I+D+i**.

El coste de la irreproducibilidad es demasiado elevado, y es urgente tomar medidas.

Las terapias que salvan vidas se retrasan, los presupuestos de investigación enfrentan una presión creciente, y el coste para el desarrollo de medicamentos y tratamientos están aumentando.

Abordar errores en el diseño del estudio y utilizar productos biológicos de alta calidad, permiten minimizar estos sesgos.

Los beneficios para la sociedad que se derivan de una mayor fidelidad científica excederán en gran medida el costos iniciales.

