

Programa de Referencia y Biobanco Genómico de la Población Argentina (PoblAr)

Documento Rector del Biobanco¹

Septiembre 2023

Misión

El Biobanco tiene por misión constituirse como repositorio de referencia nacional de genomas y datos asociados de la Argentina, incluyendo hábitos alimentarios y de estilo de vida, y características fenotípicas y sociales de interés biomédico. El biobanco cuenta además con mecanismos que garantizan principios éticos como el de respeto por las personas; la transparencia; la participación e inclusión; y la responsabilidad.

Objetivo

El Biobanco tiene por objetivo poner a disposición de investigadores/as que requieran para sus proyectos de investigación información sobre las variantes genéticas de la población, su epidemiología y distribución, así como de sus hábitos de vida y otros parámetros, con la finalidad de aportar conocimiento específico para el desarrollo de políticas públicas, indicadores de salud y para tomar decisiones en materia de prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

Objetivos específicos del Biobanco PoblAr

- El Biobanco PoblAr oficiará como un centro de colecta/generación, guarda, explotación e intercambio de bioespecímenes y datos asociados (i.e. demográficos, epidemiológicos, morfométricos y genómicos) de carácter federal, con siete (7) Nodos de colecta distribuidos en distintos puntos del país.
- En su primera etapa PoblAr obtendrá, a través del genotipado de personas participantes representativas de las distintas regiones del país y la secuenciación de genoma completo de individuos seleccionados/as posteriormente según su ancestría genética, una referencia genómica de la población argentina “sana” (conformando un mapa genómico poblacional).
- A futuro, el Biobanco PoblAr establecerá una cohorte de población “sana” de seguimiento longitudinal con datos genómicos asociados (20.000 individuos o más) que puede ser utilizada para la evaluación de factores de riesgo conocidos de enfermedades crónicas (tanto ambientales como genéticas), programas piloto de tamizaje que requieran estratificación por acervo genómico, evaluaciones de respuesta a enfermedades infecciosas estratificadas por marcadores genómicos y

¹ Documento aprobado por el Consejo Asesor del Programa de Referencia y Biobanco Genómico de la Población Argentina (PoblAr).

otros objetivos epidemiológicos e intervencionales en los que sea relevante la información genómica.

- PoblAr generará Procedimientos Operativos Estándar (POE 's) y marcos regulatorios para nuevos estudios genómicos a llevar adelante con los datos obtenidos.
- Desde su *expertise*, PoblAr colaborará con recursos de infraestructura y RRHH en la generación de nuevas capacidades en genómica poblacional y médica.

Estructura

El PROGRAMA DE REFERENCIA Y BIOBANCO GENÓMICO DE LA POBLACIÓN ARGENTINA (PoblAr), depende de la Secretaría de Planeamiento y Políticas en Ciencia, Tecnología e Innovación del MINCYT y fue creado por la Resolución 360/2021 (*RESOL-2021-360-APN-MCT*) del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación. Su gobernanza está basada en un Consejo Directivo; Comité Científico Técnico; Comité de Asesoramiento Ciudadano; Comité de Ética Independiente; y Biobanco, propiamente dicho.

Particularidades del Biobanco PoblAr

El Programa PoblAr está basado, en parte, en el modelo de UK Biobank. UK Biobank es un biobanco impulsado por el Reino Unido, creado en 2006 para el estudio a largo plazo de las contribuciones tanto genéticas como ambientales (incluyendo nutrición, estilo de vida, medicamentos, etc.) responsables del desarrollo de diferentes dolencias. Al igual que UK Biobank, los datos colectados y generados por PoblAr serán puestos a disposición de usuarios/as con proyectos que requieran esos datos para su uso en investigación, a través de Acuerdos de Transferencia de Material (ATM) debidamente aprobados por el CD del Programa, previo asesoramiento por parte del CCT, y previa obtención del aval ético vinculante y oficializado por el CEI del Programa. En este proceso se seguirán medidas de seguridad que garanticen la anonimización de los datos y la seguridad informática de los mismos. Las disciplinas que serán potencialmente adjudicatarias de acceso al Biobanco son la genética médica, la medicina, la antropología biológica, las ciencias de datos, y disciplinas afines.

La estructura de PoblAr permite que se sumen más datos a medida que sea necesario (y posible), con nuevas colectas que puedan ser enfocadas en subpoblaciones de interés (por edad, sexo u otros factores), y con pulsos de colecta periódicos sobre la cohorte dirigidos a objetivos concretos. Aunque los objetivos iniciales del Programa se enfocan en estudios descriptivos y observacionales de cohorte, la cohorte PoblAr, propiamente dicha, permitiría realizar estudios caso-control retrospectivos, en los cuales serviría como población control.

PoblAr no propone muestreos enfocados en casos (i.e. pacientes) pero puede servir como recurso auxiliar para la colecta, almacenamiento de bioespecímenes y guarda de datos de cohortes de casos.

Funciones del Biobanco PoblAr

El Biobanco PoblAr recolecta, procesa, almacena y distribuye muestras biológicas de origen humano (i.e. bioespecímenes), y/o datos asociados, organizadas conforme a normas técnicas, con criterios de calidad previamente definidos. La guarda y distribución de los bioespecímenes y/o datos se realizará con el consentimiento de las personas participantes que acuerden ceder los mismos para su uso en investigación.

Objetivos de guarda

Se invitará a participar del estudio a personas voluntarias -en aparente buen estado de salud- en distintos Nodos del país, a las cuales se les presentará una cartilla de información y un consentimiento informado por escrito; de acuerdo a los términos de la *Resolución 2940/2020* y su *Anexo* del MINISTERIO DE SALUD. Si la persona acepta, se convertirá en participante de PoblAr.

El consentimiento permitirá la opción de elegir el recontacto para habilitar un seguimiento longitudinal.

Quienes sean participantes mediante la firma del consentimiento informado, autorizan la cesión de su muestra biológica al Biobanco para su guarda con fines de investigación. De esta manera, el Biobanco se convierte en el guardián y custodio de la muestra y datos asociados.

Condiciones de cesión para la investigación

Todas las operaciones se realizarán de acuerdo con las recomendaciones de la *Resolución 1480/2011* y *Resolución 2940/2020* (y su Anexo) del Ministerio de Salud y a la Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre las Consideraciones Éticas de las Bases de Datos de Salud y los Biobancos. Los bioespecímenes humanos y/o los datos asociados serán cedidos para su uso en proyectos de investigación, siempre y cuando, los mismos sean científica y éticamente aprobados por el Consejo Científico Técnico y el Comité de Ética en Investigación asociados al Biobanco PoblAr, respectivamente, y se cuente asimismo con una mayoría de dos tercios ($\frac{2}{3}$) de los votos de los miembros totales del Consejo Directivo.

Las cesiones serán realizadas de manera anónima o disociada, siendo necesario establecer un Acuerdo de Transferencia de Materiales/Datos (ATM y/o ATD) entre las partes (el/la responsable del proyecto de investigación que solicita acceso a materiales o datos y el/la Coordinador/a Ejecutivo/a del Programa PoblAr) en el cual el/la investigador/a responsable del proyecto que desea acceder a los materiales/datos se compromete a cumplimentar las condiciones establecidas en el consentimiento informado, no dar a los bioespecímenes un uso diferente de aquel para el que los ha solicitado, y no ceder los bioespecímenes a terceros.

Las condiciones del ATM o ATD firmado pueden variar de acuerdo con los usos esperados, el tipo de solicitante (i.e. colaboradores/as de la academia o de la industria, nacionales o internacionales, etc.) y los acuerdos específicos de compartición de beneficios que puedan establecerse entre el Biobanco PoblAr y los/as responsables del proyecto. En todos los casos, los Acuerdos se ajustarán a la

declaración de la Asociación Médica Mundial mencionada arriba. Debajo se proporciona un modelo de ATM/ATD con condiciones de mínima a implementar por el Biobanco PoblAr.

Operaciones e infraestructura

Material a coleccionar:

La colecta será prospectiva, de una alícuota de 5 ml de sangre entera que se procesará para la obtención de ADN. Tanto la sangre remanente como el ADN serán potenciales objetos de guarda, con identificadores asignados al azar.

Espacios de guarda:

Se almacenarán los bioespecímenes (i.e. la sangre entera y/o el ADN) en alícuotas, en freezers de -80° C. El espacio en donde estarán los freezers estará refrigerado con suficiente potencia de enfriamiento (frigorías) como para disipar el calor que emiten los mismos y se encontrará a cargo del personal del biobanco autorizado y con permisos de acceso biométricos o de tarjeta electrónica identificatoria.

Los freezers contarán con racks, y cajas con identificación de número de rack, fila y columna, de modo tal que cada bioespecímen tenga una posición unívoca que pueda ser registrada en la base de datos respectiva. La temperatura del freezer se controlará con monitoreo constante de temperatura mediante sondas, idealmente 2 (una cerca de la puerta y una sobre la pared trasera). Se seleccionará el/la o los/las responsable/s de atender las alarmas del sistema de monitoreo. Al menos dos (2) personas se alternarán en esta responsabilidad, los/as cuales deben poder desplazarse rápidamente hacia el Biobanco ante una urgencia. Se establecerá un sistema de turnos para esta responsabilidad.

Los freezers, además, estarán conectados a una red de eléctrica segura que, en caso de corte del suministro eléctrico, active automáticamente el encendido de un generador. Se planea tener freezer(s) de reserva vacío(s) con la misma configuración que el freezer de guarda para poder hacer el pasaje rápido del material de un freezer a otro, en caso de rotura de un compresor o cualquier otra pieza fundamental del freezer principal.

Sistema de trazabilidad y manejo de la información:

Como base del manejo del biobanco se cuenta con un software desarrollado *ad hoc* (módulo PoblAr) para registrar cada bioespecímen en una locación unívoca y que lo codifique con un código unívoco que incluirá codificación para el/la participante, para el tipo de material y para el número de alícuota. Este código será utilizado para etiquetar los tubos criogénicos de guarda. El software permite la vinculación de cada bioespecímen a los datos de calidad del mismo y a los registros de carga y descarga de material. La lectura del código de cada bioespecímen, así como de la caja de almacenamiento, se realiza mediante lectores de código de barras para minimizar el tiempo y los errores de chequeo de locación.

El módulo PoblAr ha sido diseñado siguiendo los estándares más exigentes de seguridad informática vigentes en la actualidad. Utiliza bibliotecas criptográficas de código abierto que han sido auditadas por terceros, cuenta con una base instalada de usuarios significativa y un historial previo de fallas

reducidas. El módulo brinda además un sistema de autenticación de doble factor e incluye un régimen de control de acceso en base a roles (RBAC) que asigna permisos parametrizables de operación. Para alcanzar una robusta trazabilidad, el módulo genera un registro permanente de auditoría (log) no alterable de cada operación definida como sensible. Finalmente, se implementa tecnología de registro distribuido (DLT) para suministrar una completa integridad a los datos incorporados al Biobanco. Para ello se recurre al servicio de “sello de tiempo” suministrado por Blockchain Federal Argentina (BFA). En relación con el sistema de gestión de la seguridad de la información (SGSI), el Programa PoblAr adopta como guía la norma internacional IRAM-ISO/IEC 27001.

En ningún momento el registro del material en el software del Biobanco incluirá datos identificatorios acompañando a la locación del bioespecímen; sin embargo, debe existir una manera de re-vinculación con la identidad. En efecto, como los bioespecímenes deben quedar asociados a los datos colectados al inicio o a los de pulsos de colecta longitudinal (i.e. en el tiempo), los datos en el sistema de software del Biobanco estarán pseudoanonimizados protegidos, es decir, sus identificadores directos (nombre, apellido, DNI, etc.) eliminados y los identificadores indirectos protegidos mediante accesos seguros (i.e. clave de re-identificación protegida, únicamente accesible al/la Director/a del Biobanco o, a quien él/ella delegue como *honest broker*).

De originarse discrepancias entre la ubicación de una muestra y su registro, se deberá establecer por nota dirigida al/la Director/a del Biobanco donde quede debidamente registrado el desvío y el accionar para su justificación, junto con el resultado obtenido. En caso de darse de baja a la muestra, el código asignado deberá quedar inutilizado.

Parámetros de calidad:

Se evaluará la calidad del Biobanco a través de distintos parámetros, detallados a continuación.

1. Parámetros de calidad de inventario: se deberá chequear la ubicación de quince (15) tubos criogénicos al azar cada tres (3) meses. Para ello, se seleccionarán en el software del Biobanco los identificadores de los bioespecímenes y se reconocerá la posición de guarda. Se irá a dicha posición y se verificará el correcto guardado del bioespecímen. Ante una discrepancia, se buscará el origen de la misma haciendo todo lo posible por solucionar el problema. En caso de no poder solucionarse, se dará de baja el bioespecímen perdido de la colección y se registrará en el software como una no conformidad.
2. Parámetros de calidad asociados al material de Biobanco:
 - a. ADN - absorbancia espectrofotométrica a 260 y 280 nm, relación A260/A280 para evaluación de pureza.
 - b. Sangre o buffy coat - no se define estándar de calidad.

Gobernanza del Biobanco PoblAr

El Biobanco PoblAr contará con un/a Director/a designado/a por el Consejo Directivo del Programa, y nombrado mediante Resolución del MINCYT, que tendrá las siguientes responsabilidades:

1. Ser el/la guardián/a de los bioespecímenes almacenados y sus datos asociados, velando por los derechos de quienes hayan participado del estudio, respetando las regulaciones y normativas vigentes, entre ellas, la Resolución 2940/2020 del MINISTERIO DE SALUD y su Anexo; la Ley N° 25.326 de Protección de los Datos Personales; la Ley N° 27.275 de Derecho de Acceso a la Información Pública; la Resolución 255/2022 de la AGENCIA DE ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA, y otros.
2. Evaluar los proyectos de investigación que solicitan bioespecímenes del Biobanco PoblAr para presentarlos al Consejo Científico Técnico para su evaluación científica y hacer recomendaciones.
3. Solicitar la evaluación de los aspectos éticos de dichos proyectos al Comité de Ética e Investigación asociado.
4. Acudir a las reuniones del Consejo Directivo provisto de la información y balances que él mismo solicite.
5. Participar de las reuniones del Consejo Científico Técnico.
6. Supervisar el armado y vigencia de los Procedimientos Operativos Estandarizados (POEs), que determinarán las operaciones del Biobanco PoblAr, así como los demás documentos propios del mismo, establecidos en el ANEXO IV de la presente Resolución.
7. Rubricar acuerdos para el almacenamiento y procesamiento de bioespecímenes y datos en aquellos casos en que la contraparte cuente con sistema de gestión de calidad certificado.
8. Supervisar el entrenamiento del nuevo personal asociado a las operaciones del biobanco.
9. Gestionar la comunicación con los/as participantes y promocionar el involucramiento de la comunidad en el avance de las investigaciones.
10. Confeccionar el presupuesto anual.
11. Elaborar, junto al personal del Biobanco PoblAr, un informe anual de actividades que incluya una memoria descriptiva del contenido del biobanco, los objetivos y resultados divulgables de las investigaciones en las que el biobanco participa y las acciones de visibilización de las tareas del biobanco hacia la comunidad.

El/la Director/a del Biobanco PoblAr será secundado/a por personal a designar, a cargo de las operaciones técnicas necesarias para el funcionamiento diario del biobanco, incluyendo su mantenimiento. Entre otras funciones, dicho personal deberá responsabilizarse de las siguientes acciones:

1. Mantener un registro de las actividades del Biobanco PoblAr, tanto de los bioespecímenes que ingresan y egresan como de los consentimientos informados firmados, las acciones de Control de Calidad/Aseguramiento de Calidad (QC/QA por sus siglas en inglés) y otras.
2. Garantizar la calidad, seguridad y trazabilidad de los datos y bioespecímenes almacenados a través de acciones específicas, como el control de localización de bioespecímenes. Dichas acciones formarán parte del Plan de Aseguramiento de Calidad.
3. Atender las consultas o reclamos que pudieran dirigirse al Biobanco PoblAr (por ej. rectificación de datos personales, revocaciones de consentimiento, consultas de investigadores/as, entre otros).

Las decisiones sobre la guarda y el destino de bioespecímenes, y otros aspectos del funcionamiento del Biobanco PoblAr, serán consensuadas con el Comité Científico Técnico, para lo cual se realizarán reuniones ordinarias de frecuencia mensual y extraordinarias de acuerdo a los requerimientos que se presenten.

Difusión de las acciones del Biobanco PoblAr

El Biobanco PoblAr generará reportes anuales de sus actividades que incluirán menciones, en lenguaje de divulgación, de los proyectos en los que participó y la lista de publicaciones. Los mismos serán informados también en el sitio web de PoblAr. Toda información que aparezca de manera pública se realizará en forma de datos agregados, no individuales, cumplimentando la Ley N° 25.326 de Protección de Datos Personales, y la Ley N° 27.275 de Acceso a la Información Pública.

También se encargará de manejar los canales de comunicación directa -tales como *newsletters* o correos electrónicos- con las personas participantes que hayan marcado la opción del recontacto en el Consentimiento Informado, las cuales podrán ser informadas de los proyectos en donde sus especímenes fueron parte.

Modelo de Acuerdo de Transferencia de Materiales (ATM) o de Datos (ATD)

Este Acuerdo de Transferencia de Materiales y/o Datos (ATM/ATD) se establece entre el/la Investigador/a Responsable (incluyendo el/la Investigador/a propiamente dicho y la institución a la que pertenece) y PoblAr a través de su Representante abajo firmante, para regir las condiciones en que se le dará acceso al Material y/o Dato.

Mediante la firma de este ATM/ATD, el/la Investigador/a Responsable se compromete a cumplir los términos estipulados en este acuerdo para el uso del Material y/o Dato cedido, incluyendo la protección de la dignidad, autonomía y privacidad de los/las participantes y evitando la discriminación; y PoblAr permite el uso, por parte del Investigador/a Responsable, del Material y/o Dato cedido también según lo estipulado en este acuerdo.

Definiciones

Investigador/a Responsable:

Material: (ej. 30 muestras de ADN según el Anexo que forma parte de este acuerdo) debidamente anonimizado.

Dato: (ej. colección de metadatos asociados a las 30 muestras de ADN determinadas como Material), debidamente anonimizado.

Términos

1. El Material y/o Dato se transfieren para la realización del Proyecto de Investigación, cuyos objetivos son y está dirigido por el/la Investigador/a Responsable y evaluado y aprobado por el Biobanco PoblAr.
2. El Material y/o Dato deberá ser utilizado según los términos de aprobación del Proyecto de Investigación y respetando los términos del Comité de Ética en Investigación del Biobanco PoblAr, incluyendo la definición del período de almacenamiento de la información o del material, así como las regulaciones sobre la eliminación y destrucción de la información y del material.
3. En todo momento el/la Investigador/a Responsable deberá mantener la privacidad, seguridad, trazabilidad y confidencialidad del Material y/o Dato recibido y se compromete a no hacer ningún intento de re-identificar a la persona donante del Material y/o Dato. En caso de requerirse re-contacto, los objetivos del mismo y el mecanismo a implementar deberán constar en el Proyecto previa su evaluación por parte del CCT y el CEI de PoblAr. Asimismo, el Proyecto deberá incluir un mecanismo para recibir y realizar preguntas y quejas.
4. El Material cedido deberá ser manejado bajo condiciones de bioseguridad en todo momento. El Dato deberá ser protegido adecuadamente para que no pueda ser utilizado para otros fines que no sean los estipulados por el Proyecto de Investigación aprobado. El/la Investigador/a Responsable se compromete a que el Material y/o Dato será documentado y rastreable, de acuerdo con el consentimiento de las personas involucradas. Asimismo, se compromete a informar por escrito a PoblAr en caso de cambio de Investigador/a Responsable o cierre del proyecto, caso en que PoblAr decidirá el destino del Material y/o Dato.
5. Se prohíbe la cesión del Material y/o Dato a terceras personas o su depósito en bases de datos externas sin previo acuerdo o autorización con PoblAr. El Material y/o Dato no es comercializable en los términos de este ATM/ATD.
6. PoblAr puede solicitar en cualquier momento la devolución o destrucción del Material y/o Dato cedido si se produce una violación comprobable de cualquier parte de este acuerdo.
7. El/la Investigador/a Responsable se compromete a mencionar en los agradecimientos al Biobanco PoblAr en cualquier publicación científica u otra forma de divulgación que surja del uso del Material y/o Dato.

8. Luego de un plazo razonable, el/la Investigador/a Responsable se compromete a informar a PoblAr sobre el uso dado al Material y/o Dato, incluyendo la publicación de trabajos escritos o de presentaciones a congresos, a los fines de que PoblAr pueda a su vez reportar a la comunidad de participantes sobre el mismo.
9. (Opcional) Los datos generados por el/la Investigador/a Responsable a partir del Material y/o Dato cedido por PoblAr, a saber: _____, serán depositados en forma anonimizada (vinculados por el identificador de sujeto PoblAr) en la base de datos de PoblAr una vez pasado un período de un (1) año de obtenidos o una vez que los resultados sean publicados, según se acuerde en este documento.
10. Se deja estipulado que el Material y/o Dato cedido no es pasible de protección por patentes u otras formas de propiedad intelectual. En caso de que como resultado de las investigaciones con el Material y/o Dato, el/la Investigador/a Responsable generara un producto pasible de ser considerado Propiedad Intelectual, el mismo deberá ser informado a PoblAr.
11. El Material y/o Dato deberá ser utilizado de acuerdo a las normas y leyes vigentes en la República Argentina.
12. Este acuerdo durará por todo el tiempo en que el Material y/o Dato esté disponible para su uso por parte del/de la Investigador/a Responsable.

.....
Firma del/de la Investigador/a Responsable

.....
Firma del/de la Representante de PoblAr

.....
Nombre del/de la Investigador/a Responsable

.....
Nombre y Cargo del/de la Representante de PoblAr

.....
Fecha

.....
Fecha