



G CONSELLERIA
O SALUT I CONSUM
I DIRECCIÓ GENERAL
B RECERCA SALUT,
FORMACIÓ
I ACREDITACIÓ



III JORNADA DE FORMACIÓ CEI-IB



Banco de Cerebros
REGIÓN DE MURCIA
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO "VIRGEN DE LA ARRIXACA"



Biobancos y muestras neurológicas: otro modelo y sus retos

Teresa Escámez

Coordinadora Científica BIOBANC-MUR

Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca



biobanco@imib.es
bancodecerebros.huva.sms@carm.es
www.imib.es

¿Qué es un banco de tejidos neurológicos?



- ✓ Los bancos de cerebros son biobancos que gestionan muestras biológicas humanas dedicadas exclusivamente a la **investigación de las enfermedades neurológicas** (principalmente, **tejido cerebral, músculo y nervio, líquido cefalorraquídeo, sangre y derivados, y ADN**).

¿Qué es un banco de tejidos neurológicos?



- ✓ Los bancos de cerebros son biobancos que gestionan muestras biológicas humanas dedicadas exclusivamente a la **investigación de las enfermedades neurológicas** (principalmente, **tejido cerebral, músculo y nervio, líquido cefalorraquídeo, sangre y derivados, y ADN**).
- ✓ Mientras que la **donación** de tejido cerebral se realiza **post mortem**, el resto de muestras se puede obtener en vida.

¿Qué es un banco de tejidos neurológicos?



- ✓ Los bancos de cerebros son biobancos que gestionan muestras biológicas humanas dedicadas exclusivamente a la **investigación de las enfermedades neurológicas** (principalmente, **tejido cerebral, músculo y nervio, líquido ceforraquídeo, sangre y derivados, y ADN**).
- ✓ Mientras que la **donación** de tejido cerebral se realiza **post mortem**, el resto de muestras se puede obtener en vida.
- ✓ Su objetivo principal es la recogida, procesamiento y almacenamiento de tejido nervioso (cerebro, líquido ceforraquídeo y/o médula espinal), cedidos voluntariamente, para la realización de estudios post-mortem.

¿Qué es un banco de tejidos neurológicos?



- ✓ Los bancos de cerebros son biobancos que gestionan muestras biológicas humanas dedicadas exclusivamente a la **investigación de las enfermedades neurológicas** (principalmente, **tejido cerebral, músculo y nervio**, líquido **cefalorraquídeo**, **sangre y derivados**, y **ADN**).
- ✓ Mientras que la **donación** de tejido cerebral se realiza **post mortem**, el resto de muestras se puede obtener en vida.
- ✓ Su objetivo principal es la recogida, procesamiento y almacenamiento de tejido nervioso (cerebro, líquido cefalorraquídeo y/o médula espinal), cedidos voluntariamente, para la realización de estudios post-mortem.
- ✓ El tejido donado será cedido a los investigadores de todo el mundo que lo soliciten y cumplan las estrictas condiciones éticas, legales y científicas fijadas por la legislación vigente.

Bancos de tejidos neurológicos en España

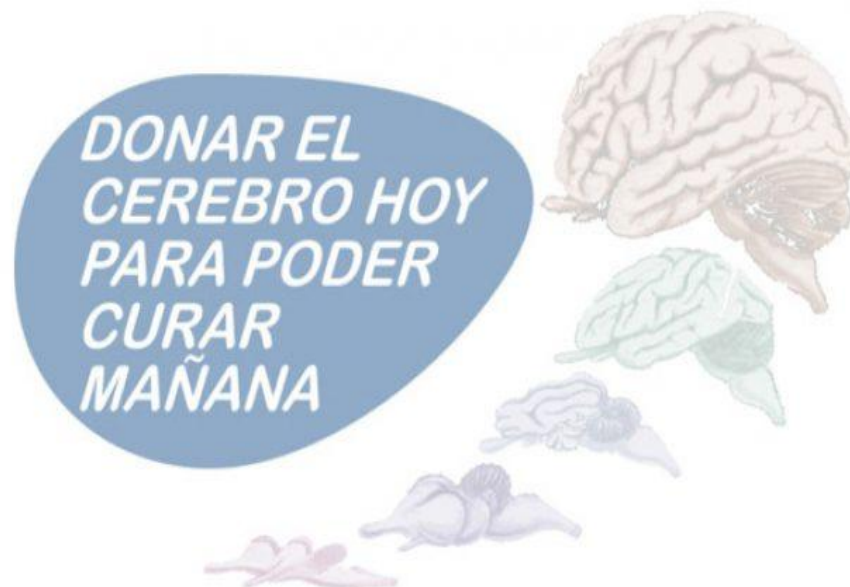
Red Nacional de Biobancos (RNBB)



Promoción de donaciones

Todos podemos ser donantes de tejido cerebral para investigación

tanto si padecemos una enfermedad neurológica o psiquiátrica, como si somos donantes sanos.



<https://btn.institutoneurociencias.org/>

Promoción de donaciones

❖ Distribución y divulgación:

- Centros de Salud
- Hospitales
- Asociaciones

❖ Firma de autorizaciones

❖ Formulario de datos

❖ Seguimiento del donante



¿Por qué es importante donar el cerebro para investigación?
Lo que hoy sabemos de la enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas se debe principalmente al estudio de los seres humanos que las han padecido. Muchos de estos pacientes donaron su cerebro, y así se pudieron descubrir los trastornos celulares y moleculares que causan estas enfermedades.

¿Quién puede ser donante?
Todos podemos ser donantes. Y ello porque, aun siendo imprescindible el tejido enfermo para examinar los cambios que se producen en células y moléculas, cualquier estudio con ese tejido tiene que realizarse al mismo tiempo en cerebros sanos para que sus resultados sean válidos. Los pacientes, sus familiares, sus cuidadores, los propios investigadores y usted mismo... Todos podemos ser donantes.

¿Cómo se realiza la donación?
El tejido cerebral donado se extrae poco después del fallecimiento. Una parte del tejido se congela y se archiva. Otra parte se procesa para diagnóstico. Este diagnóstico neuropatológico será el diagnóstico definitivo del donante.

¿Qué tiene que hacer usted y qué tienen que hacer sus familiares?
Si decide donar su cerebro para investigación, deberá leer detenidamente los documentos informativos elaborados por el Banco de Cerebros y firmar el documento de donación.

¿Supondrá un gasto adicional o un trastorno para sus familiares?
El procedimiento de donación no supone en ningún caso un gasto extra para la familia, y únicamente un pequeño retraso para velar al fallecido/a.

¿Qué beneficios pueden obtener los familiares?
Los familiares recibirán un informe neuropatológico, aproximadamente nueve meses después de la autopsia, que incluirá el diagnóstico definitivo de la enfermedad y la descripción de todos los procedimientos seguidos en el estudio y custodia del cerebro.

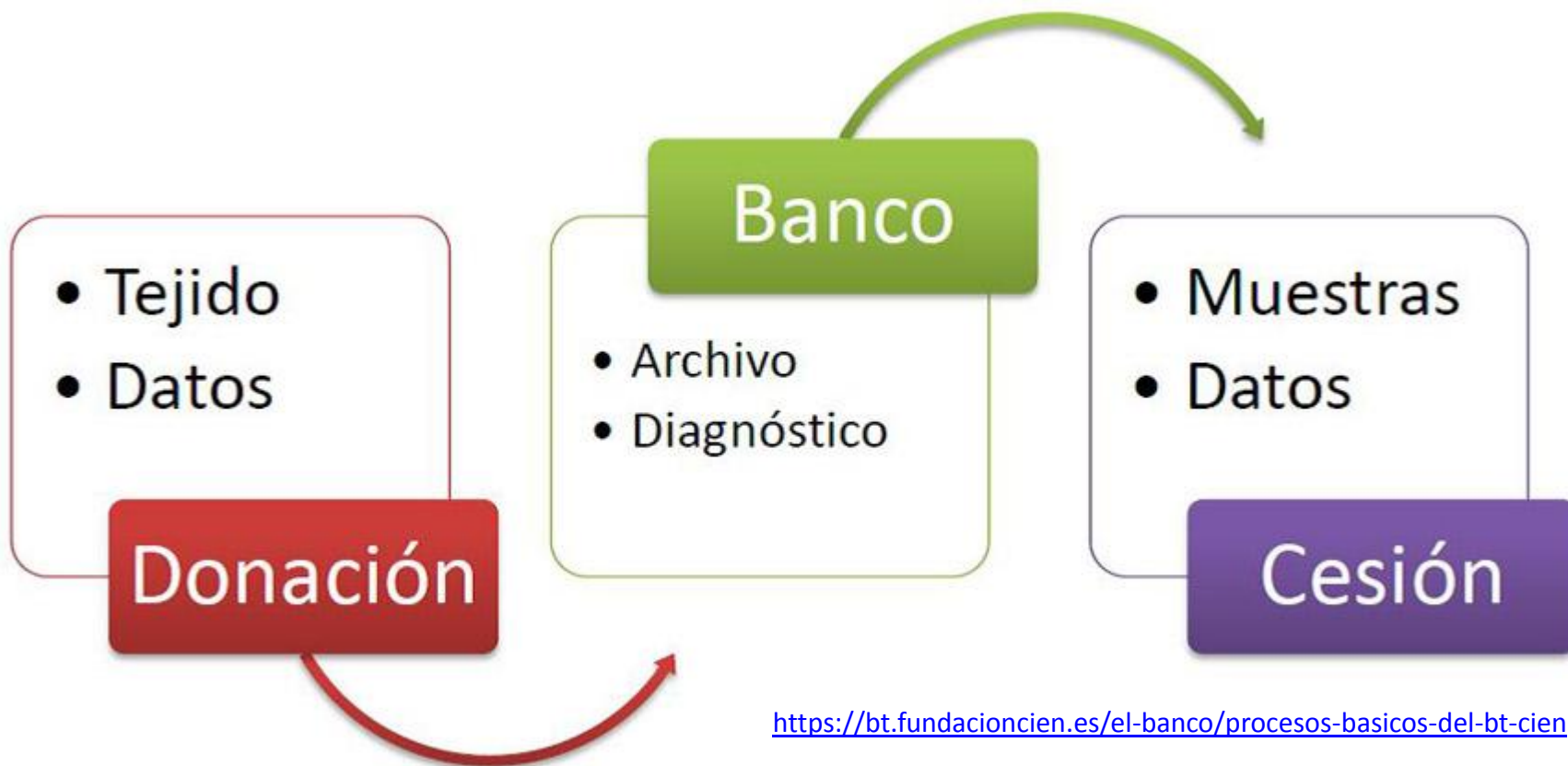
¿Qué ocurrirá con el tejido y con sus datos en el futuro?
El tejido cerebral congelado y el tejido utilizado para el diagnóstico quedarán archivados indefinidamente, bajo la custodia del Banco de Cerebros, que velará para que sean empleados en investigación según las exigencias científicas y éticas establecidas por este organismo. Todos los datos personales se utilizarán con absoluta confidencialidad, en base a la legislación vigente en nuestro país. Las muestras de tejido no contendrán ninguna información que permita relacionarlas con esos datos personales.

Deseo recibir más información sobre la donación de tejido cerebral

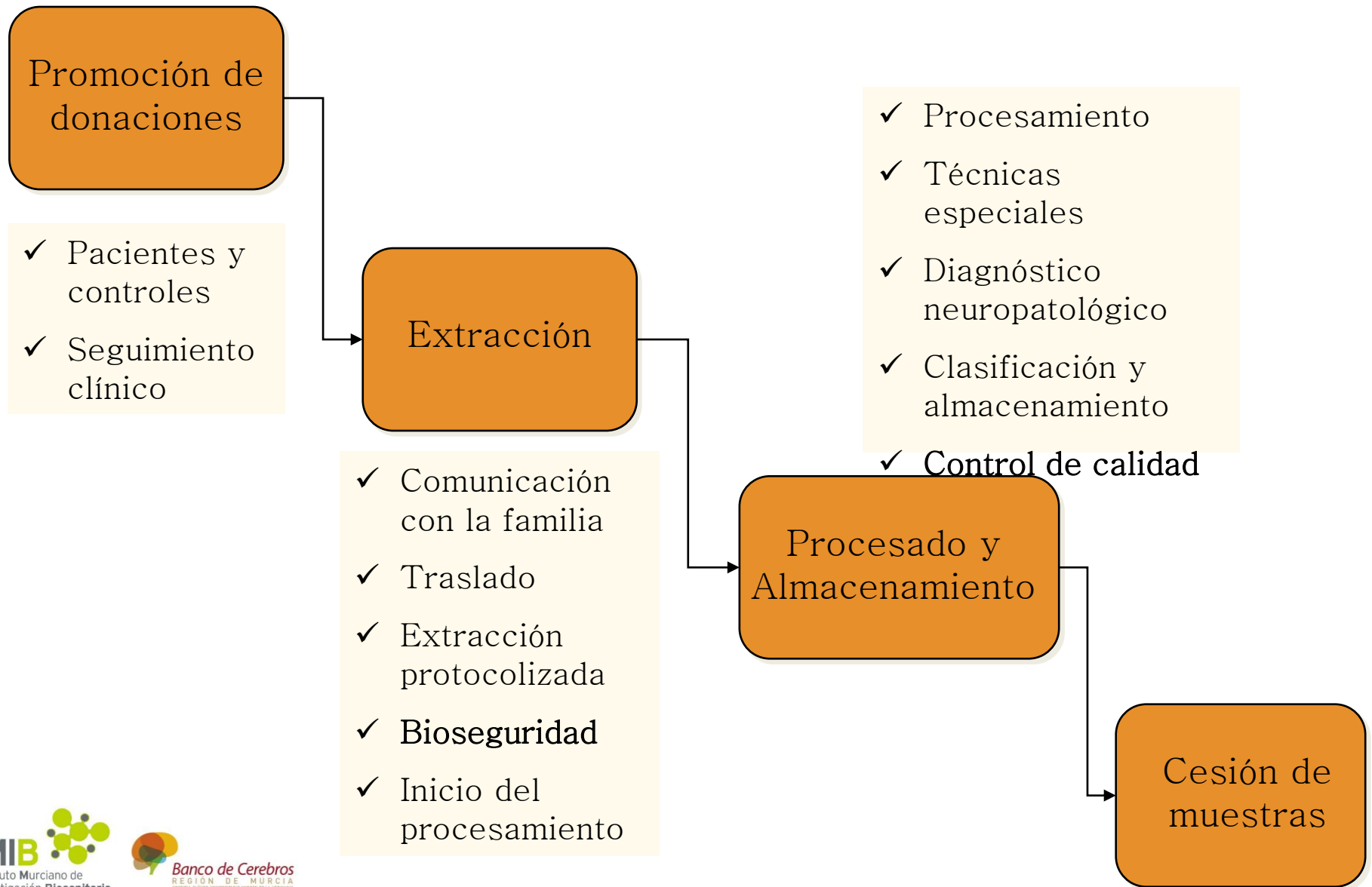
☐ De manera presencial
☐ Por correo postal
☐ Por correo electrónico

Nombre y apellidos: _____
 Domicilio: _____
 Calle: _____
 Código postal: _____
 Localidad: _____
 Provincia: _____
 País: _____
 Teléfono: _____
 Móvil: _____
 Correo electrónico: _____

Actividad del BTN



Actividad del BTN



Organización del traslado y extracción

Contacto con BTN

¿Quién llama?

Datos del fallecido e información clínica

Identificación persona de contacto

Datos de la funeraria

Organización del traslado

Contacto con la funeraria

Traslado del fallecido al HCUVA

Contactar con patólogo de guardia

Contactar con Neurólogo de guardia

Firma de la autorización del examen postmortem e investigación.

Extracción

Control de documentos

Presencia de patólogo y técnico

Comunicación de información clínica relevante para bioseguridad

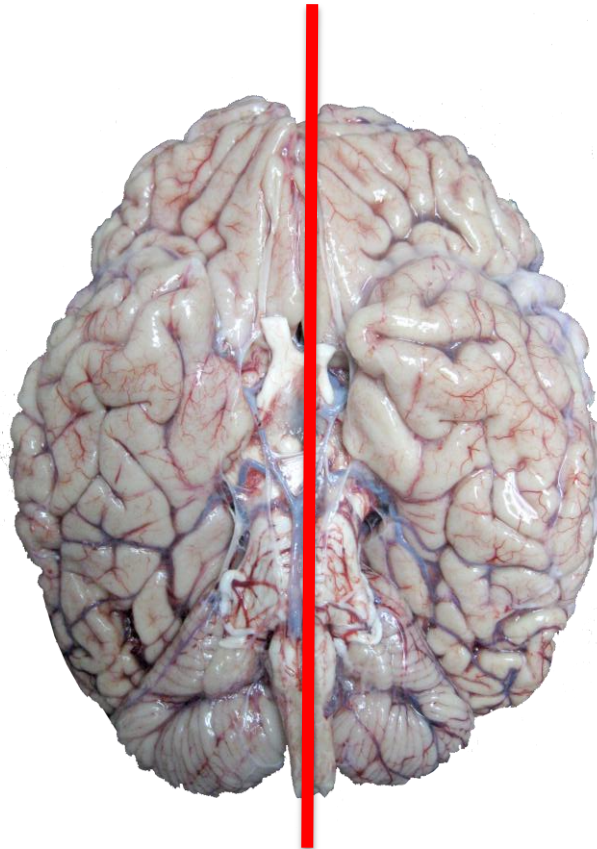
Medidas de bioseguridad (prevención de enfermedad priónica)

Procesado

Hemiencefalo
derecho
HD



Congelación



Hemiencefalo
izquierdo
HI



Fijación

Procesado

Protocolo estándar de toma de muestras

- ✧ **Córtex prefrontal dorso-lateral, incluyendo la circunvolución frontal media:** cambios vasculares, diagnóstico de la E. Alzheimer.
- ✧ **Córtex cingular, incluyendo cuerpo calloso:** afectada en E. Alzheimer y Demencias por cuerpos de Lewy.
- ✧ **Sustancia blanca periventricular:** cambios difusos en sustancia blanca y alteraciones localizadas en la región periventricular.

Congelación: Tejido en bolsas de plástico con autocierre debidamente identificadas.

Fijación

- Mínimo de tres semanas de fijación en formol al 10%.
- Descripción macroscópica HI (alteraciones vasculares, morfológicas).
- ESTUDIO HISTOLÓGICO:
 - ✧ Se obtienen bloques de tejido de aproximadamente 2 x 1,5 x 3 mm,
 - ✧ Se incluyen en parafina y se realizan cortes para técnicas histológicas
 - ✧ Muestreo sistemático:
 - Muestreo básico para identificar los principales grupos de patologías.
 - Muestreo adicional guiado por los hallazgos macroscópicos

Procesado

TIPOS DE MUESTRAS

- Material FA 10%
- Material congelado
- Muestras incluidas en parafina
- Preparaciones histológicas

TÉCNICAS HISTOQUÍMICAS

- Hematoxilina de Carazzi
- Técnicas argénticas
 - Gallyas
 - Bielschosky
 - Plata Metenamina
- Técnicas no argénticas
 - Nissl
 - Rojo Congo
 - Solocromocianina
 - Tioflavina S
 - Pas

TÉCNICAS INMUNO HISTOQUÍMICAS

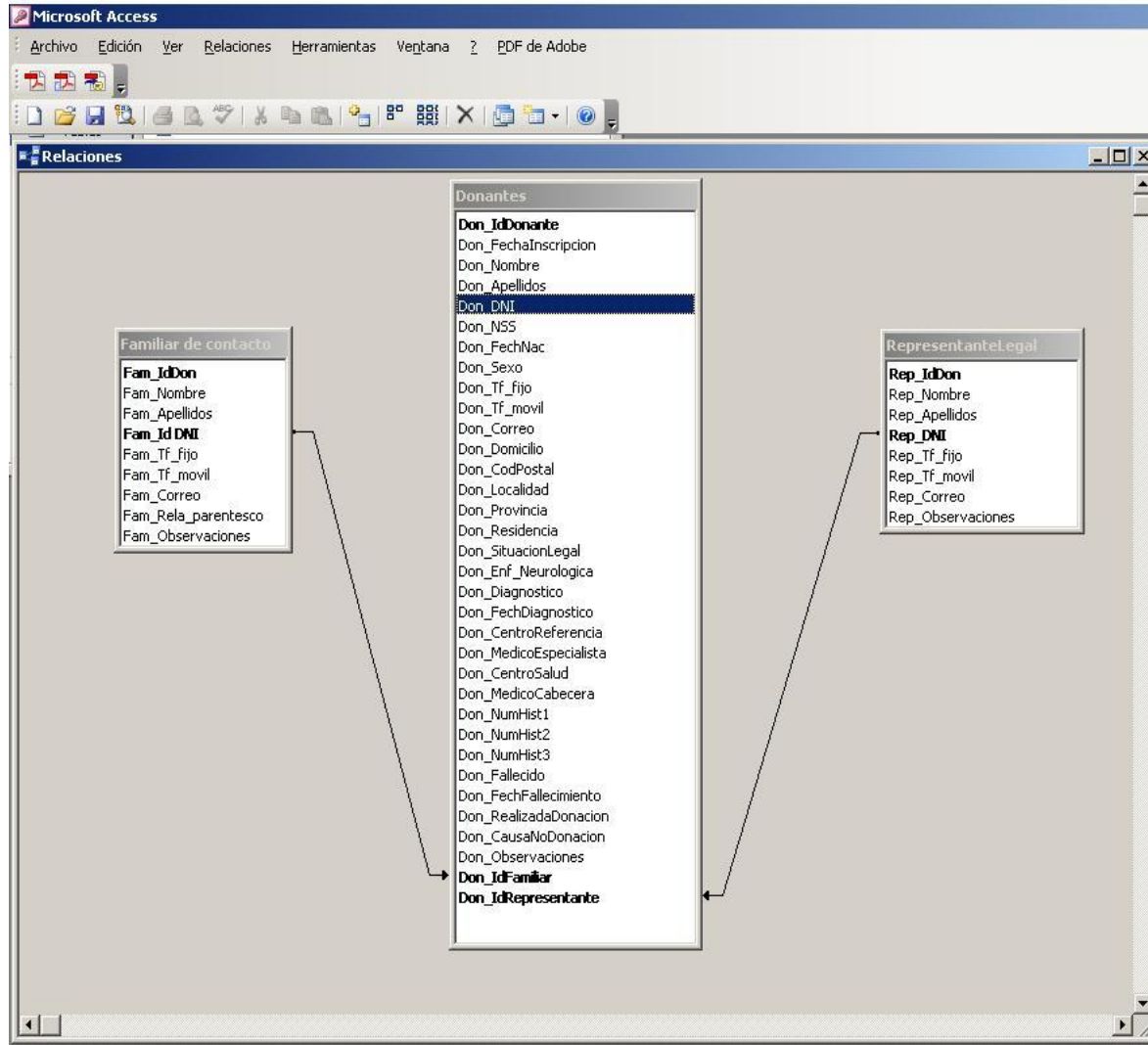
- ✧ TAU AT100
- ✧ TAU AT8
- ✧ Beta-Amiloide
- ✧ GFAP
- ✧ Ubiquitina
- ✧ CD68
- ✧ Neurofilamentos
- ✧ Alfa-Sinucleina

Diagnóstico neuropatológico

El facultativo responsable y la familia recibirán un informe neuropatológico:

- ✓ Con el diagnóstico definitivo de la enfermedad.
- ✓ Con todos los procedimientos seguidos en el estudio y el archivo del cerebro.

Gestión de datos asociados



terminologia usada	nombre diagnóstico	nº de donaciones
MESH	NEOPLASIAS (C00-D49)	2
MESH	TRASTORNOS MENTALES Y DE COMPORTAMIENTO (F01-F99)	3
diagnóstico anatómico-patológico	Angiopatia amiloide	17
diagnóstico anatómico-patológico	Atrofia multisistémica	1
diagnóstico anatómico-patológico	Control	21
diagnóstico anatómico-patológico	Deg. lobar frontotemporal TDP	3
diagnóstico anatómico-patológico	Deg. lobar frontotemporal tau	3
diagnóstico anatómico-patológico	Degeneración córticobasal	3
diagnóstico anatómico-patológico	Demencia con cuerpos de Lewy	5
diagnóstico anatómico-patológico	Demencia vascular	4
diagnóstico anatómico-patológico	Edema cerebral	12
diagnóstico anatómico-patológico	Encefalitis por CMV	2
diagnóstico anatómico-patológico	Encefalitis por VIH	1
diagnóstico anatómico-patológico	Encefalopatía hepática	1
diagnóstico anatómico-patológico	Enf. de Creutzfeldt Jakob, esp	1
diagnóstico anatómico-patológico	Enf. difusa con cuerpos de Lewy	2
diagnóstico anatómico-patológico	Enfermedad de Alzheimer definitiva	21
diagnóstico anatómico-patológico	Enfermedad de Alzheimer posible	1
diagnóstico anatómico-patológico	Enfermedad de Alzheimer probable	2
diagnóstico anatómico-patológico	Enfermedad de Alzheimer, focal	2
diagnóstico anatómico-patológico	Enfermedad de granos argífilos	5
diagnóstico anatómico-patológico	Enfermedad de Huntington	3
diagnóstico anatómico-patológico	Enfermedad de motoneurona, ELA	4
diagnóstico anatómico-patológico	Enfermedad de motoneurona, ELA-TDP	4
diagnóstico anatómico-patológico	Enfermedad de Parkinson	1
diagnóstico anatómico-patológico	Esclerosis del hipocampo	11
diagnóstico anatómico-patológico	Hallazgos histológicos de PSP	1
diagnóstico anatómico-patológico	Hem. intraparenquimatosas	2
diagnóstico anatómico-patológico	Hem. subaracnóidea focal	1
diagnóstico anatómico-patológico	Hem. subaracnóidea masiva	1
diagnóstico anatómico-patológico	Herniación del SNC	2
diagnóstico anatómico-patológico	Infarto(s) lacunar(es)	4
diagnóstico anatómico-patológico	Isquemia-anoxia global aguda	16
diagnóstico anatómico-patológico	Isquemia-anoxia global aguda evol	2
diagnóstico anatómico-patológico	Leucoencefalitis	3
diagnóstico anatómico-patológico	Malformación del SNC	1
diagnóstico anatómico-patológico	Metástasis SNC	2
diagnóstico anatómico-patológico	Microinfartos corticales	6
diagnóstico anatómico-patológico	Parálisis supranuclear progresiva	3
diagnóstico anatómico-patológico	Patología de tipo Alzheimer	44
diagnóstico anatómico-patológico	Patología de tipo Lewy	28
diagnóstico anatómico-patológico	Patología vascular	38
diagnóstico anatómico-patológico	Signos histológicos de sepsis	1
diagnóstico anatómico-patológico	Sin alteraciones histológicas	2
diagnóstico anatómico-patológico	Status post-resección del SNC	2
diagnóstico anatómico-patológico	Toxoplasmosis SNC	2
diagnóstico anatómico-patológico	Tumor primario SNC	1
diagnóstico clínico	ACVA	1
diagnóstico clínico	Alzheimer	76
diagnóstico clínico	Control	4
diagnóstico clínico	DC Lewy Demencia Cuerpos Lewy	19
diagnóstico clínico	Demencia Cerebrovascular (Dem. Vascular)	8
diagnóstico clínico	Demencia SOE	1
diagnóstico clínico	Depresión	6
diagnóstico clínico	Deterioro Cognitivo Moderado	2
diagnóstico clínico	Deterioro cognitivo SOE	2
diagnóstico clínico	DFT Demencia Fronto Temporal	11
diagnóstico clínico	DFT-ELA Demencia Fronto Temporal ELA	1
diagnóstico clínico	ELA	15
diagnóstico clínico	Encefalitis	2
diagnóstico clínico	Encefalopatía anóxica	1
diagnóstico clínico	Epilepsia	8
diagnóstico clínico	Esclerosis múltiple	2
diagnóstico clínico	Hemorragia cerebral	4
diagnóstico clínico	Hidrocefalia	1
diagnóstico clínico	Huntington	4
diagnóstico clínico	Isquemia cerebral	1
diagnóstico clínico	Leucoencefalopatía	2
diagnóstico clínico	Meningitis aguda	1
diagnóstico clínico	Parkinson	12
diagnóstico clínico	Parkinson-demencia	3
diagnóstico clínico	Parkinsonismo	3
diagnóstico clínico	Psicosis bipolar	1
diagnóstico clínico	PSP	8
diagnóstico clínico	Síndrome de Down	1
diagnóstico clínico	Toxoplasmosis del SNC	2

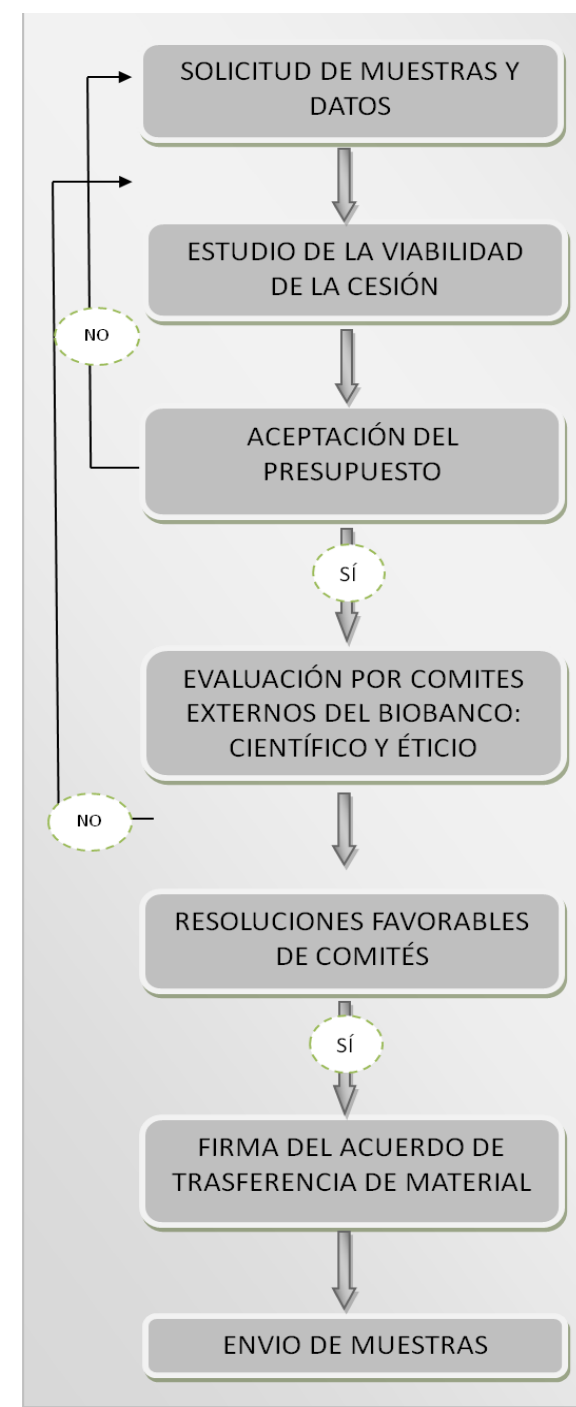
Calidad de las muestras

- Necesidad de conocer la calidad de las muestras que tenemos y su idoneidad para diferentes tipos de estudios.
- Establecer el control de las variables preanalíticas y procedimientos de control de calidad para implementar los procedimientos de recogida, procesado y almacenamiento.
- Tener en cuenta las necesidades y requerimientos de los investigadores.

Ofrecer a los investigadores muestras de calidad obtenidas mediante procedimientos estandarizados

Cesión de muestras para investigación

1. **Solicitud formal:** datos del proyecto a y aprobación del Comité de Ética de la institución donde se realizará.
2. **Evaluación de la solicitud** por comités externos del biobanco, científico y ético. Se tiene especialmente en cuenta la calidad de la investigación propuesta, y la disponibilidad de tejido, con el objetivo de mantener un equilibrio entre la contribución a la investigación y la conservación a largo plazo de un material escaso y tan valioso.
3. **Firma del Acuerdo de Transferencia de Material (MTA).**
4. **Envío** de las muestras y datos, según lo establecido en el MTA.



Retos de los bancos de tejidos neurológicos: Grupo de Trabajo de la Red Nacional de Biobancos



Líneas de trabajo GT-BTN

- ✓ Acceso a nuevos tipos de muestras.
- ✓ Intensificación de la colaboración con consorcios y cohortes de investigación.
- ✓ Otros aspectos: Formación específica, control de calidad, codificación de datos e información asociada,...

Líneas de trabajo GT-BTN

- ✓ Acceso a nuevos tipos de muestras.
- ✓ Intensificación de la colaboración con consorcios y cohortes de investigación.
- ✓ Otros aspectos: Formación específica, control de calidad, codificación de datos e información asociada,...

Nuevos tipos de muestras

Los bancos de tejidos neurológicos deben centrar sus esfuerzos en la obtención y conservación adecuada de **aquellas muestras que efectivamente demandan los investigadores**, o que es previsible que demanden en el futuro. Requieren una **atención especial los cerebros de “control”**.

Nuevos tipos de muestras

Los bancos de tejidos neurológicos deben centrar sus esfuerzos en la obtención y conservación adecuada de **aquellas muestras que efectivamente demandan los investigadores**, o que es previsible que demanden en el futuro. Requieren una **atención especial los cerebros de “control”**.

¿Pueden los donantes de órganos para trasplante ser una fuente de cerebros de control?

¿Qué circuitos y procedimientos se utilizan para obtener una donación de tejido cerebral a partir de un donante de órganos?

¿Es el tejido cerebral así obtenido útil como tejido de control?

¿Se pueden obtener muestras control de autopsias médico-legales?

Nuevos tipos de muestras

Donantes de órganos para trasplante:

- Protocolo homogéneo para la obtención del CI y la autopsia: equipo de trasplantes. Experiencia de tres centros.
- Reunir los casos ya extraídos: datos de diagnóstico NP y de calidad de las muestras como controles.
- Elaborar recomendaciones:
 - Criterios de inclusión y exclusión para incluir una donación en el banco.
 - Protocolos específicos para el procesamiento del tejido procedente de donaciones para trasplantes.

Nuevos tipos de muestras

Autopsias médico-legales:

- ✓ Actividad forense: asistencial y pericial
- ✓ Un modelo para cada Comunidad Autónoma
- ✓ No existe una normativa clara respecto a la obtención de órganos o muestras para estudio e investigación científica en el ámbito judicial
- ✓ No existe una norma que regule el consentimiento informado en el campo de la medicina forense
- ✓ Se requiere autorización judicial previa y de la familia, siempre que no se interfiera la investigación judicial
- ✓ En la práctica es poco operativo, mucho tiempo de demora y solo en casos extraordinarios, se obtiene muestras viables y adecuadas.
- ✓ Ya existe algún proyecto de investigación con muestras biológicas, previa autorización judicial.

Solicitud enviada al Comité Científico Técnico del Consejo Médico Forense.

Normas de ámbito nacional para la obtención de donaciones de tejido cerebral a partir de autopsias médico-legales

Nuevos tipos de muestras

Actuación ante una donación de tejido cerebral post mortem (toda la RNBB):

- Protocolo común de bioseguridad.
- Criterios de inclusión/exclusión (intervalo post mortem, etc.)
- Donaciones huérfanas (áreas geográficas sin cubrir).

Líneas de trabajo GT-BTN

- ✓ Acceso a nuevos tipos de muestras.
- ✓ Intensificación de la colaboración con consorcios y cohortes de investigación.
- ✓ Otros aspectos: Formación específica, control de calidad, codificación de datos e información asociada,...

Colaboración con consorcios y cohortes de investigación

- ✓ Cohorte COPPADIS
- ✓ Consorcio DEGESCO
- ✓ Proyecto ENROLL
- ✓ Consorcio Eurobiobank

Cohorte COPPADIS

- Pacientes con **enfermedad de Parkinson**.
- **Objetivo:** de identificar marcadores (clínicos, genéticos, moleculares o de neuroimagen) que permitan predecir complicaciones, un tratamiento precoz y a una mejora de la calidad de vida los pacientes.
- **Duración:** 7 años (2015-2022); 2 de reclutamiento y 5 de seguimiento. Reclutamiento: **694 pacientes, 273 cuidadores y 207 controles**. Estudios complementarios (estudios de RM craneal y análisis para determinación de marcadores moleculares v estudio genético) a más de 300 participantes.

FUNDACIÓN

PROYECTOS ▾

PÁRKINSON



ACTUALIDAD

COLABORA

CONTACTO



<https://curemoselparkinson.org/proyectos-en-desarrollo/coppadis/>

Consorcio DEGESCO

- ✓ Investigación en aspectos relacionados con la Genética Molecular de la **enfermedad de Alzheimer** y otras **demencias neurodegenerativas**.
- ✓ Compuesto por 21 centros de pleno derecho y CIBERNED (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas)
- ✓ Proyectos activos disponibles para la colaboración de los BTN (GWAS en diferentes patologías).



Proyecto Enroll-HD

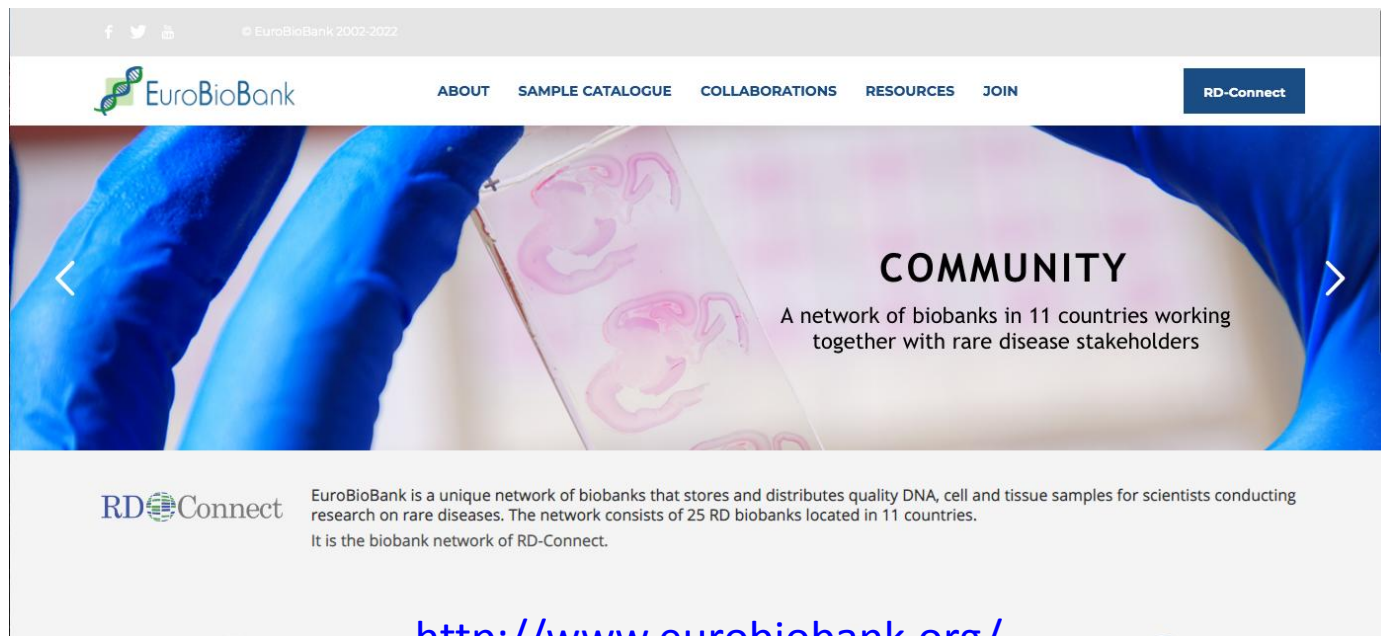
Enfermedad de Huntington:

- Enfermedad genética neurodegenerativa. Prevalencia de 10,6–13,7/100.000.
- Inicio entre los 30 y 40 años: trastorno motor, cognitivo y alteraciones neuropsiquiátricas.
- No existen terapias eficaces. Estrategias prometedoras con terapias de modificación de ARN o ADN.



Consorcio EUROBIOBANK

Red de biobancos europeos que almacena y distribuye muestras de ADN, células y tejidos para la investigación en **enfermedades raras**. Esta formado actualmente por 25 biobancos de 11 países.



<http://www.eurobiobank.org/>

Líneas de trabajo GT-BTN

- ✓ Acceso a nuevos tipos de muestras.
- ✓ Intensificación de la colaboración con consorcios y cohortes de investigación.
- ✓ Otros aspectos: Formación específica, control de calidad, codificación de datos e información asociada,...

Otras cuestiones

- ✓ Formación específica en bancos de tejidos neurológicos: necesidades de formación y estancias en otros biobancos.
- ✓ Catálogo común y codificación SNOMED-CT de muestras y datos asociados: Localización, Diagnóstico, Procesamiento.
- ✓ Control de calidad de las muestras: Puesta en marcha del programa de control de calidad de la RNBB de 2020, previa definición de los tipos de muestras y datos asociados gestionados en los BTN.
- ✓ Imagen corporativa y visibilidad:
 - Creación del logo del GT-BTN
 - Canal común para la comunicación de información sobre BTN a la RNBB
 - Incorporación a la página web de cada BTN de los contactos de todos los BTN.

Aspectos relevantes

- ✓ **Singularidad del *Consentimiento Informado (CI) post mortem*** (Acreditación post mortem). No se trata realmente de un CI, sino de una acreditación por parte de un familiar o allegado.
- ✓ **Ambigüedad del uso del CI de estudio genético** en un contexto mixto de diagnóstico/investigación. Los BTN hacen el diagnóstico de material dedicado posteriormente a investigación.
- ✓ El problema (seguramente no específico de los BTN), detectado en los últimos años, de las **solicitudes de muestras de grupos de otros países** que no disponen de una aprobación expresa por parte de un CEI para su proyecto (disponen de una aprobación más general o pro otro tipo de comité).

¡GRACIAS!

