



TRABAJO DE FINAL DE GRADO

Grado en Medicina – 2017/2023

Cribado de mutaciones genéticas en BRCA1, BRCA2 y TP53 en pacientes COSAG, en busca de marcadores pronósticos mediante secuenciación masiva. Estudio de investigación observacional básico-clínico.

Autora: Chaymae Saidali Chaoui El Kharraz
Tutor externo: Dr. Alexander Neef
Tutor académico: Dr. Antonio Lluca Abella

Equipo investigador: GICO

ÍNDICE:

RESUMEN	4
ABSTRACT.....	5
EXTENDED SUMMARY.....	6
ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL:.....	8
HIPÓTESIS:	11
OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS:	11
METODOLOGÍA:.....	12
ANÁLISIS Y GESTIÓN DE DATOS:.....	14
LIMITACIONES DEL PROYECTO	15
ASPECTOS ÉTICOS:	15
PLAN DE TRABAJO.....	15
IMPACTO / APLICABILIDAD DEL PROYECTO.....	16
RESULTADOS:.....	18
ANÁLISIS DE DATOS OBTENIDOS:	18
DISCUSIÓN:.....	26
ANÁLISIS DE PUBLICACIONES MÁS RELEVANTES:.....	28
CONCLUSIÓN:.....	30
AGRADECIMIENTOS:	32
ANEXOS:.....	35

Resumen

El cáncer de ovario seroso de alto grado (COSAG) sigue siendo la principal causa de muerte relacionada con el cáncer ginecológico en España. Esto se debe principalmente a dos factores. En primer lugar, la ausencia de síntomas en las etapas tempranas y, en segundo lugar, los síntomas no específicos en etapas avanzadas. En la actualidad, aún existe una falta de métodos efectivos y validados para la detección temprana. La situación se vuelve aún más compleja, ya que cerca de la mitad de las pacientes COSAG, experimentan recurrencia de la enfermedad dentro de los 18 meses, y la mayoría muere dentro de los 5 años debido a esta misma razón. Actualmente, el método diagnóstico biológico más eficiente es la combinación de dos marcadores tumorales, CA125 y HE4; sin embargo, no son útiles para el cribado o la detección temprana. Nuestro objetivo principal con este proyecto de investigación es realizar una secuenciación masiva de mutaciones localizadas en los genes que causan más del 96% del cáncer de ovario: BRCA1, BRCA2 y TP53 en pacientes COSAG, y llevar a cabo un análisis exhaustivo de las mutaciones obtenidas en grandes bases de datos. En última instancia, nuestro objetivo es incorporar la información recopilada a bases de datos genómicas y facilitar así investigaciones futuras en este campo.

Palabras clave: COSAG, BRCA1, BRCA2, TP53, biopsia líquida, cfDNA.

Abstract

High-grade serous ovarian cancer (HGSOC) remains the leading cause of gynecological cancer-related deaths in Spain. This can be primarily attributed to two factors. Firstly, the absence of symptoms in early stages, and secondly, the nonspecific symptoms in advanced stages. Nowadays, there is still a lack of effective and validated methods for early detection. The situation becomes even more complex as nearly 50% of patients with HGSOC will experience disease recurrence within 18 months, and the majority will die within 5 years due to this same reason. Currently, the most efficient biological diagnostic method is the combination of two tumor markers, CA125 and HE4; however, they are not useful for screening or early detection. Our main objective with this research endeavor, is to perform genetic mutation screening on BRCA1, BRCA2, and TP53 genes among HGSC patients. These three genes collectively account for over 96% of causative pathological mutations. Our aim is to identify prognostic markers using next generation sequencing. Furthermore, we seek to conduct a comprehensive analysis of mutations obtained from large databases. Ultimately, our aim is to incorporate the gathered information into genomic databases and facilitate further investigation in this field.

Keywords: HGSOC, BRCA1, BRCA2, TP53, liquid biopsy, cfDNA

Extended summary

Ovarian cancer poses a significant challenge due to its high mortality rate and lack of effective early detection methods. This study highlights the need for improved diagnostic techniques and personalized treatments for better patient outcomes.

To address these challenges, we explore the potential of liquid biopsy, specifically the analysis of cfDNA and ctDNA, to identify biomarkers that can detect tumor burden and monitor disease progression in high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) patients. Liquid biopsy offers a minimally invasive and real-time monitoring approach, enabling early detection of recurrences and resistance to therapies.

The primary objective of this research project is to identify prognostic markers through massive sequencing of key genes, including BRCA1, BRCA2, and TP53, known to be associated with HGSC. By analyzing the mutations in these genes, we aim to discover biomarkers that enhance early recurrence detection and inform therapeutic decision-making.

The study has identified a total of 143 mutations in 28 patients with HGSOC. Nearly 60% of these mutations are a priori classified as of “uncertain significance”, underscoring the importance of further investigation to elucidate their roles in ovarian cancer development. Comprehensive searches in databases such as VarSome and Franklin have been conducted as source of information and reinforce findings.

The discussion emphasizes the significance of early detection methods and personalized therapies in Oncology. Liquid biopsy has proven effective in other cancer types, and its implementation in ovarian cancer offers potential advantages over traditional tissue biopsies. Real-time monitoring of cfDNA levels, alongside established tumor markers like CA125, a protein marker, can provide valuable insights into treatment effectiveness and the presence of recurrent disease.

Our research project highlights specific patient cases, illustrating the potential of liquid biopsy in detecting early recurrences and assessing treatment response. For instance, CST_32 and CST_30, as examples, along with a graphical representation of cfDNA levels in blood plasma and CA125 values. For patient CST_32, multiple mutations, including pathogenic ones in BRCA1 and BRCA2 genes, were identified. The cfDNA and CA125 levels were found to be elevated, indicating a growing tumor burden and a possible recurrence. However, after surgical

resection of the visible tumor, both cfDNA and CA125 levels returned to normal and remained within the normal range over time.

In cases where cfDNA levels do not normalize or show a re-increase despite treatment, it suggests that the current treatment is ineffective against the pathogenic mutation causing the disease.

Patient CST_30 presented an interesting case with one uncertain mutation and one benign mutation. Our research suggests that the uncertain mutation is the probable cause of the disease and is located in the TP53 gene, indicating potential resistance to cisplatin and carboplatin as adjuvant therapies. Monitoring cfDNA alongside standard follow-up can help detect early recurrences and assess treatment effectiveness. A decrease or stable cfDNA level suggests a favorable response, while an increase serves as a warning to consider changing the treatment plan.

In conclusion, there are numerous known mutations that cause ovarian cancer, accounting for 27.36% of the mutations in our sample. However, there are also mutations with uncertain effects that could potentially explain the condition in many women with limited information, comprising 60% of the studied mutations. Mutations in specific genes can either increase or decrease susceptibility to certain treatments. For instance, mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes are associated with increased susceptibility to olaparib (PARP) treatment, while mutations in PT53 are linked to greater resistance to cisplatin chemotherapy, resulting in earlier relapse and decreased survival time.

Based on the information presented, it is evident that there is a clear need to expand and enhance research in this field.

Antecedentes y situación actual:

El cáncer ovárico, además de ser el cuarto en orden de incidencia en mujeres, sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en España. Y según la Organización Mundial de la Salud (OMS), octava causa de mortalidad a nivel mundial en mujeres.

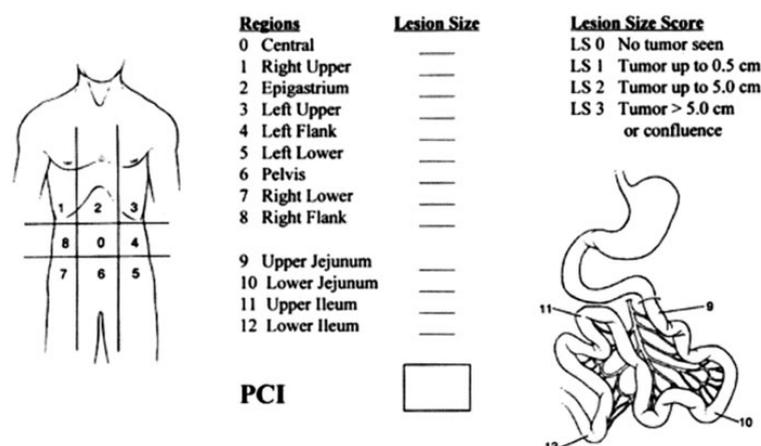
Esto se explica principalmente por dos razones: En primer lugar, la ausencia de síntomas en fases iniciales. En segundo lugar, su inespecificidad en fases avanzadas. Un 70-80% de pacientes se diagnostican en una etapa avanzada: estadios III/IV (según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (Anexo.1), y la carencia de métodos de detección precoz que sean eficaces y estén validadas (1).

La situación se complica aún más ya que casi la mitad de las pacientes con cáncer de ovario de tipo seroso de alto grado (COSAG), desarrollarán recurrencia de la enfermedad dentro de los 18 meses. Y la mayoría morirá a causa de la recurrencia dentro de los 5 años (2).

Hoy en día, el método biológico diagnóstico más eficiente es la combinación de dos marcadores tumorales, midiendo la cantidad de estas glicoproteínas en una muestra de sangre: CA125 (antígeno del cáncer 125) (3) y HE4 (proteína epididimal humana 4) (4) pero sin ser útil para un screening o detección precoz.

Una de las principales complicaciones del cáncer de ovario, es su propagación intraperitoneal típica en estadios avanzados III y IV. Un modo comúnmente utilizado para cuantificar objetivamente la carga tumoral en pacientes con diseminación peritoneal del tumor, es el Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP) (Fig. 1). Consiste en la división de la región abdominopélvica en 13 regiones, cada una recibe una puntuación de 0 a 3 en función del diámetro del tumor en esa región, con un valor máximo de 39 (5).

Figura 1: Representación del cálculo del Índice de Carcinomatosis Peritoneal según tamaño y localización de la enfermedad en la cavidad pélvica.



PCI: Índice de carcinomatosis peritoneal. Fuente: Elsevier.(6)

El tratamiento actual consiste en la extirpación quirúrgica de todo el tumor visible, mayor o igual a un centímetro, (cirugía óptima o “debulking”) en combinación con quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC), este tratamiento es mundialmente conocido como procedimiento Sugarbaker, nombre del cirujano que la desarrolló (7).

El alto porcentaje de resistencias primarias y adquiridas a tratamientos quimioterápicos incluyendo platino y taxanos (quimioterápicos Gold Standard), explican en parte, las cifras de supervivencia de aproximadamente el 44% a los 5 años.

Todo esto deriva en la concentración de la mayor parte de la investigación actual al estudio de nuevas vías diagnósticas y terapéuticas, como los antagonistas de WNT (wingless type). Estos son un grupo de vías de transducción de señales formadas por proteínas que transfieren las señales del exterior de una célula a través de proteínas receptoras en la superficie de dicha célula hasta su interior; y en concreto la β -catenina y su capacidad de destrucción de complejos para prevenir la carcinogénesis (8).

En nuestra investigación, realizamos la secuenciación genética masiva del tejido extraído (extirpado) durante la cirugía de citoreducción (T0), en este punto, tratamos de recopilar y filtrar datos de los tres genes en cuales se detectan la mayoría de las mutaciones que causan cáncer de ovario: BRCA1, BRCA2 y TP53 (más del 96%) (9). El objetivo principal es realizar un seguimiento de las mutaciones consideradas patogénicas. Esto, se realiza a partir de biopsias líquidas, analizando las muestras de sangre y empleando el plasma sanguíneo con la finalidad

de extraer ácido desoxirribonucleico extracelular circulante (cfDNA) que a su vez también contiene ADN tumoral circulante (ctDNA).

En un primer paso, analizamos los datos obtenidos de la secuenciación genética. En un segundo paso, los datos relevantes a estudiar puedan ser comparados con otras bases de datos públicas. El propósito es analizar todas las mutaciones, para descartar las ya conocidas como benignas, fijarse en las malignas o incluso para nosotros de manera más interesante: mutaciones desconocidas o inciertas.

Este procedimiento se hará de manera mínimamente invasiva y sin crearle mayor molestia a las pacientes. Para ello, la extracción de sangre se realiza durante sus citas de seguimiento habitual en el hospital. Este tiene como objetivo final poder detectar precozmente recidivas, e incluso en un futuro con mayor investigación, determinar posibles dianas terapéuticas personalizadas.

Un resultado que conlleve descubrir nuevos marcadores útiles implicaría la posibilidad de mejoría en el diagnóstico y seguimiento de las pacientes afectadas, además de poder intervenir precozmente las recidivas, y conocer las probabilidades de los subtipos de tumores en responder a ciertos tratamientos y conocer así su pronóstico.

Teniendo en cuenta que las resistencias a los quimioterápicos y las tasas de recidiva actualmente se encuentran cerca del 75% de los casos (10), implica que hay gran necesidad de continuar con más líneas de investigación enfocadas a la mejora de un tratamiento más personalizado e idealmente más eficaz. Todo esto, nos lleva a que los resultados y base de datos obtenidos de nuestra investigación, servirán para futuras líneas de investigación.

La finalidad de poder crear avances en este campo de investigación es progresar hacia una situación en la cual aumente el tiempo de supervivencia, existan técnicas diagnósticas y tratamientos más específicos que puedan mejorar el pronóstico. Esto implicaría un aumento en la calidad de vida, muy importante en las 3200 mujeres diagnosticadas cada año de cáncer de ovario en España (1).

Hipótesis:

En cuanto a la hipótesis, queremos obtener biomarcadores nuevos, mutaciones en los tres genes BRCA1, BRCA2 y TP53, mediante secuenciación masiva y seguimiento en biopsia líquida, que nos proporcionan acceso al cfADN y ctADN. Estos permitirán la detección de carga tumoral en pacientes COSAG. Además, encontrar información en bases de datos recientes tales como Franklin (11) y VarSome (12), sobre resistencias conocidas que se vinculan con mutaciones específicas. Los resultados nos ayudarán a determinar un tratamiento, evitando así resistencias relacionadas (8), y/o concluir un pronóstico independiente de supervivencia.

Por otro lado, al ser la biopsia líquida un método mínimamente invasivo, permite la monitorización a tiempo real de la enfermedad. Pudiendo así detectar seriamente la carga tumoral, en busca de una detección precoz de las altas recidivas o posibles resistencias como anteriormente mencionado. Incluso escoger un tratamiento más específico según las características de la paciente: cirugía, quimioterapia neoadyuvante o postquirúrgica y su tipo según necesidad.

Objetivos generales y específicos:

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es recopilar el máximo número de información respecto a las mutaciones secuenciadas por el grupo de investigación con el cual coopero, y finalmente poder enlazarla con los datos recibidos que ayudarán al objetivo principal del proyecto de investigación. Este es, la búsqueda de marcadores pronósticos mediante la secuenciación masiva de mutaciones genéticas en BRCA1, BRCA2 y TP53, causantes del cáncer de ovario seroso, en cada paciente de nuestra muestra. Por consiguiente, encontrar biomarcadores que permitan mejorar la detección de recidivas de forma precoz, mediante un seguimiento clínico, en el cual obtenemos muestras de sangre para el estudio de biopsias líquidas, así como mejorar la decisión terapéutica. Este objetivo global se traduce al trabajo de fin de grado en la búsqueda exhaustiva de información relacionada con cada mutación encontrada y así

A partir de los datos recopilados en nuestro objetivo primario, podemos profundizar y plantearnos los siguientes objetivos específicos:

- Recopilar la información existente en diferentes bases de datos sobre las mutaciones encontradas.

- Diferenciar en cada paciente qué mutación es la carcinogénica y en casos inciertos, profundizar el estudio. Si es posible, proponer una mutación causante.
- Añadir a bases de datos públicas la información que obtenemos, y con mayor importancia, las conclusiones a las que nos lleven los casos inciertos. En pocas palabras, estos son los menos conocidos.
- Proponer la personalización del tratamiento quimioterápico, (ya sea realizando un cambio o mantenimiento de tratamiento), basándonos en una comparativa entre el tratamiento que lleve la paciente y la concentración de cfDNA, y la información obtenida sobre resistencias o sensibilidad a ciertos tratamientos, mejorando en lo posible el resultado.
- Impulsar el estudio de dianas terapéuticas a partir de los resultados obtenidos.

Metodología:

Este estudio se encuentra dentro del proyecto BiLiCO (biopsia líquida en cáncer epitelial de ovario). Se trata de un proyecto bicéntrico de diseño prospectivo, observacional de tipo analítico y de temporalidad longitudinal.

Nuestro estudio contempla una cohorte conformada por 30 pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompa o peritoneo, reclutadas a partir de enero del año 2020 del Servicio de Ginecología del Hospital General Universitario de Castellón, según los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
 - Edad: > 18 años.
 - Masa anexial sospechosa de cáncer de ovario.
 - Sospecha clínica o radiológica de carcinomatosis peritoneal.
 - Cáncer de ovario, trompa o peritoneo seroso de alto grado confirmado (estadios III-IV FIGO)
 - Firma de consentimiento informado para el estudio.
- Criterios de exclusión:
 - Antecedentes de neoplasia de cualquier origen.
 - Tumores sincrónicos diagnosticados.
 - Imposibilidad de seguimiento en los criterios establecidos en el protocolo de estudio.

Coincidiendo con las citaciones clínicas que realizan las pacientes para evitar mayores molestias, se realizarán un total de siete recogidas de muestras en diferentes tiempos, establecidos según la siguiente cronología:

- t-1: fecha de la laparoscopia diagnóstica.
- t0: fecha de la cirugía de citoreducción.
- t1: a las 24h de la cirugía de citoreducción.
- t2: al mes de la cirugía de citoreducción.
- t3: a los 6 meses de la cirugía de citoreducción.
- t4: a los 9 meses de la cirugía de citoreducción.
- t5: a los 12 meses de la cirugía de citoreducción.

En cada tiempo se obtendrán dos biopsias líquidas (en nuestro caso, 2 muestras de sangre con un total de 7 mL), y, además, en el segundo tiempo de recogida de muestras (t0), se tomarán dos muestras para realizar un estudio anatomopatológico en parafina de tejido tumoral, y de tejido no tumoral adyacente.

Nuestra finalidad con la obtención del estudio anatomopatológico es poder corroborar la procedencia tumoral del cfDNA y ctDNA que extraemos del plasma y los marcadores genéticos obtenidos del suero; mediante la correlación de las mutaciones encontradas en ambos tipos de muestras.

El proceso comienza con la obtención de las muestras de sangre en el Hospital General, dónde las pacientes acuden al laboratorio de extracción de sangre (Fig. 2.A).

Posteriormente, el equipo de laboratorio se encarga de la recogida y almacenamiento a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ de las muestras, sin que haya interrupción de la cadena de frío.

Una vez en el laboratorio, se procede a seguir el protocolo de purificación de ácido nucleico circulante (QIAamp), siguiendo las instrucciones del fabricante. Este procedimiento se realiza en uno de los laboratorios localizados en la Universidad Jaume I y consiste en los 4 pasos siguientes: Lisis, unión, lavado y elución.

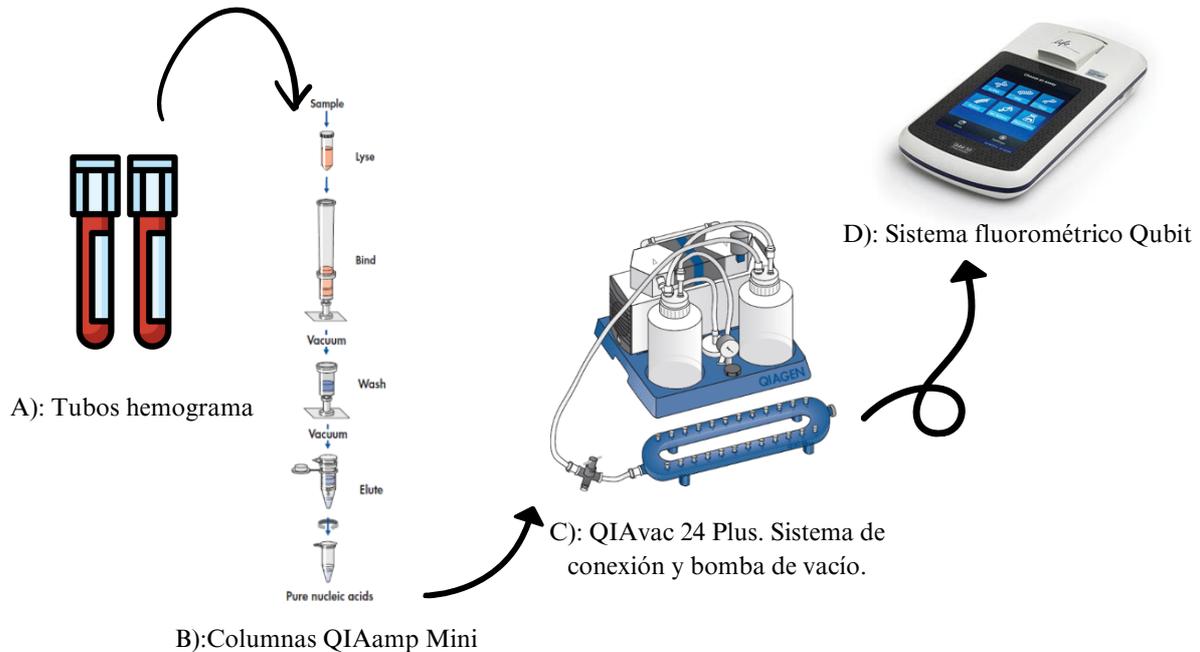
Se lleva a cabo utilizando columnas QIAamp Mini (Fig. 2.B) que consisten en un tubo colector de vacío, conectado a dos pompas (Fig. 2.C), que generan presiones negativas, y por tanto vacío.

Este procedimiento ayuda a eliminar la contaminación cruzada entre muestras y aumenta la seguridad del usuario al manipular muestras potencialmente infecciosas.

Permite procesar múltiples muestras, proporcionando ácidos nucleicos puros en menos de 2 horas para 24 muestras.

La medición exacta de cfDNA se medirá mediante fluorímetro Qubit (Fig. 2.C) y el kit PicoGreen (Thermofisher).

Figura 2: Esquema simplificado del proceso de extracción y cuantificación del cfDNA.



Fuentes: Fisher Scientific y QIAGEN.

Análisis y gestión de datos:

La información clínica, de imagen y biológica se recogerá en el sistema de gestión de datos REDCap (13). Todos los registros se verificarán utilizando doble entrada de datos, con referencia al formulario de historia clínica de las pacientes.

Para la búsqueda de la información existente hasta el momento sobre cada una de las mutaciones secuenciadas en los genes BRCA1, BRCA2 y TP53 de las 30 pacientes, se utilizarán grandes bases de datos poco conocidas que son: VarSome (12), Franklin (11) y ClinVar (14). Las publicaciones consultadas son principalmente a través de la página PubMed (15). Este segundo apartado centrado en la búsqueda de información para su posterior análisis es mi aportación principal como estudiante de sexto curso del grado de medicina al proyecto.

1. Evaluar la lista de mutaciones genéticas obtenidas de nuestras muestras, clasificarlas según la información disponible en las bases de datos en benignas, de conocimientos inciertos, posiblemente patológicas y patológicas.

2. Descripción según prevalencia de mutaciones encontradas por paciente.
3. Realizar una gráfica comparando la evolución de las pacientes con las mutaciones de novo, el tratamiento pautado, su respuesta y detección de recidivas.

Limitaciones del proyecto:

Debido al diagnóstico tardío de la enfermedad, no disponemos de muestras de estadios iniciales ni muestras de pacientes sanas que más tarde se les detecta un COSAG. Describo esto como limitación ya que nos permitiría descartar mutaciones no causantes de enfermedad, conocer ratios y velocidades mutagénicas y el orden en el que éstas tienen lugar, y así tener mayores recursos de datos.

Una limitación importante y concierne gran número de investigaciones es la pérdida de seguimiento con pacientes, al igual que las limitaciones de recursos.

Por último, las muestras se toman en diferentes tiempos y al ser una investigación de temporalidad longitudinal, en este trabajo sólo se podrán exponer los datos obtenidos y analizados hasta la fecha de entrega del trabajo de fin de grado.

Aspectos éticos: El proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la investigación con medicamentos (CEIM) del Hospital General Universitario de Castellón (Anexo 2).

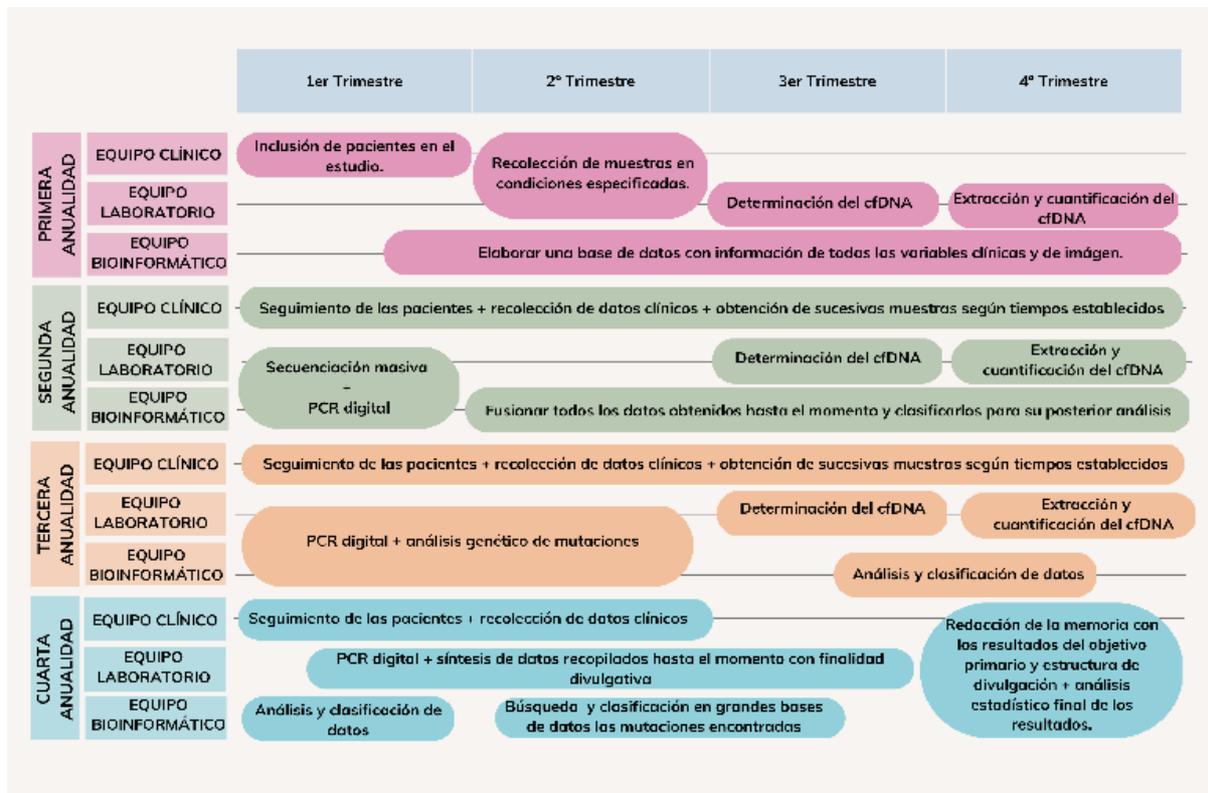
Plan de trabajo:

El cronograma y distribución de tareas del proyecto se realizan usando un diagrama de Gantt (Fig. 3).

Las etapas del proyecto se desarrollan en una temporalidad de 4 años (2020-2023), que a la vez se subdivide en períodos trimestrales. Existen 3 principales grupos de trabajo: un equipo clínico, un equipo técnico de laboratorio y un equipo bioinformático. Estos se localizan en el Hospital General de Castellón y la Facultad de Ciencias de la Salud Jaime I.

Seguimos una ética de trabajo centrada en la cooperación, y trabajamos mano a mano para conseguir los objetivos establecidos tal y como se puede visualizar a continuación:

Figura 3: Cronograma y distribución de tareas representado en un diagrama de Gantt.



Fuente: Elaboración propia.

Impacto / aplicabilidad del proyecto: a pesar de trabajar con una cohorte pequeña (30 pacientes), los datos que estudiaremos y proporcionaremos, tendrán un impacto a varios niveles:

- En primer lugar, las pacientes tendrán un seguimiento de la carga tumoral, sirviendo así, como factor pronóstico independiente de supervivencia. Además, las continuas valoraciones ayudarán a las decisiones terapéuticas, a la detección de recurrencias o resistencias al tratamiento.
- En segundo lugar, en la práctica clínica, los biomarcadores obtenidos podrían ser útiles para mejorar el algoritmo diagnóstico, con la consecuente mejora en la detección de un cáncer de tan mal pronóstico como lo es hoy en día.
- En tercer lugar, los datos, análisis y conclusiones publicadas tras esta investigación podrán ser de gran utilidad para futuros proyectos tanto para seguir mejorando el algoritmo diagnóstico, como para la investigación farmacéutica en busca de tratamientos más específicos.

- En cuarto lugar, se aportará información de resultados de las mutaciones detectadas a grandes bases de datos pudiendo así sumarse a la ya existente y aumentar las fuentes de investigación para los próximos proyectos.

Antes de introducir los resultados, una breve visión general sobre el proceso que nos lleva a ellos. La selección de genes para la realización del estudio mediante secuenciación masiva (NSG), se basó en la predominancia casi absoluta de mutaciones causantes del cáncer de ovario que son: BRCA1, BRCA2, PT53 (más del 96%) (9,16).

La posibilidad de poder estudiar 3 genes es beneficioso tanto en término económico como temporal, ya que de no conocer genes específicos tendríamos que secuenciar genomas completos de cada paciente y analizarlo, lo cual no sería factible ni realista en este caso.

Por otro lado, el coste aumentaría exponencialmente ya que tanto la maquinaria, los productos, el número de trabajadores y las instalaciones necesarias serían disparatados.

Para poder secuenciar los tres genes mencionados, es necesario obtener muestras de estudio. En este proyecto se han extraído a partir de biopsias líquidas, que en nuestro caso son muestras de sangre, donde se extrae el plasma ya que este contiene cfDNA que a su vez contiene también ctDNA.

Para afianzar el origen tumoral del cfDNA y ctDNA de las mutaciones estudiadas, se han corroborado con las resultantes en el estudio anatomopatológico de muestras de tejido obtenidas durante la cirugía citoreductora en t0.

En un segundo lugar, las muestras pasan por un proceso de purificación, extracción y cuantificación del ctADN (Fig. 2).

En tercer lugar, está la monitorización de los niveles de ctDNA a distintos tiempos mediante PCR digital junto a la determinación de la muestra con mutación para calcular la frecuencia de alelos mutados. Los resultados de niveles ctDNA al igual que la comparativa que se realiza con los marcadores tumorales CA125 y HE4 para una detección precoz de recidivas aún no están finalizados y se publicarán en un futuro próximo.

Su importancia radica en la búsqueda de información que clarifique la utilidad del CA125 y HE4 como biomarcadores tumorales ya sea usados como base de un algoritmo de toma de decisiones o individualmente (17), o quizás utilizar directamente la cuantificación del cfDNA. Mencionaré algún ejemplo más adelante para tener una idea global del trabajo que se está

realizando en el proyecto BiLiCO, y así entender mejor cómo llegamos a los resultados del análisis de secuenciación de mutaciones que se desarrolla a continuación.

Resultados:

Análisis de datos obtenidos:

Tras la secuenciación masiva de las muestras de las 30 pacientes, se han obtenido un total de 143 mutaciones. Al realizar la secuenciación, en dos pacientes en particular: GINE_92 y GINE_94 se han obtenido numerosos falsos positivos a causa de las deaminaciones en el proceso, por lo cual, decidimos no incluirlas para una correcta lectura y análisis de datos.

Se ha realizado una exhaustiva búsqueda en grandes bases de datos (VarSome, Franklin), obteniendo más datos de la segunda fuente, ya que cuenta con más información que se actualiza continuamente. Poder comparar resultados de búsqueda entre varias plataformas nos ha ayudado a reforzar la información anotada a las diferentes mutaciones (variantes) y usarlas como método de corroboración.

La clasificación utilizada para las mutaciones encontradas es según si se conoce su benignidad (benignas o probablemente benignas), inciertas (no se tiene información suficiente para clasificarla en benigna o patológica) y por último mutaciones patológicas (probablemente patológicas, moderadamente patológicas y patológicas).

La distribución del número de estas entre los tres genes secuenciados es: BRCA1: 51 mutaciones, BRCA2: 40 mutaciones y PT53: 52 mutaciones. Cabe destacar el alto porcentaje de mutaciones inciertas encontradas, con especial mención del 65,3% de mutaciones inciertas perteneciente al gen BRCA2, siendo un 22,4 % de la totalidad de mutaciones. (Tabla 1)

Tabla 1: Distribución del número de mutaciones de los genes BRCA1, BRCA2, PT53 según: mutaciones benignas, inciertas o patogénicas.

Genes	Mutaciones benignas	% relativo	Mutaciones inciertas	% relativo	Mutaciones patogénicas	% relativo	Total	%
BRCA1	2	3,9%	16	11,2%	33	23,1%	51	35,7%
BRCA2	0	0,0%	32	22,4%	8	5,6%	40	28,0%
PT53	30	21,0%	1	0,7%	21	14,7%	52	36,4%
Total	32	22,4%	49	34,3%	62	43,4%	143	100%

Fuente de elaboración propia.

Con finalidad de proporcionar una visión global de los resultados que se expondrán a continuación, se puede recurrir a la Tabla 2, donde junto al identificador de cada paciente, vemos cuantas y de que categoría son las mutaciones. Esta es una tabla muy simplificada de los datos con los que trabajamos, con objetivo ilustrativo para mejorar la comprensión del texto

Tabla. 2: Lista de pacientes junto al tipo y número total de mutaciones.

Pacientes	Benigna	Probable patogenicidad	Patogénica	Significado incierto	Total
CST_009	1	1			2
CST_013	1	3	1		5
CST_015	1	1		1	3
CST_020	1			1	2
CST_022				1	1
CST_026	2	1	1	2	6
CST_028	2	1		3	6
CST_029	1	2	1	1	5
CST_030	1		1		2
CST_031	1	2		1	4
CST_032	3	2	4	4	13
CST_033	2	2	4	2	10
CST_034	1	1	1	1	4
CST_040	1			1	2
CST_043	1	3		1	5
CST_056	1	2	1	1	5
CST_057	1	1	2	3	7
CST_065	1	2		2	5
CST_070	2	3	2	3	10
CST_072	1	1	1	3	6
CST_074	1	2		1	4
CST_088	1	4		1	6
CST_091	1		1	1	3
CST_092		1		1	2
GINE_118	2		2	2	6
GINE_128	1	1	1	6	9
GINE_132		1		4	5
GINE_136	1	1	1	2	5

Fuente de elaboración propia.

En la Tabla 3, está la lista de mutaciones patológicas de cada paciente, clasificándolas según la información conocida hasta el momento en: probablemente patogénica, moderadamente patogénica y patogénica.

Estas ya son conocidas como cancerígenas, cada una con cierto grado de certitud, según los estudios que lo respaldan.

Si tomamos como ejemplo la paciente CST_9, vemos que tiene 2 mutaciones (Tabla 2) y, además, ambas en el mismo gen: PT53. En un primer locus (chr17:7578525) ha tenido lugar un frameshift, es decir un cambio en la secuencia de nucleótidos de GCA a GA, cuenta con una frecuencia alélica de 8,90 (p-valor 0,00001). Este cambio lo hemos catalogado como probable patogenicidad según las base de datos VarSome, ClinVar y Franklin.

En un segundo locus (chr17:7579472) ha tenido lugar un cambio de nucleótido G por C. En este caso, se trata de un polimorfismo benigno común en la población mediterránea, y no una mutación per sí. Este mismo cambio ocurre 33 veces entre nuestras pacientes con una frecuencia alélica de 89,88 (p-valor 0,00001); mientras que el primero tan solo ocurre en CST_9.

Podríamos decir que, teniendo en cuenta que solo encontramos estos dos cambios, de los cuales uno es benigno, el cambio que tiene mayor probabilidad de ser la mutación causante de patogenicidad es la categorizada como probablemente patogénica.

Uno de los casos interesantes es la paciente CST_20. Ésta presenta también dos mutaciones, ambas del tipo missense. La primera en el gen BRCA2 en el locus (chr13:32911062) dónde ha habido cambio de nucleótido T por A y una segunda mutación en el gen PT53 dónde el cambio de nucleótidos es de G a C en el locus (chr17:7579472) siendo la misma que en la paciente CST_9.

Lo interesante es que la mutación en PT53 es benigna y la encontrada en BRCA2 es incierta, aún no hay información en bases de datos que la relacione con patogenicidad, en esta paciente concretamente interesa ampliar estudio en dirección de lo desconocido, recopilando todos los datos posibles.

Dentro de nuestra muestra de estudio, esta mutación ocurre cuatro veces en total, y presenta una frecuencia alélica de 5,46 (p-valor: 0.00001).

Tabla 3: Lista de locus de mutaciones patogénicas, moderadamente patogénicas y probablemente patogénicas cada paciente:

Pacientes	Probable patogénicidad	Moderada patogénicidad	Patogénica
CST_009	1		
chr17:7578525	1		
CST_013	2	1	1
chr13:32906432	1		
chr13:32944585		1	
chr17:41226347			1
chr17:41243721	1		
CST_015	1		
chr17:41243721	1		
CST_026	1		1
chr17:41245481	1		
chr17:7578406			1
CST_028	1		
chr17:41243721	1		
CST_029	2		1
chr17:41243721	1		
chr17:41243920	1		
chr17:7578406			1
CST_030			1
chr17:7574034			1
CST_031	2		
chr13:32972622	1		
chr17:7579431	1		
CST_032	2		4
chr17:41203103			2
chr17:41243721	2		
chr17:7577547			2
CST_033	2		4
chr17:41243721	2		
chr17:41246734			2
chr17:7577538			2
CST_034	1		1
chr13:32907440	1		
chr17:7578554			1
CST_043	3		
chr13:32907440	1		
chr17:41243721	1		
chr17:7578272	1		

Pacientes	Probable patogenicidad	Patogénica	Total
CST_056	2	1	3
chr13:32907440	1		1
chr17:41243721	1		1
chr17:7577120		1	1
CST_057	1	2	3
chr17:41203103		1	1
chr17:41243721	1		1
chr17:7576851		1	1
CST_065	2		2
chr17:41243721	1		1
chr17:7577011	1		1
CST_070	3	2	5
chr13:32907440	1		1
chr17:41243721	2		2
chr17:7578190		2	2
CST_072	1	1	2
chr13:32907440	1		1
chr17:7578199		1	1
CST_074	2		2
chr17:41243721	1		1
chr17:7578217	1		1
CST_088	4		4
CST_091		1	1
chr17:7577534		1	1
CST_092	1		1
chr17:41243721	1		1
GINE_092	2	9	11
GINE_094	5	12	17
GINE_118		2	2
chr17:41234496		2	2
GINE_128	1	1	2
chr17:41247862	1		1
chr17:7577573		1	1
GINE_132	1		1
chr17:41256932	1		1
GINE_136	1	1	2
chr17:41243721	1		1
chr17:7578271		1	1

Fuente: Elaboración propia a partir de información extraída de la base de datos Franklin y secuenciación realizada por el grupo BiLiCO.

Adentrándonos un poco más en las secuencias genéticas, 27 de las 30 pacientes presentan mutaciones inciertas. Mutaciones que aún no tenemos información para determinar su significado o utilidad pronóstica y de tratamiento. Están todas detalladas en la Tabla 4, según paciente y locus.

Durante las búsquedas en la página de Franklin, ensayos clínicos en curso y algunas publicaciones respaldan la correlación entre algunas resistencias a ciertos tratamientos quimioterápicos y mutaciones en BRCA1, BRCA2 o PT53.

Un ejemplo serían las mutaciones en PT53 y su mayor resistencia a tratamiento quimioterápico con cisplatino, recaídas más tempranas y disminución del tiempo de supervivencia (15).

Las tres mutaciones inciertas más prevalentes entre nuestras pacientes son: en primer lugar, con 20 ocurrencias en total, está la mutación de tipo missense T/C en el locus chr13:32913126 perteneciente al gen BRCA2.

En segundo lugar, con seis ocurrencias en total y localizado en el gen BRCA1, una mutación de tipo missense C/A en el locus chr17:41243728.

Por último, una mutación de tipo missense T/A en chr13:32911062 con cuatro ocurrencias en el gen BRCA2.

Según información recopilada de la base de datos de Franklin, las dos mutaciones en el gen BRCA2, presentan mayor susceptibilidad al tratamiento con olaparib mientras que la descrita en el gen BRCA1, presenta mayor susceptibilidad tanto a olaparib como rucaparib (11).

Estos son inhibidores de la enzima poli adenosina 5' difosfato ribosa polimerasa (PARP) utilizados en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario.

Tabla 4: Lista de locus de mutaciones inciertas de cada paciente:

Pacientes	Significado incierto	Pacientes	Significado incierto
CST_015	1	CST_065	2
chr13:32913126	1	chr13:32913126	1
CST_020	1	chr17:41243728	1
chr13:32911062	1	CST_070	3
CST_022	1	chr13:32913126	1
chr17:7579716	1	chr17:41243728	1
CST_026	2	chr17:41245586	1
chr13:32913126	1	CST_072	3
chr17:41243721	1	chr13:32911062	1
CST_028	3	chr13:32913126	1
chr13:32911399	1	chr13:32913653	1
chr17:41243728	1	CST_074	1
chr17:41246185	1	chr13:32913126	1
CST_029	1	CST_088	1
chr13:32913125	1	chr13:32913126	1
CST_031	1	CST_091	1
chr13:32911062	1	chr13:32913126	1
CST_032	4	CST_092	1
chr13:32911399	1	chr13:32913126	1
chr13:32913126	1	GINE_118	2
chr17:41243728	1	chr13:32913126	1
chr17:41246185	1	chr17:41243728	1
CST_033	2	GINE_128	6
chr13:32913126	2	chr13:32911062	1
CST_034	1	chr13:32913125	1
chr13:32913126	1	chr13:32914935	1
CST_040	1	chr17:41234457	1
chr13:32913126	1	chr17:41244520	1
CST_043	1	chr17:41246206	1
chr13:32913126	1	GINE_132	4
CST_056	1	chr13:32899245	1
chr13:32913126	1	chr13:32907276	1
CST_057	3	chr17:41246479	1
chr13:32913126	1	chr17:41246730	1
chr17:41243728	1	GINE_136	2
chr17:41246185	1	chr13:32913126	1
		chr13:32945156	1

Fuente: elaboración propia a partir de información extraída de la base de datos Franklin y secuenciación realizada por el grupo BiLiCO.

Si miramos en la Tabla 4 la paciente CST_22, solo presenta una mutación de tipo missense en el gen PT53, cuyo locus es chr17:7579716 y el cambio producido es de una guanina por una adenina, con una frecuencia alélica de 4,07 (p-valor 0.04432). Lo que nos lleva a pensar que posiblemente esta mutación desconocida en las bases de datos, podría ser la causante del tumor en esta paciente en particular.

La paciente CST_30 presenta dos mutaciones en el gen PT53. La primera, situada en el locus chr17:7579472 con un cambio G/C, presenta una frecuencia alélica 89,63 (p-valor 0,00001), esta categorizada como benigna por lo cual podríamos descartarla como causante del CO.

La segunda mutación encontrada en el locus chr17:7574034 con el cambio nucleotídico C/G con una frecuencia alélica 30,73 (p-valor 0,00001), es de significado incierto, tan solo la encontramos en esta paciente en concreto, a diferencia de la mutación anterior que se ha mencionado previamente en otros casos, ya que presenta un número total de ocurrencias de 33, lo cual es esperable al tratarse de un polimorfismo benigno.

La interpretación de datos nos lleva a pensar que de nuevo tenemos una mutación que posiblemente pueda ser interpretada como cancerígena, y más específicamente relacionarla con el cáncer de ovario.

La paciente CST_32, presenta 13 mutaciones distribuidas entre los tres genes estudiados. Cuando nos encontramos con un caso de estas características, el análisis de datos obtenidos es más complejo. Las dos mutaciones en el gen PT53 son ya conocidas como benignas, otra en el gen BRCA1 es probablemente benigna. Nos encontramos entonces con seis mutaciones en BRCA1 y BRCA2 clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas.

La interpretación podría ser que alguna o varias son causantes del CO y por otro lado nos quedan cuatro mutaciones más en estos mismos genes de significado incierto que podrían fomentar la actividad patogénica o ser benignas y no estar relacionadas con el proceso.

Las mutaciones encontradas categorizadas como benignas son 32, conformando el 22,4% de la totalidad de mutaciones. Su importancia radica en poder descartarlas como causantes de enfermedad y así centrar el foco de atención en las patogénicas e inciertas.

Discusión:

Muchos grupos de investigación están focalizados en la búsqueda de soluciones para mejorar los métodos de detección precoz en el ámbito oncológico, tales como posibles cribados, elaboración de algoritmos diagnósticos y de tratamiento. Todo ello con especial énfasis en la terapia personalizada y dirigida (18).

En nuestro caso, hemos trabajado sobre una pequeña muestra de 30 pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario seroso de alto grado, dónde pudimos obtener y analizar 143 mutaciones en total. El hecho de haber encontrado 49 mutaciones inciertas, que representan 34,3 % de la totalidad de mutaciones analizadas, deja ver la necesidad de un mayor número de investigaciones en este ámbito.

Las mutaciones inciertas o desconocidas pueden significar la posibilidad de conocer la etiología de una enfermedad oncológica, que en tal caso se podría ampliar el estudio para tener datos sobre un posible manejo. Por otro lado, se podría llegar a la conclusión tras la recopilación por bases de datos científicas, que es una mutación benigna, por lo cual, cuando se detecta nos lleva a descartarla como causante de la carcinogénesis y guiarnos a seguir la búsqueda de la causa que hay detrás de una enfermedad con un impacto tan relevante como es el del cáncer de ovario.

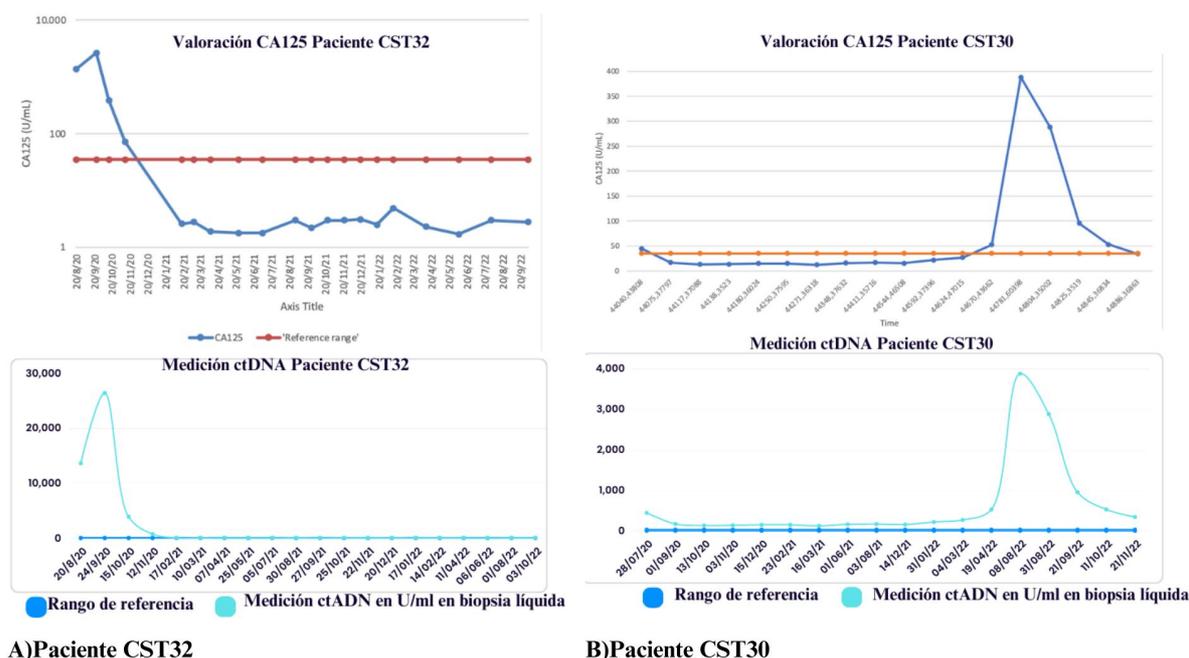
El grupo de investigación BiLiCO, como ya introduje anteriormente, está trabajando en un proyecto de gran impacto en el mundo de la oncología clínica: la utilización de la biopsia líquida como parte del algoritmo de seguimiento en pacientes con cáncer de ovario.

Esto ya se está realizando en el cáncer colorrectal, en el cual la obtención de una biopsia de tejido es un procedimiento invasivo, además de obtener muestras muy pequeñas para realizar los estudios pertinentes y necesarios en la mayoría de casos (19).

El objetivo principal del proyecto BiLiCO es la detección precoz de recidivas en pacientes COSAG, ya que la mitad desarrollan recidivas dentro de los 18 meses, siendo esta la principal causa de mortalidad en la mayoría de las pacientes durante los primeros cinco años tras su diagnóstico. Todo ello a pesar de la utilización como método biológico diagnóstico la combinación de dos marcadores tumorales CA125 (3) y HE4 (4) considerados los más eficientes en el cáncer de ovario hoy en día.

En concreto, nuestro proyecto hace la comparativa entre la detección de estos marcadores con la medición del cfADN. En la fecha de entrega de este Trabajo de Fin de Grado, no son públicos aún los resultados de estas mediciones, pero me parece relevante revisar los casos de dos pacientes expuestos en resultados anteriormente como ejemplo, pero esta vez añadiendo la representación gráfica de niveles de cfADN en plasma sanguíneo y CA125 expuestas a continuación en la Figura 4:

Figura 4: Valoración comparativa del CA125 y del ctDNA en A) paciente CST_32 y B) paciente CST_30.



Fuente: Grupo de investigación GICO/UJI. Datos no publicados.

La paciente CST_32 presenta 12 mutaciones diferentes, las conocidas como patogénicas son seis y se localizan en los genes BRCA1 y BRCA2. Cuenta con cuatro mutaciones de tipo inciertas. Si esta fuese toda la información al respecto de la paciente, su manejo sería el mismo que desconociéndola, ya que presenta mayor complejidad el hecho de tener numerosas mutaciones, y además de todos los tipos. Aquí radica la importancia de la biopsia líquida, si nos fijamos en la Figura 4.A, los valores del cfDNA en agosto del año 2020, se encontraban muy elevados, indicando una carga tumoral creciente debida a la liberación de en sangre que tiene lugar al realizar la cirugía de citoreducción. Fijándonos esta vez en la gráfica superior de la figura 4.A de la valoración de biomarcador CA125, vemos el mismo efecto, es decir, también se encuentra a niveles muy elevados en la fecha mencionada. Cuando a la paciente se le realiza una cirugía de resección de todo el tumor visible, tanto el cfDNA como el CA125 se normalizan

tras una primera subida, permaneciendo en rangos normales a lo largo del tiempo. Esto ocurre siempre que la cirugía fuese óptima.

Si nos encontrásemos con un caso en el que, a pesar de dar tratamiento, los niveles de cfDNA no se encuentran dentro del rango normal, o que tras bajar reinician una subida, quiere decir que seguramente el tratamiento que estamos utilizando no es efectivo contra la patogenia de la mutación causante de enfermedad.

El caso de la paciente CST_30 es muy interesante por lo siguiente: Presenta una mutación incierta y otra benigna. La conclusión que considerar, es que la única mutación no benigna encontrada parece ser la causa más probable de enfermedad.

En segundo lugar, sabemos que se localiza en el gen PT53, lo cual se correlaciona con mayor resistencia al uso de cisplatino y carboplatino como adyuvancia, nos orienta a optar por otra línea de tratamiento.

En tercer lugar, si a esta paciente se le hace además del seguimiento habitual estandarizado, la medición del cfDNA, que es una técnica mínimamente invasiva, podremos detectar precozmente una posible recidiva y el impacto del tratamiento. Si está siendo favorable, los niveles en sangre de cfDNA estarán en rango o en descenso, en caso contrario, es un aviso para realizar un cambio en el manejo o plan terapéutico.

Tal y como podemos observar en la Figura 4.B, aproximadamente tres meses antes de estar por encima de rango del biomarcador CA125 que finalmente lo supera el 19 de abril del año 2022, ya se detectaba un aumento en el cfDNA el 31 de enero del año 2022. Esto supone por un lado una ventaja temporal valiosa que nos aporta el cfDNA, y por otro lado la relevancia de los límites establecidos que coinciden bastante entre ambos.

Análisis de publicaciones más relevantes:

En este apartado me gustaría exponer algunos datos relevantes encontrados en otras publicaciones:

En primer lugar una publicación de J.Clin Oncon (20), trata de un estudio cuyo objetivo fue estimar la contribución de las mutaciones patológicas en los genes RAD51B, RAD51C Y RAD51D al cáncer de ovario invasivo en la población y en un ensayo clínico de detección en individuos con alto riesgo de cáncer de ovario.

Se analizaron las secuencias codificantes y los límites de los sitios de empalme de los tres genes RAD51 en el ADN germinal de 3.429 pacientes con cáncer de ovario epitelial (COE) y 2.772 controles, así como en 2.000 mujeres no afectadas (negativas para BRCA1/BRCA2) del Estudio de Detección de Cáncer de Ovario Familiar del Reino Unido (UK_FOCSS) después del análisis de control de calidad.

En el estudio de casos y controles, se identificaron mutaciones perjudiciales predichas en 28 casos de COE (0,82%) en comparación con tres controles (0,11%; $P < 0,001$). Las mutaciones en los casos de COE fueron más frecuentes en RAD51C (14 casos, 0,41%) y RAD51D (12 casos, 0,35%) que en RAD51B (dos casos, 0,06%). Las mutaciones en RAD51C se asociaron con una razón de posibilidades de 5,2 (IC del 95%, 1,1 a 24; $P = 0,035$), y las mutaciones en RAD51D confirieron una razón de posibilidades de 12 (IC del 95%, 1,5 a 90; $P = 0,019$). Se identificaron 13 mutaciones en RAD51 (0,65%) en participantes no afectados de UK_FOCSS (RAD51C, $n = 7$; RAD51D, $n = 5$; y RAD51B, $n = 1$), lo cual fue una tasa significativamente mayor que en los controles ($P < 0,001$); además, los portadores de mutaciones en RAD51 tenían más probabilidades que los no portadores de tener antecedentes familiares de cáncer de ovario ($P < 0,001$). Estos resultados confirman que RAD51C y RAD51D son genes moderados de susceptibilidad al cáncer de ovario y sugieren que confieren niveles de riesgo de OCE que pueden justificar su uso junto con BRCA1 y BRCA2 en las pruebas genéticas clínicas de rutina.

En segundo lugar, mencionar una publicación del estudio THUNDER (The unintrusive detection of early-stage cancers) (21). En él evaluaron una tecnología basada en la metilación del ADN libre en células (cfDNA) para la detección temprana de seis tipos de cáncer en el colon, esófago, hígado, pulmón, ovario y páncreas. Los modelos de prueba de sangre de detección multicáncer (MCDBT-1/2) mostraron alta sensibilidad, especificidad y precisión en la detección de estos cánceres. En simulaciones, se observó una disminución significativa en la incidencia de cánceres en etapas avanzadas y un aumento en la tasa de supervivencia a 5 años. En la simulación en condiciones reales, MCDBT-1 logró una sensibilidad del 70.6% en la detección de los seis tipos de cáncer, lo que disminuyó la incidencia en etapas tardías en un 38.7%-46.4%, y aumentó la tasa de supervivencia a 5 años en un 33.1%-40.4%, respectivamente. Estos resultados respaldan el potencial de esta tecnología para mejorar la detección temprana y el pronóstico de estos tipos de cáncer.

En un tercer lugar, un artículo (22) publicado este mismo año, recopilaron un total de 1134 muestras clínicas de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, e identificaron 644 casos con mutación en TP53.

Cuando éstas se localizan en la región fuera del dominio de unión, tenían una correlación más fuerte con la resistencia a inhibidores de la tirosina quinasa (TKI). Mientras que varios tipos de mutaciones en el dominio de unión solo tuvieron impacto en la supervivencia libre de progresión (PFS) tras cirugía, siendo ésta más corta, pero con una respuesta favorable al tratamiento con terapia dirigida con inhibidores de la tirosin quinasa que actúa en el factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI) y aún mejor añadiendo adyuvancia con quimioterapia, resultando en un aumento de la supervivencia.(22)

En último lugar, cabe mencionar una revisión sistemática publicada este mismo año, que nos da a conocer los últimas novedades en la implicación genética: La utilización de códigos de barras de ADN en sistemas nanométricos representa un avance innovador en el campo de la salud y la investigación. Estos códigos permiten la detección precisa y sensible de proteínas, ADN, toxinas y otros elementos en diversas aplicaciones, como el diagnóstico de enfermedades como el cáncer y la identificación de patógenos. Además, ofrecen ventajas en términos de eficiencia y rapidez en comparación con las técnicas convencionales. Esta revisión destaca los avances recientes en el uso de códigos de barras de ADN mediados por nanotecnología y sus aplicaciones en biomedicina y bioimaging. (23)

Conclusión:

Existen numerosas mutaciones conocidas causantes del cáncer de ovario (43,4% de las mutaciones en nuestra muestra), pero también otras de efectos inciertos que podrían ser la etiología que da explicación a la afección en muchas mujeres en las que tenemos poca información (34,3% de las mutaciones estudiadas). Las mutaciones en determinados genes pueden aumentar o disminuir la susceptibilidad a ciertos tratamientos, como es el caso de algunas mutaciones en los genes BRCA1 Y BRCA2 y la mayor susceptibilidad al tratamiento con olaparib (PARP) o la presencia de mayor resistencia al tratamiento quimioterápico con cisplatino en mutaciones localizadas en PT53, recaídas más tempranas y disminución del tiempo de supervivencia (15).

El conocimiento de mutaciones específicas en estos genes, nos acerca cada vez más a terapias personalizadas y dirigidas

Con todo lo expuesto, queda clara la necesidad de ampliar y aumentar la investigación en este campo.

Agradecimientos:

Este trabajo es una pequeña representación de lo que han conllevado varios años de formación durante los cuales los altibajos han sido protagonistas.

Las personas cercanas a mí han tenido un asiento de espectador cercano, desde el cual me han apoyado, animado, y sembrado la confianza en mí y en mi trabajo.

A mis padres y mi hermano que me han moldado a ser la mejor versión de mí misma y han creído en mí incluso en los momentos más difíciles en los que uno mismo pierde esa capacidad.

A mi marido, por sus discursos motivaciones y energía compartida a diario conmigo.

A mis tutores que me han facilitado toda información y resuelto toda duda a lo largo de estos meses.

A todo el profesorado y profesionales que tanto se han implicado en mi formación.

Por último, mi mayor agradecimiento es a mis abuelos, las personas que me han inculcado los valores más importantes que necesita una persona, y que me han llevado a escoger esta carrera tan bonita. Por traer a este mundo a los mejores padres que una persona puede desear, un ejemplo a seguir por su dedicación, su humildad, su gratitud y su altruismo.

Referencias bibliográficas:

1. Cáncer de ovario - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2022 Dec 18]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/ovario?start=1>
2. Pereira E, Camacho-Vanegas O, Anand S, Sebra R, Camacho SC, Garnar-Wortzel L, et al. Personalized Circulating Tumor DNA Biomarkers Dynamically Predict Treatment Response and Survival In Gynecologic Cancers. *PLOS ONE*. 2015 dic;10(12):e0145754.
3. Prueba de antígeno de cáncer 125 (para cáncer de ovario): Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-antigeno-de-cancer-125-para-cancer-de-ovario/>
4. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 2019 Dec;12(1):1–9.
5. Lluca A, Escrig J. Specific Regions, Rather Than the Entire Peritoneal Carcinosis Index, are Predictive of Complete Resection and Survival in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 May 13];28(5). Available from: <https://ijgc.bmj.com/content/28/5/1054>
6. López-Basave HN, Morales-Vásquez F, Ortiz KL, Méndez Herrera C, Ruiz-Molina JM. Citorreducción e HIPEC en carcinomatosis peritoneal. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México. *Cir Gen*. 2014 Jul 1;36(3):138–44.
7. Sugarbaker PH. Optimizing regional chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022 Jun;48(6):1306–17.
8. Y. KN, Perumalsamy NK, Warriar S, Perumalsamy LR, Dharmarajan A. Wnt antagonist as therapeutic targets in ovarian cancer. *Int J Biochem Cell Biol*. 2022 Apr 1;145:106191.
9. Tuna M, Ju Z, Yoshihara K, Amos CI, Tanyi JL, Mills GB. Clinical relevance of TP53 hotspot mutations in high-grade serous ovarian cancers. *Br J Cancer*. 2020 Feb;122(3):405–12.
10. Cornou C, Bertrand A, Mouret MA, Le Bouedec G, Béguinot M, Pomel C. Tratamiento quirúrgico de las recidivas de los tumores epiteliales del ovario. *EMC - Ginecol-Obstet*. 2020 Mar 1;56(1):1–8.
11. Mighton C, Smith AC, Mayers J, Tomaszewski R, Taylor S, Hume S, et al. Data sharing to improve concordance in variant interpretation across laboratories: results from the Canadian Open Genetics Repository. *J Med Genet*. 2022 Jun;59(6):571–8.
12. Kopyanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Albarca Aguilera M, Meyer R, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. *Bioinforma Oxf Engl*. 2019 Jun 1;35(11):1978–80.

13. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009 Apr;42(2):377–81.
14. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown G, Chao C, Chitipiralla S, et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res.* 2016 Jan 4;44(D1):D862-868.
15. White J. *PubMed 2.0.* *Med Ref Serv Q.* 2020;39(4):382–7.
16. Manchana T, Phoolcharoen N, Tantbiroj P. BRCA mutation in high grade epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol Rep.* 2019 Aug;29:102–5.
17. Elorriaga MÁ, Neyro JL, Mieza J, Cristóbal I, Llueca A. Biomarkers in Ovarian Pathology: From Screening to Diagnosis. Review of the Literature. *J Pers Med.* 2021 Oct 29;11(11):1115.
18. Wahida A, Buschhorn L, Fröhling S, Jost PJ, Schneeweiss A, Lichter P, et al. The coming decade in precision oncology: six riddles. *Nat Rev Cancer.* 2023 Jan;23(1):43–54.
19. Zhou H, Zhu L, Song J, Wang G, Li P, Li W, et al. Liquid biopsy at the frontier of detection, prognosis and progression monitoring in colorectal cancer. *Mol Cancer.* 2022 Mar 25;21(1):86.
20. Song H, Dicks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 10;33(26):2901–7.
21. Gao Q, Lin YP, Li BS, Wang GQ, Dong LQ, Shen BY, et al. Unintrusive multi-cancer detection by circulating cell-free DNA methylation sequencing (THUNDER): development and independent validation studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2023 May;34(5):486–95.
22. Fu J, Tong Y, Xu Z, Li Y, Zhao Y, Wang T, et al. Impact of TP53 Mutations on EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor Efficacy and Potential Treatment Strategy. *Clin Lung Cancer.* 2023 Jan;24(1):29–39.
23. Kantak M, Batra P, Shende P. Integration of DNA barcoding and nanotechnology in drug delivery. *Int J Biol Macromol.* 2023 Mar 1;230:123262.

Anexos:

1. Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)
2. Documento justificativo del permiso de comité de ética + modelo consentimiento informado.

Estadificación quirúrgica FIGO de cáncer de ovario, trompa uterina y peritoneo

Estadio	Descripción
I	Tumor limitado a los ovarios o las trompas uterinas
• IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o a una trompa uterina (de Falopio); sin tumor en la superficie ovárica o tubaria; sin células malignas en el líquido ascítico o en lavados peritoneales
• IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o las trompas uterinas; no hay tumor en la superficie del ovario o la trompa; ninguna célula maligna en líquido ascítico o en lavados peritoneales
• CI	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas uterinas, más cualquiera de los siguientes:
• IC1	• Derrame quirúrgico
• IC2	• La cápsula se rompió antes de la cirugía o hay tumor en la superficie del ovario o la trompa uterina
• IC3	• Células malignas en líquido ascítico o en los lavados peritoneales
II	Tumor que compromete uno o ambos ovarios o trompas uterinas con extensión pelviana (por debajo del estrecho superior de la pelvis) o cáncer peritoneal
• IIA	Extensión y/o implantes en el útero, las trompas uterinas y/o los ovarios
• IIB	Extensión y/o implantes en otros tejidos pelvianos intraperitoneales

Adaptado de la estadificación establecida por la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): [Berek JS, Renz M, Kehoe S, et al](#): Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. Int J Gynaecol Obstet 155 Suppl 1:61–85, 2021. doi: 10.1002/ijgo.13878.

Estadio	Descripción
III	Tumor que afecta uno o ambos ovarios o trompas uterinas o cáncer peritoneal con metástasis peritoneales confirmadas en la microscopia fuera de la pelvis y/o metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales
• IIIA1	Solo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos (confirmados mediante histología)
• IIIA1(i)	Metástasis ≤ 10 mm de diámetro máximo
• IIIA1(ii)	Metástasis > 10 mm de diámetro máximo
• IIIA2	Compromiso peritoneal microscópico extrapélvico (más allá del borde pélvico), con o sin ganglios linfáticos retroperitoneales positivos
• IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas que se extienden más allá de la pelvis y que tienen ≤ 2 cm de dimensión mayor y ganglios linfáticos retroperitoneales positivos o negativos
• IIIC	Metástasis peritoneales macroscópicas que se extienden más allá de la pelvis y son > 2 cm en la dimensión más grande, con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales (incluye la extensión del tumor a la cápsula del hígado y el bazo sin compromiso parenquimatoso de ninguno de los órganos)
IV	Metástasis a distancia, excluidas las metástasis peritoneales
• IVA	Derrame pleural con citología positiva
• IVB	Metástasis al parénquima y/o metástasis a órganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los que están fuera de la cavidad abdominal)

Adaptado de la estadificación establecida por la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): [Berek JS, Renz M, Kehoe S, et al](#): Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2011 update. Int J Gynaecol Obstet 155 Suppl 1:61–85, 2011. doi: 10.1002/ijgo.13878.

APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- ANEXO 11 -

Este CEIm tras evaluar en su reunión de 29 de Mayo de 2020 Proyecto investigación

Título:	Biopsia liquida en cáncer de ovario seroso de alto grado: análisis de la utilidad del ctDNA como biomarcador pronóstico. Estudio Bilico		
I.P.:	Josep Mari Alexandre	Servicio/Unidad	FIHGUV

Acuerda respecto a esta documentación:

REGISTRO:33/2020

Que se cumplen los requisitos éticos y metodológicos y la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado presentado reúnen las condiciones exigidas por este CEIm, por tanto se decide su APROBACIÓN.

COMPOSICIÓN DEL CEIm

Presidente: Dr. LOPEZ ALCINA, EMILIO (Especialista en Urología)

Vicepresidente: Dr. GARCIA DEL TORO, MIGUEL (Especialista en Enf.Infecciosas)

Vocales:

Dr., ALVAREZ PITI, JULIO (Especialista en Pediatría)

Dr. ANTON GARCIA, FRANCISCO (Especialista en M.Familia Atención Primaria)

Dr. CAMPS HERRERO, CARLOS (Especialista en Oncología)

Dra. LOPEZ ALARCON, DOLORES (Especialista Anestesia y Reanimación)

Dra. MARCAIDA BENITO, GOITZANE (Especialista en Análisis Clínicos)

Dr. MARTORELL ARAGONES, ANTONIO (Especialista Alergología)

Dra. MIR SANCHEZ CAROLINA (Especialista en M.Familia Atención Primaria)

Dra. OCETE MOCHON DOLORES (Especialista en Microbiología)

Dr. QUESADA DORADOR, AURELIO (Especialista en Cardiología)

Dra SAFONT AGUILERA, M^a JOSE (Especialista en Oncología)

Dr. PAYA SERRANO, RAFAEL (Especialista en Cardiología)

Dr. SANCHEZ CARAZO, JOSÉ LUIS (Especialista en Dermatología)

Dr. SANCHEZ JUAN, CARLOS (Especialista en Endocrinología)

Dr. ZAPATER LATORRE, ENRIQUE (Especialista en Otorrinolaringología)

Dra. BLASCO SEGURA, PILAR (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

Dr. RUIZ ROJO, ELIAS (Farmacéutico de Atención Primaria)

Dra. PEDROS CHOLVI, CONSUELO (Especialista en Farmacología clínica)

Dr. CORTIJO GIMENO, JULIO (Especialista en Farmacia)

Don GRACIA PEREZ FRANCISCO JAVIER (Enfermero)

Dña MARTÍ MONROS, ANNA (Enfermera)

Dña BALAGUER CUSI, PEPA (Coordinadora de la Asociación Valenciana Síndrome Prader-Willi, miembro independiente del centro, Comisión de Bioética, Experta en Bioética)

Doña DOMINGUEZ GARCIA, CONCEPCION (Licenciado en derecho)

Doña SARMIENTO CABAÑES, M^a DEL CARMEN (Miembro independiente del centro)

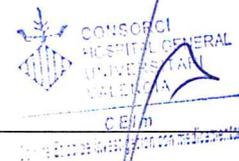
Secretaría Técnica: Dr .BERNALTE SESE, ALEJANDRO (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 04 de junio de 2020

Fdo. Dr. Emilio Lopez Alcina
(Presidente CEIm CHGUV)





**GENERALITAT
VALENCIANA**

Conselleria de Sanitat
Universal i Salut Pública

Consentimiento informado para la donación voluntaria de muestras biológicas humanas y sus datos clínicos asociados para su uso en investigación biomédica a la Unidad = 'General Universitario de Castellón del BIOBANCO para la Investigación Biomédica y en Salud Pública de la Comunidad Valenciana (Biobanco IBSP-CV)

Muestras obtenidas en el curso de procedimientos diagnósticos, quirúrgicos o terapéuticos indicados para la asistencia del paciente



Nos dirigimos a Vd. para solicitar su autorización para incorporar a la Unidad = 'General Universitario de Castellón del Biobanco IBSP-#1 el material biológico sobrante de las pruebas o intervenciones que, como parte de su actual proceso asistencial, se le han realizado - o se le van a realizar- en este centro sanitario, con la finalidad de que estas muestras y sus datos clínicos o de salud asociados puedan ser utilizadas en investigación biomédica.

Esta autorización se refiere única y exclusivamente a muestras biológicas sobrantes de los procedimientos asistenciales que, indicados por el personal médico y para el tratamiento de su enfermedad, se le vayan a realizar en este centro y que, de no usarse en investigación serían destruidas. En ningún caso se obtendrán muestras con finalidades exclusivamente de investigación. Si Vd. lo autoriza, estas muestras sobrantes y los datos clínicos y/o de salud asociados a las mismas se custodiarán en el Biobanco IBSP-CV hasta que se agoten por su utilización en proyectos de investigación o hasta que usted retire su autorización. Esta donación es altruista y completamente voluntaria. Vd. puede negarse sin que su asistencia sanitaria o la relación con los profesionales sanitarios que lo atienden se vea afectada en ningún modo.

1. En qué consiste la donación a un biobanco

La investigación biomédica es necesaria para progresar en el conocimiento de las enfermedades y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. En muchos casos, la investigación requiere almacenar las muestras biológicas y los datos clínicos que se generan durante los procesos habituales de diagnóstico y tratamiento. Muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años son fruto de estudios realizados con este material biológico y los datos clínicos almacenados.

Los biobancos son centros de interés público que almacenan estas muestras biológicas y sus datos asociados, conservándolas en condiciones adecuadas y de máxima seguridad para que puedan utilizarse en investigación. Incorporan muestras humanas (sangre, líquidos biológicos, tejidos y otras) que representan un valioso instrumento con destino a la investigación de enfermedades y que puede permitir la obtención de conocimientos que sirvan para el desarrollo de nuevas estrategias y terapias aplicables a pacientes.

2. Muestras biológicas, datos clínicos y de salud

El Biobanco IBSP-CV es un centro de interés público, sin ánimo de lucro, autorizado según la normativa vigente e inscrito en el Registro Nacional de Biobancos dependiente del Instituto de Salud Carlos III (del Ministerio de Ciencia e Innovación) con la referencia B.0000863. En él se acogen colecciones organizadas de muestras biológicas y su información asociada en las condiciones y garantías de calidad y seguridad que exige la legislación vigente en materia de investigación biomédica, protección de datos y los códigos de conducta aprobados por los Comités de Ética. Dichas muestras y su información asociada estarán disponibles para su utilización por parte de la comunidad científica que lo solicite al biobanco.

Cualquier investigación, para la que se solicite la utilización de estas muestras y sus datos, deberá disponer de la aprobación de un Comité de Ética de la Investigación (CEI), que velará por que se desarrolle siguiendo estrictas normas éticas y legales. El Comité Científico del biobanco garantiza que los proyectos sean de excelencia científica.

Para el buen desarrollo de los estudios de investigación es necesario obtener datos clínicos relativos al donante, por lo que Vd. autoriza también que el personal del Biobanco o el personal sanitario autorizado pueda acceder a su historia clínica y recabar la información a conservar junto a sus muestras. En caso de ser necesaria alguna información o muestra adicional, y siempre que usted no exprese lo contrario, la institución sanitaria se podría poner en contacto con usted para solicitar nuevamente su colaboración.

3. Protección de datos y confidencialidad

Sus datos personales serán obtenidos, tratados y almacenados por la Red Valenciana de Biobancos, dependiente de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, cumpliendo en todo momento el deber de secreto y la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

En caso de consentir el depósito en el biobanco de sus muestras, sus datos serán tratados por Interés público para investigación científica, regulado por la Ley 14/2007 de Investigación biomédica y por el Real Decreto 1716/2011 de autorización y funcionamiento de biobancos y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano.

Las muestras biológicas y sus datos serán sometidos en el biobanco a un proceso de seudonimización. Cada muestra quedará identificada exclusivamente por un código, y únicamente el personal autorizado del biobanco podrá relacionar su identidad con ese código. El personal investigador que utilice sus muestras no podrá conocer ningún dato que permita su identificación. Tampoco se le podrá identificar en los resultados que se publiquen en revistas científicas, o en cualquier otro medio.



**GENERALITAT
VALENCIANA**

Conselleria de Sanitat
Universal i Salut Pública

Consentimiento informado para la donación voluntaria de muestras biológicas humanas y sus datos clínicos asociados para su uso en investigación biomédica a la Unidad = 'General Universitario de Castellón del BIOBANCO para la Investigación Biomédica y en Salud Pública de la Comunidad Valenciana (Biobanco IBSP-CV)

Muestras obtenidas en el curso de procedimientos diagnósticos, quirúrgicos o terapéuticos indicados para la asistencia del paciente



Es posible que en el desarrollo de un proyecto de investigación se genere mucha información genética de sus muestras. Si los resultados obtenidos de los proyectos fueran relevantes desde el punto de vista científico, la información obtenida, desligada de cualquier dato que pueda permitir su identificación por medios razonables, podría ser remitida para su inclusión en bases de datos científicas y demás medios de difusión de contenido científico a los que tendrán acceso, con carácter restringido, investigadores científicos.

Sus muestras y los datos clínicos asociados a las mismas pasarán a formar parte del Registro de Actividades de Tratamiento de la entidad titular del Biobanco IBSP-CV (Titular: Secretaría Autonómica de Salud Pública y del Sistema Sanitario Público). Vd. podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición conforme a la legislación vigente contactando con el biobanco e identificándose de forma suficiente. También tiene derecho a obtener información sobre el uso de sus muestras y datos, dirigiéndose a biobancoibsp@gva.es. Si no quedara satisfecho en el ejercicio de estos derechos puede dirigirse a la Agencia Española de Protección de Datos (C/Jorge Juan, 6 Madrid 28001. www.aepd.es).

En el eventual caso de cierre del biobanco o revocación de su autorización, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, con el fin de manifestarse sobre el destino previsto de las muestras.

El Biobanco IBSP-CV forma parte de la Red Valenciana de Biobancos (RVB), cuya coordinación es llevada a cabo por el Foment de la Investigació Sanitària i Biomèdica de la Comunitat Valenciana (FISABIO). La oficina de la RVB tendrá acceso a sus datos personales y a la información clínica asociada con el único fin de poder coordinar de la manera más eficiente posible desde el punto de vista científico la información obtenida por los diferentes biobancos de la Red, siempre de acuerdo con la normativa aplicable.

4. Condiciones de la donación

La donación tiene carácter altruista. Vd. no obtendrá, ni ahora ni en el futuro, ningún beneficio económico de esta donación, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los posibles descubrimientos de las investigaciones en que se emplearon. Pero debe saber que los conocimientos obtenidos mediante estudios realizados a partir de las muestras donadas contribuyen extraordinariamente a los avances médicos y a beneficiar a muchos pacientes.

La donación no supondrá ningún riesgo o molestia adicional para Vd., ya que no se le realizará ninguna prueba o intervención distinta de aquellas que haya previsto el personal médico para su tratamiento.

Con la firma voluntaria de este consentimiento confirma que desea donar las muestras sobrantes de su atención y sus datos asociados. Vd. puede incluir restricciones al uso de sus muestras en la hoja de firmas y también solicitar la anonimización irreversible de las muestras, en cuyo caso se eliminaría la relación entre sus datos personales (los que revelan su identidad) y sus muestras biológicas y datos clínicos asociados.

5. Revocación del consentimiento

Vd. podrá revocar este consentimiento en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación y sin que ello afecte negativamente a su asistencia. En este supuesto, sus muestras biológicas y datos asociados serían destruidos. Los efectos de esta cancelación no se podrían extender a las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo. Si deseara anular su consentimiento, deberá cumplimentar el apartado de revocación de la hoja de firmas y remitirlo al biobanco.

6. Información sobre los resultados de la investigación

El biobanco podrá proporcionarle información acerca de cuáles son las investigaciones en que se han utilizado sus muestras y de los resultados globales de dichas investigaciones, salvo en el caso de cancelación o anonimización.

Es posible que en alguna de las investigaciones se obtenga información relativa a su salud, en particular, datos genéticos con relevancia clínica. Si Vd. quiere que no se le comunique dicha información debe consignarlo en la hoja de firmas al final de este documento. La información que se obtenga podría ser relevante también para sus familiares biológicos. Es decisión suya informarles –algo que nosotros le aconsejamos– con el fin de que, si ellos lo desean, puedan ser estudiados y valorar así su riesgo personal y sus opciones de salud en un futuro.

Si usted no desea recibir esta información, tenga en cuenta que la ley establece que, para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, un Comité de Ética podrá informar a las personas afectadas o a sus representantes legales.

Por favor, pregunte al personal sanitario que le ha solicitado la donación cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación con este consentimiento. Si desea más información, puede obtenerla contactando en el teléfono 961 92 63 11 o en el enlace: <http://grupos.fisabio.san.gva.es/web/biobanco-ibsp/inicio>.

Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina. De esta forma Vd. está colaborando en mejorar el conocimiento sobre las enfermedades para intentar avanzar en su diagnóstico, pronóstico y tratamiento.



**GENERALITAT
VALENCIANA**

Conselleria de Sanitat
Universal i Salut Pública

Consentimiento informado para la donación voluntaria de muestras biológicas humanas y sus datos clínicos asociados para su uso en investigación biomédica a la Unidad = 'General Universitario de Castellón del BIOBANCO para la Investigación Biomédica y en Salud Pública de la Comunidad Valenciana (Biobanco IBSP-CV)

Muestras obtenidas en el curso de procedimientos diagnósticos, quirúrgicos o terapéuticos indicados para la asistencia del paciente



CONSENTIMIENTO INFORMADO

EJEMPLAR PARA EL/LA DONANTE

A completar por el/la donante:

D./D^a _____ de _____ años de edad, con domicilio en _____,

DNI _____ y nº de SIP _____

D./D^a _____ de _____ años de edad, con domicilio en _____,

DNI _____ en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad) del/de la paciente con DNI _____ y nº de SIP _____

DECLARO QUE:

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He sido informado/a por el profesional de salud abajo mencionado/a sobre la donación de muestras a un biobanco.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo.

He podido realizar observaciones y me han sido aclaradas todas las dudas que he planteado.

He comprendido que la donación de muestras a un biobanco es voluntaria y puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Autorizo la utilización del material biológico sobrante y/o datos asociados para la investigación biomédica.

Autorizo que se consulte mi historia clínica para gestionar los datos clínicos y sanitarios relevantes para su uso en investigación biomédica.

CONFIRMO QUE

SÍ NO Deseo que se me comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para mi salud o la de mi familia:

Teléfono o E-mail de contacto: _____

SÍ NO Autorizo a ser contactado/a en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales

Teléfono o E-mail de contacto: _____

He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones y/o anonimización de las muestras: _____

Firma: _____

A completar por el/la profesional de salud:

D./D^a _____

DNI _____

En condición de: _____

Firma: _____

En _____ a _____ de _____ de 20 _____



**GENERALITAT
VALENCIANA**

Conselleria de Sanitat
Universal i Salut Pública

Consentimiento informado para la donación voluntaria de muestras biológicas humanas y sus datos clínicos asociados para su uso en investigación biomédica a la Unidad = 'General Universitario de Castellón del BIOBANCO para la Investigación Biomédica y en Salud Pública de la Comunidad Valenciana (Biobanco IBSP-CV)

Muestras obtenidas en el curso de procedimientos diagnósticos, quirúrgicos o terapéuticos indicados para la asistencia del paciente



CONSENTIMIENTO INFORMADO

EJEMPLAR PARA EL BIOBANCO

A completar por el/la donante:

D./D^a _____ de _____ años de edad, con domicilio en _____,
DNI _____ y nº de SIP _____

D./D^a _____ de _____ años de edad, con domicilio en _____,
DNI _____ en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad) del/de la paciente
con DNI _____ y nº de SIP _____

DECLARO QUE:

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He sido informado/a por el profesional de salud abajo mencionado/a sobre la donación de muestras a un biobanco.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo.

He podido realizar observaciones y me han sido aclaradas todas las dudas que he planteado.

He comprendido que la donación de muestras a un biobanco es voluntaria y puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Autorizo la utilización del material biológico sobrante y/o datos asociados para la investigación biomédica.

Autorizo que se consulte mi historia clínica para gestionar los datos clínicos y sanitarios relevantes para su uso en investigación biomédica.

CONFIRMO QUE

SÍ NO Deseo que se me comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para mi salud o la de mi familia:

Teléfono o E-mail de contacto: _____

SÍ NO Autorizo a ser contactado/a en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales

Teléfono o E-mail de contacto: _____

He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones y/o anonimización de las muestras: _____

Firma: _____

A completar por el/la profesional de salud:

D./D^a _____

DNI _____

En condición de: _____

Firma: _____

En _____ a _____ de _____ de 20 _____



**GENERALITAT
VALENCIANA**

Conselleria de Sanitat
Universal i Salut Pública

Consentimiento informado para la donación voluntaria de muestras biológicas humanas y sus datos clínicos asociados para su uso en investigación biomédica a la Unidad = 'General Universitario de Castellón del BIOBANCO para la Investigación Biomédica y en Salud Pública de la Comunidad Valenciana (Biobanco IBSP-CV)

Muestras obtenidas en el curso de procedimientos diagnósticos, quirúrgicos o terapéuticos indicados para la asistencia del paciente



CONSENTIMIENTO INFORMADO

EJEMPLAR PARA EL CENTRO

A completar por el/la donante:

D./D^a _____ de _____ años de edad, con domicilio en _____,

DNI _____ y nº de SIP _____

D./D^a _____ de _____ años de edad, con domicilio en _____,

DNI _____ en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad) del/de la paciente con DNI _____ y nº de SIP _____

DECLARO QUE:

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He sido informado/a por el profesional de salud abajo mencionado/a sobre la donación de muestras a un biobanco.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo.

He podido realizar observaciones y me han sido aclaradas todas las dudas que he planteado.

He comprendido que la donación de muestras a un biobanco es voluntaria y puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Autorizo la utilización del material biológico sobrante y/o datos asociados para la investigación biomédica.

Autorizo que se consulte mi historia clínica para gestionar los datos clínicos y sanitarios relevantes para su uso en investigación biomédica.

CONFIRMO QUE

SÍ NO Deseo que se me comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para mi salud o la de mi familia:

Teléfono o E-mail de contacto: _____

SÍ NO Autorizo a ser contactado/a en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales

Teléfono o E-mail de contacto: _____

He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones y/o anonimización de las muestras: _____

Firma: _____

A completar por el/la profesional de salud:

D./D^a _____

DNI _____

En condición de: _____

Firma: _____

En _____ a _____ de _____ de 20 _____

 <p>GENERALITAT VALENCIANA Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública</p>	<p>Consentimiento informado para la donación voluntaria de muestras biológicas humanas y sus datos clínicos asociados para su uso en investigación biomédica a la Unidad = 'General Universitario de Castellón del BIOBANCO para la Investigación Biomédica y en Salud Pública de la Comunidad Valenciana (Biobanco IBSP-CV)</p> <p>Muestras obtenidas en el curso de procedimientos diagnósticos, quirúrgicos o terapéuticos indicados para la asistencia del paciente</p>		
			

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

DONACIÓN VOLUNTARIA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y SUS DATOS CLÍNICOS ASOCIADOS PARA SU USO EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA AL BIOBANCO IBSP-CV

D. / Dña [REDACTED], con DNI [REDACTED] retiro mi consentimiento prestado anteriormente, sin que sea necesario aducir justificación alguna.

Firma.: [REDACTED]

En [REDACTED] a [REDACTED] de [REDACTED] de 20 [REDACTED]