

5

## Consideraciones éticas de la investigación básica de las enfermedades raras en España

*Rafael Garesse*

## CONTENIDO

Resumen .....	75
1. Introducción: el contexto actual de la investigación biomédica en España .....	76
2. Aspectos éticos de la investigación básica y la investigación biomédica en el entorno académico .....	77
3. Investigación en enfermedades raras en centros de carácter básico.....	79
4. Aspectos éticos de la investigación biomédica en el entorno académico.....	81
4.1. Cómo, cuándo y dónde publicar .....	81
4.2. La necesidad de compartir los datos genético-moleculares de las enfermedades raras .....	83
4.3. Protección de datos y relación con los pacientes.....	83
4.4. Formación en la investigación en enfermedades raras.....	84
5. Conclusión.....	85

## RESUMEN

La investigación básica es esencial para identificar las causas genéticas y los mecanismos moleculares de las enfermedades raras y permitir el posterior desarrollo de métodos de diagnóstico y terapias adecuadas. Actualmente se están desarrollando con este fin numerosos proyectos liderados por investigadores que desarrollan su trabajo en instituciones académicas españolas y centros de investigación fuera del Sistema Nacional de Salud. Ello ha sido posible debido a la profunda transformación que la investigación biomédica ha sufrido en nuestro país durante los últimos veinte años con el desarrollo de las Acciones Estratégicas de Salud de los Planes Nacionales de Investigación. Como consecuencia, un importante número de grupos de investigación básicos se ha implicado en el estudio de enfermedades humanas, y particularmente de enfermedades raras. Además

de las normas éticas inherentes al desarrollo de cualquier tipo de investigación biomédica, la investigación en enfermedades raras tiene que incorporar unos requerimientos éticos específicos debido a sus peculiares características, como son la escasez de fondos dedicados al desarrollo de proyectos, el reducido número de investigadores centrados en el estudio de una enfermedad concreta o la baja disponibilidad de muestras biológicas. Estas recomendaciones a modo de código ético, que incluyen la publicación adecuada de los resultados obtenidos, el desarrollo de una investigación colaborativa, el adecuado contacto con los pacientes o la formación del personal investigador de un modo profesional, es necesario desarrollarlas en el contexto académico, donde frecuentemente priman la competencia y el desarrollo de una carrera en la que se valoran únicamente los méritos individuales.

## 1. INTRODUCCIÓN: EL CONTEXTO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA PÚBLICA EN ESPAÑA

El primer Plan Nacional de Investigación en España se aprobó para el periodo 1988-1991, lo que indica que la investigación en nuestro país tiene una estructura y un diseño estratégico desde hace algo menos de treinta años<sup>1</sup>. Actualmente está en desarrollo el séptimo Plan Nacional de I+D+I, el Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016<sup>2</sup>, que coincide con la puesta en marcha del programa Horizonte 2020 de la Unión Europea (UE), su octavo programa marco<sup>3</sup>. Ambos tienen un diseño similar, con una priorización de la investigación de excelencia y con un componente asociado de transferencia de resultados a la sociedad. Ello en términos de investigación biomédica significa una priorización de la investigación traslacional, que implica una rápida transferencia de los resultados de la investigación básica a la práctica clínica.

Los últimos planes nacionales de I+D+I incluyen acciones estratégicas donde la acción estratégica en salud, gestionada por el Instituto de Salud Carlos III, ocupa un lugar destacado cuyo objetivo es fomentar la salud y el bienestar de la ciudadanía. Ello ha permitido desarrollar líneas instrumentales en recursos humanos, infraestructuras y proyectos de investigación que están favoreciendo el aumento de la competitividad de la investigación e innovación en el Sistema Nacional de Salud (SNS), y particularmente la incorporación de grupos de investigación de perfil más básico que trabajan en Universidades, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y otros organismos

públicos de investigación, a la investigación que se realiza en el entorno del SNS y sus hospitales.

Estas actuaciones han supuesto un importante cambio en la forma de afrontar la investigación en biomedicina<sup>4</sup>, con el desarrollo de instrumentos adecuados entre los que es relevante destacar tres, las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa Sanitaria (RETICS), los Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER) y los Institutos de Investigación Sanitaria (IIS). Las redes temáticas son redes de grupos de investigación pertenecientes a diferentes instituciones, con líneas de investigación comunes en ámbitos considerados estratégicos y que tienen como objetivo promover actuaciones que potencien su complementariedad, compartiendo objetivos y recursos. Los CIBER son centros de investigación traslacional, de carácter multidisciplinar (y transdisciplinar) formados por grupos pertenecientes a diferentes instituciones, cuyo objetivo es integrar investigación básica, clínica y epidemiológica para el desarrollo de programas de investigación en ciertas patologías de gran interés socio-sanitario. Los IIS son el resultado de la asociación a los hospitales de universidades y otros centros públicos y privados de investigación, con el fin de potenciar el hospital como centro de investigación de excelencia. El núcleo básico de estas entidades es un hospital universitario, al que se incorporan grupos de investigación de perfil básico, usualmente de la misma universidad, pero abierto a grupos de otras instituciones consorciadas que potencien su proyecto científico. La misión principal de los IIS es realizar investigación de la máxima calidad, trasladando los resultados de la investigación

básica, clínica, epidemiológica, de servicios sanitarios y de salud pública al SNS, al Sistema Español de Ciencia y Tecnología, al paciente y a la sociedad en general. El objetivo de los IIS es que todo el conocimiento generado a partir de investigación biomédica de excelencia se traduzca, finalmente, en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades y en la mejora de la salud y calidad de vida de la población.

El desarrollo de todas estas actuaciones de la acción estratégica en salud ha transformado completamente el escenario de la investigación biomédica española durante los últimos años. Un elevado número de grupos de investigación de perfil básico, que desarrollaban sus proyectos de investigación en biomedicina en universidades y centros de investigación, han ido incorporándose a los IIS, CIBER y RETIC, de modo que han aumentado su relación con grupos clínicos. Ello está permitiendo el desarrollo de proyectos colaborativos donde se integran aspectos básicos, clínicos y epidemiológicos, dando pleno sentido a la investigación traslacional. El resultado es una profunda transformación de la investigación en los hospitales, pero también en las universidades y centros donde trabajan grupos de biomedicina, que han tenido la oportunidad de acercarse a la realidad de las enfermedades y los enfermos que las padecen.

## 2. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN EL ENTORNO ACADÉMICO

El sistema de ciencia, tecnología e innovación ha experimentado cambios importantes a lo largo del último siglo. Las sociedades avanzadas consideran a la I+D+I el motor

del bienestar de los ciudadanos y apuestan por una sociedad basada en el conocimiento.

Esto ha permitido impulsar la actividad científica, desarrollada por un gran número de personas que trabajan en instituciones públicas y privadas, que obtienen usualmente financiación de fondos públicos obtenidos por concurrencia competitiva. Por ello, la práctica científica plantea actualmente importantes responsabilidades, tanto para el personal científico como para los organismos e instituciones que planifican y gestionan la investigación o que asignan los recursos. Es imprescindible que el avance científico se desarrolle con honestidad, transparencia y responsabilidad (Tabla 1). Finalmente, los investigadores deberán respetar rigurosamente los conflictos de intereses, cada vez más frecuentes, especialmente en una comunidad científica pequeña como es la española, y actuar con integridad, evitando la falsificación, la elaboración ficticia y el plagio<sup>5</sup>.

Las diferentes instituciones, conscientes de la importancia de velar por el rigor y honestidad de la investigación que realizan, tienen Códigos de Buenas Prácticas Científicas<sup>6</sup> que deben ser respetados. Se trata de un conjunto de reglas y recomendaciones destinados al personal científico, incluido el personal en formación, cuyo objetivo es prevenir problemas de falta de integridad. Es general, la existencia de comisiones de investigación cuya función es la planificación estratégica y la toma de decisiones en la distribución de recursos. También existen Comités de Ética de la Investigación, centrados en la supervisión de los proyectos de investigación que se desarrollan en su institución con objeto de que cumplan la legis-

TABLA 1. Código de buenas prácticas científicas<sup>7</sup>.

Aspectos a considerar	Actuaciones
Proyectos de investigación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Planificación y seguimiento correcto y responsable</li> </ul>
Equipos de investigación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organización correcta</li> <li>• Prevención de riesgos laborales</li> <li>• Atención y respeto con la diversidad</li> </ul>
Personal en formación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dedicación y supervisión de la formación</li> </ul>
Infraestructuras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilización correcta y responsable</li> </ul>
Experimentación <i>in vitro</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respeto al medioambiente</li> <li>• Eliminación de residuos biológicos</li> </ul>
Experimentación animal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplicación rigurosa de la legislación vigente</li> </ul>
Protocolos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elaboración y registro</li> </ul>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respeto a la autoría y propiedad intelectual</li> <li>• Honestidad en su difusión</li> </ul>

lación vigente en la utilización de muestras humanas, elaboración de consentimientos informados, utilización de medidas correctas cuando se utilizan animales de experimentación y en el respeto al medio ambiente. Es probable que una asignatura pendiente de la mayoría de las instituciones de nuestro país sea la existencia de un comité de buenas prácticas científicas, con competencias delegadas de los órganos de gobierno de las instituciones para investigar los casos en los que se sospecha falta de integridad en el desarrollo de la actividad científica y proponer las actuaciones pertinentes. En este sentido se pronuncia el Comité de Bioética de España en sus recomendaciones con relación al impulso e implantación de buenas prácticas científicas en España<sup>7</sup>.

Aunque no existe un registro de datos a nivel europeo de mala práctica científica, los casos de fraude, falsificación y plagio se

producen probablemente a un nivel no despreciable<sup>7,8</sup>, y sería importante que la UE pusiera en marcha mecanismos adecuados de control. En Estados Unidos el congreso creó, en 1989, la Oficina de Integridad Científica para actuar en los casos de mala práctica científica<sup>8</sup>. Recientemente, la mayoría de las revistas científicas han adoptado una política activa de retirada de artículos publicados, sin permiso de sus autores, cuando se demuestra que los datos son falsos o no reproducibles<sup>9</sup>.

El objetivo de la investigación biomédica es incrementar el conocimiento del funcionamiento del ser humano y aplicarlo a mejorar la calidad de vida de los ciudadanos y el bienestar social. El ámbito de la investigación biomédica es, por tanto, muy amplio, ya que cubre aspectos básicos (mecanismos moleculares, bioquímicos y celulares), clínicos (diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades), epidemiológicos (frecuen-

cia, factores de riesgo e impacto en la salud pública de las enfermedades) y biotecnológicos (desarrollo de tecnologías orientadas al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades).

La investigación biomédica requiere, por tanto, integrar áreas de conocimiento (y culturas de funcionamiento) muy diferentes, e implica a un número elevado de profesionales con perfiles y formación muy variados. Constituye, sin duda, una de las fronteras más importantes del conocimiento en el siglo XXI, después del espectacular avance realizado en la última mitad del siglo XX de la mano de la revolución genómica y el desarrollo de técnicas de diagnóstico y quirúrgicas cada vez más sofisticadas.

Dado que el foco de la biomedicina es el ser humano, los aspectos éticos de la investigación biomédica son especialmente relevantes<sup>10,11</sup>. En 1970, Van Renssealer Potter, un bioquímico estadounidense, escribió un artículo titulado *Bioética, la Ciencia de la supervivencia*, en el que afirmaba que “la humanidad necesita urgentemente una nueva sabiduría que le proporcione el conocimiento de cómo usar el conocimiento para la supervivencia del ser humano y la mejora de su calidad de vida<sup>12</sup>. Para Potter, la Bioética es la ética del conocimiento biológico con el objetivo de mejorar el bienestar de la humanidad. En España, la definición del término Bioética apareció en el diccionario de la lengua española de la Real Academia Española por primera vez en 1992<sup>13</sup>: “disciplina científica que estudia los aspectos éticos de la medicina y la biología en general, así como las relaciones del hombre con los restantes seres vivos”. En su vigésimo tercera edición<sup>14</sup> se define, sin embargo, como “el

estudio de los problemas éticos derivados de la investigación biológica y sus aplicaciones, como la ingeniería genética o la clonación”. El término bioética ha ido cambiando por tanto su sentido, y es claro que abarca las cuestiones morales teóricas y prácticas surgidas de la ciencia de la vida y de las relaciones de la humanidad con el medio ambiente.

### 3. INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS EN CENTROS DE CARÁCTER BÁSICO

Las enfermedades raras (ER), minoritarias, huérfanas o poco frecuentes son enfermedades con una prevalencia baja, definidas en la UE como aquellas que afectan a menos de 5 de cada 10.000 personas y con determinadas características clínicas, esto es, que sea una enfermedad o trastorno crónico y grave o incapacitante o que ponga en riesgo la vida del paciente. El número total de enfermedades raras no es conocido, pero se estima que existen entre 5.000 y 8.000, la mayoría de base genética, de modo que en su conjunto afectan a un número de personas cercano al 8% de la población mundial, más de 30 millones en la UE. Sus especiales características las hacen diferentes al resto de las enfermedades, particularmente el reducido número de pacientes afectados por cada una de ellas y, en consecuencia, la experiencia limitada en el estudio y tratamiento de las mismas. Las ER, tal y como son definidas en la UE, se caracterizan por la complejidad de su etiología y su diagnóstico, suelen ser crónicas y discapacitantes y poseen una elevada morbilidad y mortalidad.

La mayoría de las ER están causadas por fallo de una ruta metabólica o de señalización celular debido a la afectación de un

**TABLA 2. Estrategias experimentales de la investigación básica en enfermedades raras.**

Aproximación metodológica	Técnicas utilizadas
Utilización de sistemas modelo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genética funcional en ratón, pez cebra, <i>Drosophila</i>, <i>Caenorhabditis</i>, levadura, etc.</li> </ul>
Cultivos celulares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios funcionales</li> </ul>
Estudios bioquímicos, de biología molecular y celular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amplia variedad de técnicas</li> </ul>
Aproximaciones -ómicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genómica, Transcriptómica, Proteómica, Metabolómica, Interactómica</li> </ul>
Bioinformática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modelización estructural, Análisis de los datos -ómicos</li> </ul>
Biología de sistemas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de sistemas complejos</li> </ul>

único gen. Por ello, en general, los investigadores básicos se han interesado por las ER de un modo indirecto, debido a que su investigación estaba centrada en profundizar en el conocimiento de un determinado proceso biológico, en el que interviene una proteína codificada por un gen cuyo defecto produce una ER. Bajo el punto de vista de la investigación básica, las estrategias experimentales disponibles para el estudio de las ER son similares a las utilizadas para el estudio de las enfermedades comunes (Tabla 2).

Los avances en bioquímica, biología celular y molecular, genómica y bioinformática han incidido profundamente en la investigación de las bases moleculares de las enfermedades humanas, incluidas las ER. Un itinerario frecuente en la investigación de la fisiopatología de las ER es el avance en la investigación básica de un determinado proceso bioquímico, que se relaciona posteriormente con la alteración en un determinado gen. Esta base permite el descubrimiento de biomarcadores o de dianas

biológicas potenciales para desarrollar fármacos y/o estrategias terapéuticas. Por otro lado, la secuenciación del genoma humano ha provocado una auténtica revolución en el diagnóstico de las ER ya que ha permitido implementar métodos de diagnóstico rápidos y relativamente accesibles, y ha abierto la posibilidad de desarrollar tratamientos en el futuro. A pesar de ello, los mecanismos patogénicos se conocen para un número muy reducido de ER. Para un grupo de ellas se ha identificado la alteración de un determinado gen (o genes), pero solo en algunos casos se conoce con precisión la función de la proteína o ARN que codifica. Únicamente en un número muy reducido de los casos se han descrito las rutas metabólicas o moléculas susceptibles de ser modificadas con aproximaciones terapéuticas. En ello influyen algunas de las barreras y dificultades a las que tiene que hacer frente la investigación en ER, muy particularmente su baja prevalencia. En algunas enfermedades extremadamente raras, el bajo número de individuos



**TABLA 3. Estado de las actividades de investigación básica de enfermedades raras en Europa<sup>15</sup>.**

Tipo de proyecto/estudio	Nº de proyectos
Búsqueda de nuevos genes	513
Búsqueda de mutaciones	595
Expresión génica	281
Correlación genotipo-fenotipo	393
Estudios funcionales <i>in vitro</i>	1048
Generación y estudio de modelos animales	509
Fisiopatología humana	748

afectados implica la falta de muestras biológicas donde desarrollar estudios encaminados a profundizar en la fisiopatogenia de la enfermedad y su etiología. El bajo número de casos también limita la posibilidad de realizar estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. Otras dificultades se deben a la falta de una financiación adecuada y al reducido número de investigadores comprometidos en la investigación de las ER.

En síntesis, la investigación en ER tiene una contribución muy elevada de investigación considerada tradicionalmente básica. En datos recientes obtenidos de Orphanet<sup>15</sup>, en Europa se desarrollan 5.707 proyectos de investigación centrados en 2.129 ER, de los cuales 4.087 (71,6%) son proyectos de investigación básica (Tabla 3). En España, aunque muchos de los proyectos de carácter básico están siendo realizados por grupos de investigación multidisciplinarios en el entorno de los IIS o el CIBERER, existen muchos grupos en universidades, el CSIC y otros organismos públicos y privados de investigación en los que una parte impor-

tante de su trabajo está centrado en el estudio de las bases bioquímicas y moleculares de las ER. Por tanto, una parte importante de la investigación en ER se desarrolla en relación con grupos clínicos, pero en entornos académicos fuera de los hospitales.

#### 4. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES RARAS EN EL ENTORNO DE LOS CENTROS DE INVESTIGACIÓN BÁSICA

Los aspectos básicos de la integridad y honestidad que deben aplicarse a cualquier tipo de investigación, y particularmente a la investigación biomédica, afectan sin duda a la investigación en ER. Sin embargo, existen algunos aspectos que, por sus especiales características, les afectan de un modo especial y merecen ser comentados de forma individual.

##### 4.1. Cómo, cuándo y dónde publicar

El objetivo de la investigación biomédica es comprender las bases moleculares de las

enfermedades humanas para poder desarrollar terapias adecuadas destinadas a curar a los pacientes que las padecen. Para lograr, por ejemplo, desarrollar un fármaco eficaz, se necesita una intensa investigación básica y la generación de numerosos datos moleculares y genéticos, usualmente en laboratorios muy competitivos. La actividad de estos laboratorios se sustenta sobre dos pilares fuertemente conectados, la obtención en concurrencia competitiva de proyectos bien financiados y la publicación de los resultados obtenidos en revistas de la máxima difusión, lo que generalmente implica publicar en revistas de alto factor de impacto. Un buen nivel de proyectos financiados y publicaciones es fundamental además para la promoción profesional en universidades y organismos públicos de investigación, donde los méritos científicos del *curriculum vitae* tienen una mayor valoración que otros méritos académicos.

El profesor Alberto Sols, insigne bioquímico y fundador del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, en su primera clase a los nuevos estudiantes de doctorado les inculcaba el rigor de la investigación, interpretando la famosa frase “publica o perece” (*publish or perish*) como publica y perece. La expresión apareció por primera vez en 1942 en el libro de Logan Wilson *The Academic Man: A study in the Sociology of a profession*<sup>16</sup>. El profesor Sols defendía lo contrario: solo hay que publicar cuando los experimentos realizados se hayan podido interpretar de manera rigurosa, cuando se hayan introducido todos los controles adecuados, cuando se haya podido reflexionar con tranquilidad sobre los datos y

además es necesario publicarlos en la revista adecuada. Recalcaba que el científico que tenía como único objetivo publicar mucho, en general publicaba resultados de poco valor para el avance del conocimiento. Es muy posible que su profesión de médico, que siempre tenía muy presente a pesar de dedicar su vida a investigar en los aspectos básicos de los enzimas, influyera de manera decisiva en su forma de pensar, pero es una enseñanza que tiene plena actualidad y que es esencial para los profesionales que desarrollan su actividad en el campo de la ER.

Un aspecto fundamental en la investigación básica en ER es tener presente que el objetivo de la misma es contribuir a encontrar las vías para curar, prevenir o atenuar la enfermedad. Este objetivo debe primar por encima de aspectos estrictamente académicos. Aspectos imprescindibles son velar por la veracidad y calidad de los datos obtenidos, publicar conjuntos de datos relevantes para la clínica, sin retenerlos de manera innecesaria para conseguir acumular la información exigida en revistas multidisciplinarias de primer nivel, y tener presente siempre las revistas de mayor difusión en el ámbito clínico, no las de mayor factor de impacto. Es a veces triste observar cómo se ha extendido la costumbre, una vez que se han reunido los datos suficientes, de enviarlos a revistas en función de su factor de impacto, sin tener en cuenta su línea editorial o su prestigio. En el caso de las ER, donde la aportación de nuevos datos es esencial, es importante mantener la máxima coherencia en la elección de las revistas.

Un aspecto adicional es la publicación de resultados que, al no ser muy novedosos, no van a poder ser publicados en revistas de alto

impacto. Es, sin embargo, muy importante que en caso de contener información relevante para la práctica clínica, sean difundidos y, por tanto, publicados, preferentemente en revistas de acceso abierto, independientemente de la relevancia curricular que tengan.

#### **4.2. La necesidad de compartir los datos genético-moleculares (y otros) de las enfermedades raras**

En el entorno académico, el reconocimiento es usualmente otorgado a título individual, fundamentalmente a través del liderazgo en proyectos científicos y la autoría senior en publicaciones. Ello ha favorecido la cultura de no compartir datos con posibles competidores, y es muy frecuente en los congresos científicos, que la mayoría de las conferencias de brillantes investigadores formados en la academia se basen únicamente en resultados publicados o en vías de publicación. Otro factor que va cobrando una importancia creciente es la protección de la propiedad intelectual con el fin de generar patentes potencialmente explotables. Estos factores condicionan tanto la rápida diseminación de la información, como el acceso a la misma de la comunidad científica en el momento en que es generada, lo que permitiría reconducir la investigación que desarrolla de manera eficiente.

El problema de la disponibilidad de los datos de manera rápida, o de las diferentes herramientas experimentales que se van generando, como sistemas celulares, modelos animales de enfermedad o potenciales dianas farmacológicas, incide de una manera muy especial en el área de las ER debido a la baja disponibilidad de muestras biológicas y al reducido número de grupos de inves-

tigación que trabajan en una determinada enfermedad. La investigación colaborativa se convierte más que en una buena práctica, en una auténtica necesidad para los investigadores. Existen en este sentido algunos ejemplos interesantes en los que el compartir los datos antes de su publicación es una buena práctica instaurada y/o un prerrequisito para obtener financiación<sup>17</sup>. La política encaminada a acelerar la investigación en ER debe contemplar, sin duda, en el futuro la accesibilidad general a los recursos tanto biológicos como metodológicos y de infraestructuras científicas<sup>18</sup>.

#### **4.3. Protección de datos y relación con los pacientes**

La declaración de Helsinki<sup>19</sup> establece el marco de conducta que debe seguirse para trabajar con muestras humanas e indica con claridad a los investigadores la necesidad fundamental de obtener el consentimiento informado del donante, que en España está regulado por la Ley de Investigación Biomédica 14/2007. Los grupos de investigación básica que trabajan con muestras humanas han incorporado a sus prácticas la correcta elaboración de formularios de consentimiento informado, habitualmente preparados junto con los grupos clínicos con los que colaboran. Por otro lado, los Comités de Ética de la Investigación de las instituciones los supervisan con absoluta profesionalidad, de tal modo que la norma general es el desarrollo de la investigación en los laboratorios básicos en condiciones adecuadas. Sin embargo, aún es necesario incidir en la importancia de trabajar con muestras humanas con la información encriptada, el seguir escrupulosamente la ley de protección de

datos, y el asimilar que el cuidado extremo debe cubrir no solo el periodo de desarrollo del proyecto, sino que se extiende cuando se termina el mismo. Las precauciones para trabajar con muestras humanas son especialmente relevantes en el área de las ER, ya que los pacientes tienen una alta tendencia a participar en los estudios y a ceder muestras con facilidad, en la convicción de que solo con su colaboración se podrá avanzar en el conocimiento de su enfermedad y, por tanto, depositan mucha esperanza en el desarrollo rápido de terapias prometedoras<sup>20</sup>.

Otro aspecto relevante es el contacto de los investigadores básicos con los pacientes. Actualmente, es muy fácil encontrar información por internet y es cada vez más frecuente que familiares de pacientes de una ER contacten con los investigadores para exponerles sus preocupaciones y pedirles ayuda. Las asociaciones de pacientes de ER son también especialmente activas y organizan con frecuencia reuniones con investigadores. La relación complementaria también existe, y en reuniones científicas, tanto nacionales como internacionales, donde se discuten los avances en una ER o un grupo de ER, es una práctica habitual organizar una sesión con los pacientes. Todo ello ha creado una relación investigador-paciente que antes no existía y que es necesario afrontar con el máximo rigor y honestidad, no levantando falsas expectativas y guardando las normas deontológicas de un modo estricto<sup>21,22</sup>. Aunque los investigadores clínicos han recibido formación específica y su actividad profesional les ha permitido adquirir una amplia experiencia en la relación con los pacientes, se trata de un área a desarrollar en el ámbito de los investigadores básicos.

#### 4.4. Formación en la investigación en enfermedades raras

La investigación en ER debe ser una prioridad de las sociedades avanzadas, y esto ha sido ampliamente reconocido en numerosos informes emitidos en los últimos años y en las estrategias desarrolladas por los diferentes países. Entre las numerosas medidas necesarias, una especialmente relevante es la formación en investigación en ER, algo que corresponde en gran medida a la academia y muy particularmente a las universidades. Leonard Cassuto sostiene, en un libro recientemente publicado<sup>23</sup>, que no podemos considerar durante más tiempo que la enseñanza es una actividad que cualquier persona con estudios avanzados puede realizar. Defiende la idea de poner en marcha centros de alta calidad que incorporen métodos de enseñanza modernos, especialmente en la formación predoctoral, excesivamente centrada en el desarrollo de la labor experimental. Es urgente desarrollar una nueva ética en las universidades en la que la prioridad de la educación superior y la formación de doctores sean más cercanas a las necesidades de la sociedad. Una formación doctoral de calidad requiere que se aprenda a aplicar y transmitir el conocimiento a la sociedad, y no quede limitado a las propias universidades. La formación en investigación en ER, con esta nueva óptica, tendría un enorme impacto y sin duda mejoraría en un periodo razonablemente corto de tiempo la forma en la que los laboratorios básicos, y en cierta medida también los clínicos, desarrollarían proyectos que deben tener un objetivo primordial: desarrollar terapias adecuadas que permitan tratar y, si es posible, curar las enfermedades raras.

## 5. CONCLUSIÓN

La transferencia de resultados desde la investigación básica a la práctica clínica de forma rápida y eficaz se ha potenciado con la creación de los CIBER y los IIS, lo que ha permitido la progresiva incorporación de grupos de perfil básico que trabajan en laboratorios de universidades y centros de investigación al estudio de la fisiopatología de numerosas enfermedades, incluidas las ER. Muchos de estos grupos están adscritos al CIBERER o a alguno de los IIS acreditados en nuestro país y su actividad se desarrolla en el entorno académico. Las características singulares de las ER requieren que los investigadores básicos actúen, no solo siguiendo las normas éticas aceptadas internacionalmente en biomedicina, sino que presten especial atención a varios aspectos: i) primar la publicación en revistas de amplia difusión en el ámbito clínico de las ER; ii) publicar con rapidez los resultados que puedan mejorar el diagnóstico y tratamiento de las ER; iii) tener una política activa de compartir datos con otros grupos, favoreciendo la investigación colaborativa; iv) incorporar investigadores clínicos a los grupos de trabajo de forma que se pueda interaccionar con los pacientes de forma profesional; v) preocuparse de la correcta formación de investigadores en el campo de las ER. El investigador básico que trabaja en ER, al igual que el investigador clínico, debe poner su esfuerzo en una sola dirección: mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a las profesoras Elena Bogonez y Margarita Alfaro y al profesor José María Carrascosa la lectura crítica del

texto y sus numerosas sugerencias que han ayudado sustancialmente a mejorarlo.

## REFERENCIAS

1. Albornoz M, Sebastián J. Trayectorias de las políticas científicas y universitarias en Argentina y España. Editorial CSIC; 2011.
2. Plan Estatal de Investigación Científica y Técnica y de Innovación 2013-2016. Disponible en: <http://www.idi.mineco.gob.es/portal/site/MICINN/> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
3. Horizon 2020. The EU framework program for research and innovation. Disponible en: <http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
4. Rozman C. Reflexiones sobre la investigación biomédica en España. *Med Clín (Barc)*. 2003; 120: 19-23.
5. Fanelli D, Costas R, Larivière V. Misconduct policies, academic culture and career stage, not gender or pressures to publish, affect scientific integrity. *Plos One*. 2015; 10: e0127556.
6. Código de buenas prácticas en investigación (UAM) 2013. Disponible en: [https://www.uam.es/ss/Satellite/es/1234886377819/contenidoFinal/Comite\\_de\\_etica\\_de\\_la\\_investigacion.htm](https://www.uam.es/ss/Satellite/es/1234886377819/contenidoFinal/Comite_de_etica_de_la_investigacion.htm) [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
7. Recomendaciones del comité de bioética de España con relación al impulso e implantación de buenas prácticas científicas en España. Disponible en: <http://www.comite-debioetica.es/> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
8. Bosch X. Safeguarding good scientific practice in Europe. *EMBO Rep*. 2010; 11: 252-7.
9. Resnik DB, Wager E, Kissling GE. Retraction policies of top scientific journals ranked by impact factor. *J Med Lib Assoc*. 2015; 103: 136-9.
10. Pérez Tamayo R, Lisker R, Tapia R. La Construcción de la Bioética. *Textos de Bioética*

- volumen 1. México DF: Fondo de Cultura Económica; 2007.
11. Álvarez del Río A, Rivero Weber P. El desafío de la Bioética. Textos de Bioética volumen 1. México DF: Fondo de Cultura Económica; 2009.
  12. Potter VR. Bioethics: bridge to the future. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1971.
  13. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. Vigésimo Primera Edición. Disponible en: <http://www.rae.es/rae.html> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
  14. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. Vigésimo Tercera Edición. Disponible en: <http://www.rae.es/rae.html> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
  15. Rodwell C, Aymé S. 2014 report on the state of the art of rare disease activities in Europe. July, 2014. Data extracted from Orphanet concerning EU countries and surrounding countries participating in the Orphanet consortium, February 2014 - EUCERD Joint Action. Disponible en: <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivities.pdf> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
  16. Garfield E. What is the primordial reference for the phrase 'publish or perish'? *The Scientist*. 1996; 10: 11.
  17. Duchange N, Darquy S, d'Audiffret D, Callies I, Lapointe AS, Loeve B, et al. Ethical management in the constitution of a European database for leukodystrophies rare diseases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014; 18: 597-603.
  18. Mascalzoni D, Dove ES, Rubinstein Y, Dawkins HJ, Kole A, McCormack P, et al. International charter of principles for sharing bio-specimens and data. *Eur J Hum Genetics*. 2015; 23: 721-8.
  19. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/> [Consultado el 17 de noviembre de 2015].
  20. Kleiderman E, Knoppers BM, Fernández CV, Boycott KM, Ouellette G, Wong-Rieger D, et al. Returning incidental findings from genetic research to children: views of parents of children affected by rare diseases. *J Med Ethics*. 2015; 40: 691-6.
  21. Ahmed R, Duerr U, Gavenis K, Hilgers R, Gross O. Challenges for academic investigator-initiated pediatric trials for rare diseases. *Clin Ther*. 2014; 36: 184-90.
  22. Ponder M, Statham H, Hallowell N, Moon JA, Richards M, Raymond FL. Genetic research on rare familial disorders: consent and the blurred boundaries between clinical service and research. *J Med Ethics*. 2008; 34: 690-4.
  23. Cassuto L. *The Graduate School Mess. What caused it and how we can fix it*. Harvard University Press; 2015.