

Biobancos en otorrinolaringología

Biobanks in otolaryngology

Isidora Lavado C.¹, Fernanda Pinto T.¹, Francisca Polanco I.¹, Natalia Cabrera S.^{2,3},
Karen García C.⁴, Alicia Colombo F.⁵, Paul Delano R.^{6,7,8}, Juan C. Maass O.^{6,9,10}

¹Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Otorrinolaringología, Hospital El Carmen de Maipú. Santiago, Chile.

³Servicio de Otorrinolaringología, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

⁴Servicio de Otorrinolaringología, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

⁵Biobanco de tejidos y fluidos, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁶Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁷Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁸Centro Avanzado de Ingeniería Electrónica y Eléctrica (AC3E), Universidad Técnica Federico Santa María. Santiago, Chile.

⁹Programa Interdisciplinario de Fisiología y Biofísica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

¹⁰Departamento de Cirugía, Unidad de Otorrinolaringología, Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Esta revisión y la base de datos de la colección de muestras Otobanco fue financiada por los Concursos Anuales de Investigación Sociedad Chilena de Otorrinolaringología Medicina y Cirugía de Cabeza y Cuello 2013 y 2016, y por el proyecto ACT1403 ANID.

El Biobanco de la Universidad de Chile, es financiado por su Facultad de Medicina y Hospital Clínico. Agradecemos a los pacientes que donando sus muestras han hecho posible esta colección. Délano P. es financiado por Fondo Basal ANID FB0008.

Recibido el 25 de febrero de 2021. Aceptado el 29 de agosto de 2021.

Correspondencia:

Juan C. Maass O.
Independencia 1027. Pabellón H 2° piso,
Independencia. Santiago, Chile.
Email: juanmaass@uchile.cl /
jmaass@alemana.cl

Resumen

Los biobancos son una innovadora herramienta biotecnológica y un recurso fundamental para el continuo avance en la investigación científica biomédica, y para el advenimiento de la medicina de precisión. Se han desarrollado de forma exponencial durante los últimos 20 años en el mundo, como también a nivel de nuestro país, con la creación de 10 biobancos desde el año 2004. En ellos se almacenan y organizan distintos tipos de muestras biológicas, asociadas a datos epidemiológicos y genéticos de donantes voluntarios. Todos los especímenes almacenados deben ser preservados con estándares de calidad garantizados, a modo de asegurar trazabilidad, integridad y calidad de las muestras. A pesar de que la mantención de un biobanco puede significar altos costos, a fin de cuentas, abaratan costos de los estudios clínicos, dado que es precisamente el biobanco quien se encarga de la obtención de datos y muestras clínicas confiables, permitiendo realizar múltiples estudios a partir de las mismas muestras. A través de este proceso, los biobancos permiten mantener una fuente confiable de recursos para la investigación en diversas áreas de la medicina, dentro de ellas la otorrinolaringología. En otorrinolaringología, los biobancos han significado un gran avance, facilitando la investigación en relación con hipoacusia, presbiacusia y tinnitus, así como en el área oncológica. En un futuro, se espera que la comunidad científica haga uso de este recurso, pudiendo expandir su utilidad no solo en el área médica, sino también en otras profesiones de la salud, maximizando así su gigantesco potencial.

Palabras clave: Bancos de muestras biológicas, investigación biomédica, otorrinolaringología.

Abstract

Biobanks are novel biotechnological tools and a fundamental resource for the constant development of biomedical research, as much as for the growing practice of precision medicine. They have proliferated worldwide over the past 20 years and Chile has not been left behind with the creation of 10 biobanks since 2004. Biobanks store and organize different types of biological samples associated with epidemiological and genetic data from volunteer donors. These samples are stored and preserved under guaranteed quality standards to ensure their traceability, integrity, and quality. Even though the price of maintaining a biobank may seem high, after all, they reduce the costs of research, since biobanks are responsible of the acquisition and storage of data and samples, allowing the performance of multiple studies from the same collection of specimens. In this direction, biobanks grant a constant source of well-founded scientific material for investigation in a wide range of medical fields, such as otolaryngology among them. In otolaryngology, the biobanks have meant a great improvement, facilitating investigations related to deafness, presbycusis, tinnitus and oncology. In the future we hope the scientific community will expand the use this innovative tool over a broader medical field and towards other health-related professions, making the most of its enormous potential.

Keywords: Biological banks, biomedical research, otolaryngology.

Introducción

Los biobancos son recursos relativamente nuevos y poco conocidos, que forman parte fundamental de la investigación biomédica, de la práctica médica moderna y del estudio de enfermedades basados en marcadores de tipo genético y moleculares¹. Cada vez existen más restricciones necesarias para realizar investigación en seres humanos, por lo que la conservación, optimización y uso de las muestras biológicas y los datos clínicos que las sustentan se han hecho esenciales. La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) define el concepto de biobanco como un recurso estructurado que permite la recolección de material biológico de distinto tipo, de origen humano, asociado a toda la información levantada respecto a ese material, guardado en un sistema organizado para ser utilizado en función de la investigación genética²⁻⁴. Los biobancos se diferencian de los biorrepositorios en que estos últimos corresponden a la infraestructura dentro de la cual se identifican, recopilan, almacenan y distribuyen muestras biológicas². Esta distinción es importante dado que hace hincapié en que los biobancos no son solo entidades de almacenaje de muestras biológicas, sino una importante fuente de información y trabajo³.

De acuerdo con el foco de estudio los biobancos pueden agruparse en diferentes tipos, destacando aquellos centrados en el estudio de biomarcadores de susceptibilidad y exposición, y aquellos dedicados a buscar biomarcadores de enfermedad y esencialmente de neoplasias. Además, existen diversos subtipos de biobancos en relación con el órgano o sistema en que se centran las investigaciones, por ejemplo, aquellos especializados en sistema nervioso central, en virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en otros agentes infecciosos, en tejidos sanos, en organoides o exosomas, en enfermedades poco frecuentes, entre otros. También existen subtipos según grupo poblacional, existiendo, por ejemplo, aquellos dedicados únicamente a la población pediátrica^{2,5}. Otra clasificación de los biobancos es según sus objetivos: biobancos poblacionales, biobancos de enfermedades con fines epidemiológicos y biobancos generales de enfermedades⁶.

En diversos casos se han llevado a cabo

alianzas y trabajos conjuntos entre biobancos e instituciones de salud, utilizando muestras provenientes de estos centros asistenciales para la investigación clínica, biomédica y desarrollo de nuevos proyectos⁷. Los biobancos sin duda conforman una importante estrategia de salud, al tener la potencialidad de influir en distintos puntos de vista dentro de la historia natural de una enfermedad, incluyendo la prevención, tamizaje, diagnóstico, pronóstico y tratamiento, a través de la identificación de nuevos biomarcadores y terapias específicas².

El presente artículo de revisión tiene por objetivo dar a conocer qué son los biobancos, cómo funcionan, para qué sirven en medicina y, en particular, sus actuales y posibles usos en la especialidad de otorrinolaringología.

Historia de los biobancos

La primera vez que se utilizó un sistema parecido a un biobanco fue para almacenar una línea celular en 1951 en el hospital Johns Hopkins. En esta ocasión, se creó una línea celular denominada HeLa desde células cancerígenas extraídas durante la cirugía de una paciente, las cuales fueron inmortalizadas, configurándose el primer modelo de cultivo celular *in vitro* para el estudio de cáncer. Esta metodología de investigación se expandió, principalmente durante las décadas de los 70 y 80, e inevitablemente condujo a la necesidad de creación de organizaciones que garantizaran el origen y calidad de estos nuevos recursos para investigación³.

En 1996 Loft y Poulsen usaron por primera vez el término biobancos, para referirse al uso de material biológico humano en una investigación^{2,3}. Desde ahí, el concepto fue progresando y se fue complejizando hasta la definición actual donde representa a unidades complejas y dinámicas. Este progreso ocurrió íntimamente ligado al desarrollo de ciencias como la bioinformática, genómica y proteómica, y al desarrollo de sistemas computacionales que permitieron almacenar y procesar grandes cantidades de datos o “*big data*”^{3,8}. Así, durante los últimos años se ha mencionado cada vez más frecuentemente este término dentro de la comunidad científica. En la plataforma *PubMed* se pueden encontrar más de 9.000

artículos con la búsqueda “*biobank*” o biobanco hasta julio de 2020. Además, en el mundo se han desarrollado cerca de 3.000 biobancos durante los últimos 15 años⁷.

Igualmente, a lo largo de los años se han ido desarrollando organizaciones y protocolos que delimitan los aspectos estructurales, funcionales, bioéticos y legales de los biorrepositorios y biobancos. Un ejemplo de ello es la organización denominada “*International Society for Biological and Environmental Repositories*” creada en el año 2000, pionera en el objetivo de armonizar a nivel internacional estos aspectos mencionados, asociados a la investigación científica y el uso de muestras biológicas almacenadas en sistemas organizados. Las regulaciones bioéticas para el uso de materiales y datos biológicos humanos surgen de las guías establecidas por la Declaración de Taipei, luego actualizada en 2013 a través de la Declaración de Helsinki, para la recolección, almacenamiento y uso de material sensible y de la investigación científica con personas⁹⁻¹¹. Uno de los progresos más recientes es la publicación de la revisión “*Biobanking - General Requirements for Biobanking*” (ISO-20387), el año 2018 por parte de la *International Organization for Standardization* (ISO), que establece los estándares referenciales para la adecuada organización y procesamiento de material biológico en biobancos, habilitados para uso internacional³.

Características del funcionamiento de los biobancos

En términos del funcionamiento de los biobancos, estos pueden funcionar de forma aislada, o agruparse ya sea como una “Red de Biobancos” donde cada uno conforma una entidad jurídica individual siendo coordinados por un organismo central, o como “Biobancos en Red”, donde se constituye una unidad jurídica única que incluye a un grupo de biobancos actuando y organizándose de manera descentralizada². Los principales roles que debiera cumplir un biobanco, definidos por la *European Commission*, se describen en la Tabla 1^{3,12}.

Desde el punto de vista estructural, el funcionamiento de un biobanco se fundamenta en seis procesos diferentes que en su conjunto buscan garantizar el correcto almacenaje de las muestras y los datos⁶: Sistema de gestión, recolección de muestras, almacenamiento de las muestras, recogida de datos, almacenamiento de los datos y gestión de calidad. Estos diferentes procesos aseguran la trazabilidad, integridad y óptima preservación de las muestras, así como la correcta codificación de los datos para su utilización posterior, según sea el caso⁶. En la Tabla 2 se describe detalladamente cada uno de los procesos involucrados.

Los biobancos almacenan distintos tipos de muestras biológicas asociadas a la recolección de una serie de descripciones sociodemográficas, epidemiológicas, sobre estilo de vida y factores relacionados con la salud del paciente, incluidas enfermedades previas, medidas antropométricas, signos vitales, entre otros¹⁴. Estas muestras, en la mayoría de los casos, son donadas por individuos de forma voluntaria, sin incentivo económico ni de otro tipo de por medio, previo consentimiento informado. Sin embargo, existe la posibilidad de que, si hay información relevante posterior al análisis de su muestra, el donante sea puesto al tanto de esta nueva información.

Por otra parte, según el estudio en que se vaya a participar, se pueden solicitar otros exámenes complementarios, como electrocardiograma o audiometría¹⁴. Los diferentes tipos de muestras biológicas son almacenadas en sistemas de colecciones de muestras. Por ejemplo, en el Biobanco de Tejidos y Fluidos

Tabla 1. Roles de un biobanco definidos por la *European Commission*^{3,12}

1. Recoger y almacenar material biológico junto a la información médica y epidemiológica que tenga asociada.
2. Considerar los proyectos de recolección de material y datos como proyectos dinámicos, y en temporalidad continuos o a largo plazo.
3. Asociar los materiales recolectados con proyectos de investigación en curso o que estén por realizarse.
4. Preservar la privacidad de los donantes, con sistemas de reidentificación para casos en que se descubra o conozca información relevante sobre una patología y pueda ser de utilidad o importancia para el paciente.
5. Tener una normativa o protocolo que estructure los procedimientos de forma que se protejan los derechos de los donantes e inversores.

Tabla 2. Descripción de los procesos de funcionamiento de los biobancos

Nombre del proceso	Descripción
Aspectos ético-legales	Comprende las gestiones de biobanco que son normadas por directrices éticas y legales nacionales e internacionales sobre la investigación biomédica en seres humanos
Recolección, procesamiento y almacenamiento de muestras	Abarca los procesos, infraestructura, documentación y normativas establecidas para la gestión de muestras en biobancos, basadas en buenas prácticas internacionales de Biobanco (BPIB)
Recolección, procesamiento y almacenamiento de datos	Abarca los procesos, infraestructura, documentación y normativas establecidas para esta etapa de la gestión de datos en biobancos, basadas en BPIB. Datos anonimizados y encriptados, pero identificables ante solicitud del donante
Sistema de gestión de calidad	Garantiza la trazabilidad, integridad y calidad de las muestras. Incluye contar con procedimientos operativos estándar para la gestión del biobanco, programas de garantía y control de calidad. El más usado es de la ISO, aunque también puede adherirse al programa de la organización a la que esté asociado
Sistema informático	Incluye la plataforma informática que gestiona un biobanco y que debe cumplir con los estándares internacionales de seguridad, integridad y confidencialidad de datos sensible

Tabla generada según la literatura citada^{6,9,13}.

de la Universidad de Chile existen seis colecciones de muestras, de cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de vesícula y coledocistitis, patologías otorrinolaringológicas (hipoacusia súbita y presbiacusia), artritis reumatoide y patologías tiroideas. A pesar de que las diferentes colecciones en un biobanco almacenan datos específicos a cada una de ellas en particular, también se cuenta con encuestas que incluyen datos comunes a todos los usuarios, que permite asegurar que las colecciones puedan ser utilizadas en otros estudios como controles.

Los tipos de muestras almacenadas pueden ser agrupadas en cuatro grandes grupos: tejidos, fluidos, células y sangre. Estas últimas pueden ser procesadas y divididas en múltiples subproductos, que a su vez también pueden ser procesados y amplificados. Ejemplos de esto son el DNA y RNA, que pueden amplificarse mediante técnicas de biología molecular, permitiendo que las muestras puedan ser utilizadas por múltiples estudios futuros, con una mínima pérdida de información genética. Otro ejemplo es la nueva técnica de inmortalización celular para el estudio de las neoplasias denominada reprogramación condicional, que permite el co-cultivo de células cancerígenas primarias y células epiteliales normales, permitiendo el estudio de la biología tumoral, potenciales blancos terapéuticos y evaluación

preclínica de la eficiencia de drogas antitumorales¹⁵, que constituyen lo que se ha denominado "Biobancos Vivos de Nueva Generación"¹⁶. Un nuevo tipo de muestras que han surgido en los últimos años son aquellas pertenecientes a los biobancos de imágenes. Éstos utilizan tecnologías computacionales avanzadas donde los datos de imágenes se pueden utilizar para mediciones y búsqueda de biomarcadores, en áreas de la investigación científica como la radiómica y radiogenómica³. Actualmente hay estudios en curso con resonancias magnéticas cardíacas, cerebrales, abdominales y ecografía de arterias carótidas^{14,17}.

En cuanto al manejo de muestras biológicas, estas se deben mantener congeladas a -150 °C o -80 °C, de forma ordenada e identificable. Se debe contar con monitoreo remoto de las condiciones de almacenamiento, que genere alarma en caso de fallo y estar equipado con una red energética de emergencia, respaldado por generadores y *backup* de energía tipo UPS o baterías de alta capacidad y duración, además de congeladores, para utilizar en caso de fallas del equipamiento o de la red eléctrica^{18,19}.

Respecto al financiamiento, el costo de funcionamiento de los biobancos puede estar subvencionado, muchas veces por la institución de salud a la que se encuentran anexados. Sin embargo, un investigador al solicitar el

uso de muestras para estudios o al generar nuevas colecciones, podría requerir de un pago al biobanco que considere el servicio de procesamiento, almacenado, y eventual toma de muestra y recolección de datos clínicos. Aun así, los biobancos son sistemas que a fin de cuentas abaratan los costos de los estudios clínicos, ya que se encargan de varios procesos que resultan costosos para la investigación²⁰. Para esto último es relevante tanto la calidad del recurso humano como de la infraestructura²¹. Estos estándares permiten realizar múltiples estudios a partir de las mismas muestras, lo que finalmente abarata más aun los costos totales de la investigación²⁰.

Desde la perspectiva de la ética, el trabajo que realizan los biobancos está permanentemente expuesto a asuntos ético-legales²², dado que manipulan material biológico e información confidencial de los individuos a los cuales pertenecen las muestras. En este contexto, los biobancos establecen determinadas medidas para asegurar la correcta entrega de información a los usuarios respecto a los usos que los datos entregados podrían tener, así como el adecuado uso de dicha información, respetando los principios de confidencialidad y privacidad. Para esto, se debe aplicar un consentimiento informado que se enfoca principalmente en la entrega de la información adecuada, una participación voluntaria y que la persona se encuentre competente para firmar dicho consentimiento habiendo entendido previamente sus implicancias^{23,24}. Además, los biobancos pueden adscribirse a un comité ético de investigación clínica⁶, a modo de estar permanentemente ligados a un grupo de expertos en esta materia. Al respecto, una estrategia que facilita el proceso de investigación y uso de material e información de biobancos consiste en la obtención de muestras mediante un sistema de donación por parte de los pacientes, lo que permite evitar la necesidad de obtener nuevos consentimientos informados para el uso continuo de datos, y también permite que sea suficiente solo la presentación y aprobación por parte del comité de ética para realizar nuevas investigaciones³. De esta forma se agiliza y optimiza la utilización de este tipo de recursos³. Por último, los biobancos deben velar por la protección y privacidad de los datos almacenados, lo que

involucra asuntos desde un adecuado sistema tecnológico de seguridad de datos hasta el esfuerzo por obtener la máxima precisión de los datos almacenados²³. Igualmente, es de suma utilidad para la población donante de muestras biológicas que sus datos permanezcan, hasta cierto punto, encriptados, pero identificables por ellos o sus tratantes, sobre todo para quienes padecen de enfermedades oncológicas o poco frecuentes, que son materia de estudio de estas organizaciones, para que de esta forma exista la posibilidad de informarles en caso de descubrirse, por ejemplo, algún nuevo blanco o *target* terapéutico que podría beneficiarlos individualmente³.

Utilidad y usos destacados en medicina

Durante las últimas décadas el estudio de enfermedades se apoya cada vez más en el reconocimiento de biomarcadores o de genes asociados a distintas etapas de los procesos patológicos. De esta forma, se ha desarrollado crecientemente un tipo de medicina conocido como medicina de precisión o medicina personalizada. Esta se basa en el análisis de muestras biológicas de un paciente que son contrastadas con bases de datos respecto al mismo tipo de muestra o enfermedad. Por lo tanto, los biobancos, como unidades que concentran grandes bases de datos sobre muestras biológicas y sus características asociadas, permiten, e incluso son la base del funcionamiento y desarrollo de este modelo de medicina²¹.

Como se ha mencionado anteriormente, la identificación de nuevos biomarcadores y terapias específicas, a través de la utilización de muestras biológicas de biobancos, permite a la medicina tener la potencialidad de intervenir en distintos puntos de la historia natural de una enfermedad y desde distintos enfoques, tales como prevención y tamizaje, diagnóstico, pronóstico o tratamiento^{2,23}.

Por otro lado, el hecho de que las muestras estén almacenadas en un sistema organizado permite que estas mismas puedan ser utilizadas en el futuro, ya sea para análisis o comparación con especímenes almacenados incluso hace años, con la llegada de nuevas técnicas y tecnologías que muchas veces no son accesibles al momento de recoger y almacenar la muestra,

y también ante el surgimiento de nuevas preguntas de investigación^{20,25}.

Dentro de los múltiples avances que se han generado a partir de los estudios en biobancos, destaca una coincidencia clara en el éxito de la secuenciación completa del genoma humano, lograda en el año 2003^{26,27}.

Experiencia en Chile y usos en otorrinolaringología

Los biobancos en Chile surgen en el año 2004, cuando se funda la primera sede en la ciudad de Temuco, perteneciente a la Facultad de Medicina de la Universidad de la Frontera, con colaboración de unidades de Anatomía Patológica del Hospital Hernán Henríquez Aravena y de la Clínica Alemana de Temuco²⁸. Actualmente, existen 9 biobancos con fines de investigación en nuestro país, la mayoría concentrados en la capital, 6 asociados a instituciones del sistema público y 3 al sistema privado, las cuales se enumeran en la Tabla 3.

En Chile, los biobancos se enmarcan en la Ley N° 20.120 sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma y prohibición de la clonación humana, que data del año 2006, y

su decreto regulatorio N° 114, desde el 2010³⁵. Esta ley tiene como propósito la protección de la vida de los seres humanos, su integridad física y psíquica, además de su diversidad e identidad genética, en relación con la investigación científica biomédica³⁵. Se aclara que quienes se dediquen a conservar muestras o elementos de origen biológico con fines investigativos, de diagnóstico o tratamiento, deben tomar las medidas que sean necesarias para garantizar su seguridad y confidencialidad, utilizándolos únicamente para los fines para los cuales fueron obtenidos en primera instancia³⁵. Esta ley establece, además, la necesidad de un informe que autorice cualquier estudio, con respuesta favorable por parte de un comité ético científico acreditado. Por otra parte, se establece la Comisión Nacional de Bioética y se refuerza la necesidad de consentimiento informado para los estudios científicos, elementos claves para el desarrollo de investigaciones a partir de muestras de biobancos^{35,36}. El uso de consentimiento informado se indica como parte indispensable de este tipo de procesos en la Ley N° 20.584³⁷. Sin embargo, en la legislación chilena, actualmente no existe una normativa específica que regule la organización, funcionamiento, responsabilidades y registro público de los biobancos³⁸.

Tabla 3. Instituciones de salud asociadas a un Biobanco en Chile^{2,25}

	Año de fundación	Ciudad de ubicación
Sistema público		
Universidad de la Frontera	2004	Temuco
Hospital Luis Calvo Mackenna	2009	Santiago
Banco de Tejidos y Fluidos de la Universidad de Chile (BTUCH)	2012	Santiago
Hospital San Borja Arriarán	2013	Santiago
Hospital de Molina	2015	Molina
Hospital del Salvador	*	Santiago
Complejo Asistencial Hospital Dr. Sótero del Río	*	Santiago
Sistema privado		
Pontificia Universidad Católica de Chile: Hospital Clínico de la Universidad Católica	2013	Santiago
Universidad del Desarrollo: Clínica Alemana de Santiago y Hospital Padre Hurtado	2013	Santiago
Instituto Fundación Oncológica Arturo López Pérez	2019	Santiago

*Datos no disponibles.

Biobancos en otorrinolaringología

A la fecha, existen múltiples publicaciones donde se describen estudios con material de biobancos, sobre potenciales targets terapéuticos y marcadores pronósticos en patologías otorrinolaringológicas. El campo más explorado es el de los cánceres, principalmente los cánceres escamosos de cabeza y cuello. En estudios a partir de material de biobancos, se han identificado y estudiado genes relacionados con el mecanismo patogénico molecular de estas patologías, orientando a nuevos blancos terapéuticos^{39,40} y también se han identificado marcadores pronósticos de estas enfermedades en sus distintos estadios⁴¹. Un ejemplo de esto es el estudio llevado a cabo por Yuan y cols. en el cual se estudiaron células tumorales de pacientes con papilomatosis laríngea recurrente y, a través de técnicas de CRC (*Conditionally Reprogrammed Cell Cultures*), se identificó una posible mutación del virus papiloma humano tipo 11 que se asociaría a presentaciones más agresivas de esta patología (con riesgo de compromiso de epitelio pulmonar) y, por ende, que permitiría identificar pacientes candidatos a tratamiento no quirúrgico con el antitumoral vorinostat⁴². Otro ejemplo es el estudio de Lu y cols., donde se determinó que la medición de los microRNA miR-196a y miR-196b, se encuentran elevados en pacientes con lesiones orales premalignas y en pacientes con cáncer oral, por lo que su determinación podría servir como biomarcador para detección precoz de este tipo de cáncer⁴³.

Investigaciones en relación con el ámbito

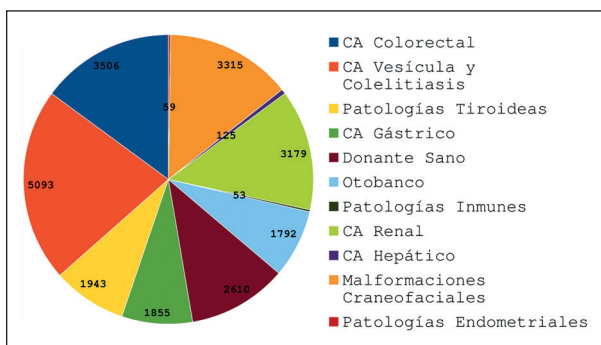


Figura 1. Número de bioespecímenes por cada colección del BTUCH. (CA: cáncer).

genético y molecular del tinnitus están actualmente en desarrollo. Dentro de los resultados preliminares, a partir de estudio de gemelos, se describe heredabilidad de entre un 40% y 68%, por otra parte se han identificado 2 genes asociados a tinnitus sin relación con pérdida auditiva: KCNE1 y SLC12A2. A partir de estos hallazgos se invita a la comunidad científica a avanzar en la investigación y a continuar la recolección de muestras en biobancos, con el objetivo de ampliar los estudios para entender los mecanismos para el desarrollo de tinnitus que permitan, eventualmente, la creación de nuevos tratamientos farmacológicos^{44,45}.

También se han llevado a cabo investigaciones sobre hipoacusia y presbiacusia a partir de muestras almacenadas en biobancos, dentro de las cuales destacan estudios genéticos a partir de los cuales se identificaron ciertos polimorfismos comunes y proteínas alteradas en pacientes con pérdida de audición. Dentro de estos descubrimientos destacan los polimorfismos de nucleótido único rs4932196, rs58389158, rs2877561 y rs9493627, y las proteínas NID2, CLRN2 y ARHGEF28, abriendo las posibilidades de nuevos blancos terapéuticos para investigación⁴⁶⁻⁴⁸.

El Biobanco de Tejidos y Fluidos de la Universidad de Chile (BTUCH) cuenta con un significativo número de bioespecímenes provenientes de personas sanas y de pacientes que presentan siete tipos de patologías: cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de vesícula, colelitiasis, patologías otorrinolaringológicas, artritis reumatoidea y patologías tiroideas. El apartado de colecciones llamado "Otobanco" fue creado en 2013, y su representatividad respecto al resto de las áreas de investigación se puede observar en la Figura 1. Este cuenta con 1.792 bioespecímenes y múltiples datos de 93 pacientes con hipoacusia súbita y de 74 pacientes con presbiacusia, enmarcado dentro de los proyectos: "Otobanco: Colección de muestras de DNA de pacientes con enfermedades otorrinolaringológicas infrecuentes o de origen genético", "Asociación del resultado auditivo favorable o no favorable, en pacientes con hipoacusia súbita, a la respuesta de glucocorticoides *in vitro*", y "De la presbiacusia a la demencia". Este grupo de colecciones de muestras dentro del biobanco actualmente está siendo de gran utilidad para la realización de

trabajos científicos nacionales, pero sin duda también permitirá la realización de futuros estudios. Contar con muestras y datos clínicos permitirá contestar nuevas preguntas de investigación y abordar nuevas problemáticas y sentar las bases de futuras iniciativas de investigación y colaboraciones nacionales e internacionales. La distribución de bioespecímenes dentro de este otobanco, se muestra en la Figura 2.

Comentarios finales

Los biobancos constituyen una importante herramienta para el futuro investigativo en diversas áreas de la medicina, permitiendo a la comunidad científica expandir las posibilidades de análisis de muestra y generación de datos. Esta característica de los biobancos podría ayudarnos a comprender cómo nosotros, nuestras patologías y los agentes patológicos evolucionan y cambian con el pasar del tiempo, ya que nos permitirían hacer comparaciones de muestras recientes con especímenes almacenados hace años. Además, la posibilidad de análisis de las muestras almacenadas en los biobancos puede contribuir significativamente al futuro tratamiento de enfermedades a las que hoy en día no se les tiene diagnóstico ni tratamiento definitivo, teniendo el potencial de cambiar el pronóstico y la calidad de vida de personas que hoy en día sufren esas enfermedades. Sin duda que una herramienta tan poderosa como lo son los biobancos implica una gran responsabilidad, teniendo que cuidar los límites entre el “poder hacer” y el “deber hacer” debido a las implicancias éticas que conlleva el trabajo que se realiza en estos centros.

En Chile existen numerosos biobancos ya en funcionamiento. Esto le da la posibilidad a la comunidad científica local de tener a mano una nueva herramienta disponible, a modo de incentivar el desarrollo de la investigación nacional en esta área, pudiendo fortalecer el ámbito clínico como docente de las profesiones del área de la salud, así como poder generar nuevas oportunidades para los pacientes tanto en lo preventivo como en lo curativo de una enfermedad.

En esta línea, la Corporación de Fomento

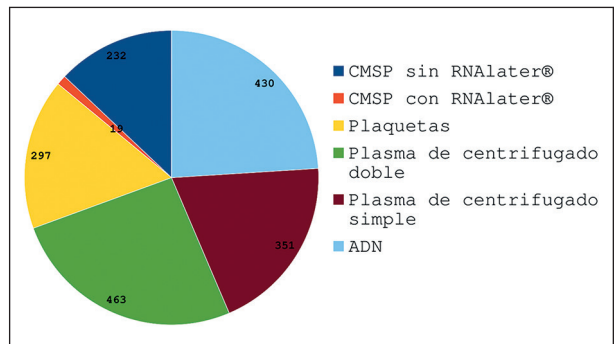


Figura 2. Distribución de bioespecímenes en Otobanco BTUCH. (CMSG: Células mononucleares de sangre periférica; mRNA: Ácido ribonucleico mensajero; DNA: Ácido desoxirribonucleico).

de la Producción (CORFO) de Chile propuso en su Estrategia de Biotecnología al 2030 la creación de una red de biobancos en el país, que implique la unificación de biobancos de hospitales, universidades y clínicas bajo una única gobernanza, regido por estándares de calidad internacionales⁴⁹. Sin duda este objetivo implica múltiples desafíos, siendo uno de ellos la descentralización tanto de los biobancos como de la innovación y emprendimiento en ciencias biomédicas y biotecnología a nivel país.

En cuanto a los biobancos en el área de la otorrinolaringología, en esta revisión destacamos su utilización principalmente en oncología, sin embargo, existe la posibilidad de estudiar con ellos patologías de origen multifactorial o poco claro, sobre todo relacionadas a la audición y a los diferentes subtipos de hipoacusia. Estas iniciativas esperamos sean el principio de una expansión mucho más significativa del uso de la información que estos centros entregan a la especialidad, con el enfoque de que no solamente sea una herramienta utilizada por el área médica de la salud, sino que también otras profesiones de la salud se vean interesadas por el trabajo realizado en los biobancos.

Bibliografía

1. Müller H, Dagher G, Loibner M, Stumptner C, Kungl P, Zatloukal K. Biobanks for life sciences and personalized medicine: importance of

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- standardization, biosafety, biosecurity, and data management. *Curr Opin Biotechnol*. 2020;65:45-51. doi: 10.1016/j.copbio.2019.12.004.
2. Ríos JA, Alcalde E, Ramírez E, Campbell M, Labbé TP, Becerra S, Santander S, Cabrera ME. Una red de biobancos para Chile: investigar hoy, para curar mañana. *Rev Med Chile*. 2019;147(7):901-9. doi: 10.4067/S0034-98872019000700901.
 3. Coppola L, Cianflone A, Grimaldi AM, Incoronato M, Bevilacqua P, Messina F, et al. Biobanking in health care: Evolution and future directions. *J Transl Med*. 2019;17(1):1-18. doi: 10.1186/s12967-019-1922-3.
 4. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases. Paris, France; 2009. Disponible en: <http://www.oecd.org/sti/emerging-tech/44054609.pdf> Consultado el: 28 de julio de 2021.
 5. Kranendonk EJ, Hennekam RC, Ploem MC. Paediatric biobanking: Dutch experts reflecting on appropriate legal standards for practice. *Eur J Pediatr*. 2017;176(1):75-82. doi: 10.1007/s00431-016-2810-y.
 6. Sánchez-Romero JM, González-Buitrago JM. Biobancos, laboratorios clínicos e investigación biomédica. *Rev del Lab Clin*. 2010;3(4):201-205. doi:10.1016/j.labcli.2010.09.001-
 7. Dahl E. Biobanking and the further development of precision medicine. *Pathologie*. 2018;39(4):308-312. doi: 10.1007/s00292-018-0449-3.
 8. Doménech García N, Cal Purriños N. Biobancos y su importancia en el ámbito clínico y científico en relación con la investigación biomédica en España. *Reumatol Clin*. 2014;10(5):304-308. doi: 10.1016/j.reuma.2014.02.011.
 9. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General Fortaleza, Brasil; 2013. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> Consultado el: 28 de julio de 2021.
 10. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y organización Mundial de la Salud (OMS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos [Internet]. Cuarta Edición, Ginebra, 2016:136. Disponible en: [CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf](https://www.who.int/publications/m/item/cioms-ethical-guidelines-for-research-on-human-beings). Consultado el: 28 de julio de 2021.
 11. Asociación Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre las Consideraciones Éticas de las Bases de Datos de Salud y los Biobancos. 53ª Asamblea General Washington DC, EE. UU.; 2016. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-la-amm-sobre-las-consideraciones-eticas-de-las-bases-de-datos-de-salud-y-los-biobancos/> Consultado el: 28 de julio de 2021.
 12. Zika E, Paci D, Braun A, Rijkers-Defrasne S, Deschênes M, Fortier I, et al. A European survey on biobanks: Trends and issues. *Public Health Genomics*. 2011;14(2):96-103. doi: 10.1159/000296278.
 13. International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER). Buenas Prácticas: Recomendaciones para biobancos. 2018;4. Disponibles en: www.isber.org
 14. Bycroft C, Freeman C, Petkova D, Band G, Elliott LT, Sharp K, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature*. 2018;562(7726):203-209. doi: 10.1038/s41586-018-0579-z.
 15. Zhong M, Fu L. Culture and application of conditionally reprogrammed primary tumor cells. *Gastroenterol Rep*. 2020;8(3):224-233. doi: 10.1093/gastro/goaa023.
 16. Palechor-Ceron N, Krawczyk E, Dakic A, Simic V, Yuan H, Blancato J, Wang W, Hubbard F, Zheng YL, Dan H, Strome S, Cullen K, Davidson B, Deeken JF, Choudhury S, Ahn PH, Agarwal S, Zhou X, Schlegel R, Furth PA, Pan CX, Liu X. Conditional Reprogramming for Patient-Derived Cancer Models and Next-Generation Living Biobanks. *Cells*. 2019;8:1327. doi: 10.3390/cells8111327.
 17. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J, Downey P, Elliott P, Green J, Landray M, Liu B, Matthews P, Ong G, Pell J, Silman A, Young A, Sprosen T, Peakman T, Collins R. UK Biobank: An Open Access Resource for Identifying the Causes of a Wide Range of Complex Diseases of Middle and Old Age. *PLoS Med*. 2015;12(3):1-10. doi:10.1371/journal.pmed.1001779.
 18. Elliott P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *Int J Epidemiol*. 2008;37(2):234-244. doi: 10.1093/ije/dym276.
 19. Yang J, Diaz N, Adelsberger J, Zhou X, Stevens R, Rupert A, Metcalf JA, Baseler M, Barbon C, Imamichi T, Lempicki R, Cosentino LM. The effects of storage temperature on PBMC gene expression. *BMC Immunol*. 2016;17(1):1-15. doi: 10.1186/s12865-016-0144-1.
 20. Bosch-Comas A, Morente MM. Importance of biobanks for biomedical development in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(9):643-4. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.001.
 21. Andry C, Duffy E, Moskaluk CA, McCall S, Roehrl MHA, Remick D. Biobanking-Budgets and the Role of Pathology Biobanks in Precision Medicine. *Acad Pathol*. 2017;4:1-8. doi: 10.1177/2374289517702924.
 22. Brena Sesma I. Biobancos, un asunto pendiente de legislar. *Bol Mex Derecho Comp*. 2010;(129):1055-79.

23. Kinkorová J. Biobanks in the era of personalized medicine: Objectives, challenges, and innovation. *EPMA J.* 2016;7(1):1-12. doi: 10.1186/s13167-016-0053-7.
24. Garza-Rodríguez ML, Pérez-Maya AA, Monsivais-Ovalle DE, Velázquez-Vadillo JF, Barrera-Saldaña HA. El Biobanco Institucional como pilar de las ciencias médicas. *Salud Publica Mex.* 2016;58(4):483-489. doi: 10.21149/spm.v58i4.8032.
25. Strech D, Bein S, Brumhard M, Eisenmenger W, Glinicke C, Herbst T, Jahns R, von Kielmansegg S, Schmidt G, Taupitz J, Tröger HD. A template for broad consent in biobank research. Results and explanation of an evidence and consensus-based development process. *Eur J Med Genet.* 2016;59(6-7):295-309. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.04.002.
26. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature.* 2004;431(7011):931-945. doi: 10.1038/nature03001.
27. Serrano Diaz N, Paez Leal MC, Luna Gonzalez ML, Guio Mahecha E. Biobanco: Herramienta fundamental para la investigación biomédica actual. *Rev la Univ Ind Santander Salud.* 2016;48(1):97-117. doi: 10.18273/revsal.v48n1-2016011.
28. Roa E I, Artigas A CG. Banco de tumores en Chile, su aporte a la investigación: Resultados de un proyecto piloto. *Rev Med Chile.* 2008;136(6):733-740.
29. Universidad de Chile. Hospital Luis Calvo Mackenna inaugura moderno laboratorio [Internet]. Comunicaciones Facultad de Medicina. 2009. Disponible en: <https://www.uchile.cl/noticias/54489/hospital-luis-calvo-mackenna-inaugura-moderno-laboratorio>. Consultado el: 28 de Julio de 2021.
30. Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Proyecto MAUCO: Dos mil 500 habitantes de Molina ya están participando en estudio sobre cáncer y patologías cardiovasculares [Internet]. 2015. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/noticias/proyecto-mauco-dos-mil-500-habitantes-de-molina-ya-estan-participando-en-estudio-sobre-cancer-y-patologias-cardiovasculares-2/> Consultado el: 28 de julio de 2021.
31. Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Se inaugura Centro de Investigaciones Médicas UC Portugal [Internet]. 2013. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/noticias/se-inaugura-centro-de-investigaciones-medicas-uc-portugal-2/> Consultado el: 28 de julio de 2021.
32. Fundación Arturo López Pérez. Biobancos: Una pieza imprescindible para el avance en el estudio del cáncer. El Mercurio [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.institutoncologicofalp.cl/noticia/biobancos-una-pieza-imprescindible-para-el-avance-en-el-estudio-del-cancer/> Consultado el: 28 de julio de 2021.
33. Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo-Clínica Alemana: Historia [Internet]. Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina. 2017. Disponible en: <https://medicina.udd.cl/icim/instituto-de-ciencias-e-innovacion-en-medicina-icim/historia/> Consultado el 28 de julio de 2021.
34. Servicio de Salud Metropolitano Central. Hospital Clínico San Borja Arriarán inaugura primer banco de tumores de la Red Pública de Salud [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.smc.cl/hospital-clinico-san-borja-arriaran-inaugura-primero-banco-de-tumores-de-la-red-publica-de-salud-3/> Consultado el 28 de julio de 2021.
35. Ministerio de Salud de Chile. Ley 20.120. Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana [Internet]. Disponible en: [https://www.leychile.cl/N?i=253478&f=2006-09-22&p=URL LEY](https://www.leychile.cl/N?i=253478&f=2006-09-22&p=URL%20LEY) Consultado el: 28 de julio de 2021.
36. Vargas Catalán NA, Millán Klüsse T. Ley de Investigación Médica para Chile. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(5):331-334. doi: 10.1016/j.rchipe.2016.07.008.
37. Ministerio de Salud de Chile. Ley 20.584. Derechos y Deberes que tienen las Personas en Relación con Acciones Vinculadas a su Atención en Salud. Ministerio de Salud, Chile. 2012; Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1039348>. Consultado el: 28 de julio de 2021.
38. Ministerio de Salud de Chile. Estrategia Nacional de Cáncer. Chile 2016 [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/10/Estrategia-Nacional-de-Cancer-version-consulta-publica.pdf> Consultado el: 28 de julio de 2021.
39. Mirghani H, Ugolin N, Ory C, Lefèvre M, Baulande S, Hofman P, St Guily JL, Chevillard S, Lacave R. A predictive transcriptomic signature of oropharyngeal cancer according to HPV16 status exclusively. *Oral Oncol.* 2014;50(11):1025-1034. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.07.019.
40. Mirghani H, Ugolin N, Ory C, Goislard M, Lefèvre M, Baulande S, Hofman P, Guily JL, Chevillard S, Lacave R. Comparative analysis of micro-RNAs in human papillomavirus-positive versus-negative oropharyngeal cancers. *Head Neck.* 2014;36(10):1391. doi: 10.1002/hed.24487.
41. Trapasso S, Garozzo A, Belfiore A, Allegra E. Evaluation of the CD44 isoform v-6 (sCD44var, v6) in the saliva of patients with laryngeal carcinoma and its prognostic role. *Cancer Biomarkers.* 2016;16(2):275-80. doi: 10.3233/CBM-150565.
42. Yuan H, Myers S, Wang J, Zhou D, Jennifer A, Kallakury B, et al. Use of Reprogrammed Cells to Identify Therapy for Respiratory Papillomatosis. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1220-1227. doi: 10.1056/NEJMoa1203055.
43. Lu YC, Chang JT, Huang YC, Huang CC, Chen

- WH, Lee LY, Huang BS, Chen YJ, Li HF, Cheng AJ. Combined determination of circulating miR-196a and miR-196b levels produces high sensitivity and specificity for early detection of oral cancer. *Clin Biochem.* 2015;48(3):115-121. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.11.020.
44. Lopez-Escamez JA, Bibas T, Cima RF, Van de Heyning P, Knipper M, Mazurek B, Szczepek AJ, Cederroth CR. Genetics of tinnitus: An emerging area for molecular diagnosis and drug development. *Front Neurosci.* 2016;10:1-13. doi: 10.3389/fnins.2016.00377.
45. Cederroth CR, Kähler AK, Sullivan PF, Lopez-Escamez JA. Genetics of tinnitus: Time to biobank phantom sounds. *Front Genet.* 2017;8:1-3. doi: 10.3389/fgene.2017.00110.
46. Hoffmann TJ, Keats BJ, Yoshikawa N, Schaefer C, Risch N, Lustig LR. A Large Genome-Wide Association Study of Age-Related Hearing Impairment Using Electronic Health Records. *PLoS Genet.* 2016;12(10):1-20. doi: 10.1371/journal.pgen.1006371.
47. Wells HRR, Freidin MB, Zainul Abidin FN, Payton A, Dawes P, Munro KJ, Morton CC, Moore DR, Dawson SJ, Williams FMK. GWAS Identifies 44 Independent Associated Genomic Loci for Self-Reported Adult Hearing Difficulty in UK Biobank. *Am J Hum Genet.* 2019;105(4):788-802. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.09.008.
48. Dunbar LA, Patni P, Aguilar C, Mburu P, Corns L, Wells HR, Delmaghani S, Parker A, Johnson S, Williams D, Esapa CT, Simon MM, Chessum L, Newton S, Dorning J, Jeyarajan P, Morse S, Lelli A, Codner GF, Peineau T, Gopal SR, Alagramam KN, Hertzano R, Dulon D, Wells S, Williams FM, Petit C, Dawson SJ, Brown SD, Marcotti W, El-Amraoui A, Bowl MR. Clarin-2 is essential for hearing by maintaining stereocilia integrity and function. *EMBO Mol Med.* 2019;11(9):1-23. doi: 10.15252/emmm.201910288.
49. Corporación de Fomento de la Producción (CORFO). Propuesta Estrategia de Biotecnología al 2030: Iniciativa de Fomento Integrada Estratégica en Biotecnología [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.corfo.cl/sites/Satellite?c=NoticiaNacional&cid=1476721462295&d=Touch&pagename=CorfoPortalPublico%2FCorfoDetalleNoticiaNacionalWeb>. Consultado el: 28 de julio de 2021.