Rev Esp Endocrinol Pediatr 2016; Volumen 7. Edición 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2016.Nov.382

CUESTIONES RELEVANTES ÉTICO-LEGALES DE ACTUALIDAD

Ética e investigación clínica: uso adecuado de la información genética. Responsabilidades de los biobancos

Ethics and clinical research: adequate use of genetic information. Biobanc responsibility

Inés Galende-Domínguez

Médico especialista en Farmacología Clínica. Doctora en Medicina y Máster en Bioética-UCM. Jefa del Área de Bioética y Derecho Sanitario en la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Madrid.

Resumen

Desde su publicación, el Informe Belmont ha sido la referencia obligada en ética de la investigación clínica. Los tres principios básicos en él definidos: respeto por las personas, beneficencia y justicia (distributiva), se han considerado el pilar sobre el que pivota la bioética.

Los avances científicos, sobretodo el descubrimiento del Genoma Humano, los medios técnicos actuales que permiten el análisis de grandes bases de datos y el Big Data, entre otros, han dado lugar a situaciones en las que aparecen nuevos conflictos de valores o problemas éticos difíciles de resolver, tomando como base los principios enunciados. En la era post-informe Belmont se proponen, además, otros principios como la reciprocidad, mutualidad, solidaridad, ciudadanía y la universalidad, a tener en cuenta para buscar soluciones.

El uso adecuado de la información genética buscada o encontrada (hallazgo inesperado) tanto en la realización de una prueba clínica indicada por un facultativo, como durante la realización de un proyecto de investigación, precisa conocer los valores en juego, para tomar una decisión correcta respecto a si se debe o no informar, a quién, cómo, por quién o en qué situaciones.

Este artículo no pretende ser una guía, sino incitar a la reflexión sobre la importancia y aspectos a considerar en la comunicación de la información genética.

Palabras Clave: ética, investigación clínica, información genética, hallazgos inesperados, biobancos

Abstract

Since it was published, the Belmont Report has been a mandatory reference in ethics regarding clinical investigation. The three principles defined within: Respect for Persons, Beneficence and Justice (fairness in distribution) have been considered the cornerstone.

Scientific advancements, in particular the Human Genome Project, and the technical means that, currently, allow the analysis of enormous databases and the Big Data, amongst other things, have brought about new situations in which new conflicts of values appear, and are difficult to solve applying the aforementioned principles.

In the post-Belmont report era, new principles are proposed: Reciprocity, Mutuality, Solidarity, Citizenry and Universality.

Adequate use of genetic information, whether we are actively searching or be it an incidental finding, be it in clinical or in an investigation context, requires knowing the values at stake so as to make a correct decision, concerning whether we should inform or

Correspondencia:
Inés Galende-Domínguez
E-mail: ines.galende@salud.madrid.org

not, to whom, how, who should give the information or in which situations. In this article, we briefly review this questions.

The aim of this paper is not to provide a guide but to be thought provoking.

Key Words: ethics, clinical investigation, genetic information, incidental findings, biobanks

Introducción

Como es bien sabido, el Informe Belmont (1979) supuso un antes y un después en la ética de la investigación clínica, si bien otros documentos como el Código de Núremberg (1948) o la Declaración de Helsinki (1964) y sucesivas revisiones (la última de Fortaleza, en octubre de 2013) también tienen gran relevancia.

El citado informe Belmont fue elaborado por una comisión designada por el Congreso Norteamericano en 1974, que sintetizó -en un breve documento- lo que sería la base para la legislación federal (1981) en materia de investigación clínica, y la referencia obligada para otras muchas legislaciones occidentales, entre otras, la española.

El informe Belmont parte de la premisa de que la investigación clínica y la práctica asistencial son actividades con objetivos diferentes. Así, la investigación persigue obtener conocimiento generalizable (que se pueda aplicar a otras personas), y en la práctica clínica o asistencial, es donde se utiliza el conocimiento disponible en beneficio de un determinado paciente. Sin embargo, en ambas actividades, es preciso considerar lo que el Informe Belmont define como **principios éticos básicos:** respeto por las personas (principio de autonomía), beneficencia y justicia (distributiva). La aplicación práctica de estos principios incluye: la obtención del consentimiento informado y la garantía de la debida confidencialidad; la valoración de la relación beneficio-riesgo; y el reparto equitativo de cargas y beneficios, respectivamente, para cada uno de los tres principios definidos anteriormente.

En investigación clínica, incluyendo no solo la que se realiza en/con voluntarios (sanos o pacientes), sino también la que se hace a partir de muestras biológicas o de datos personales (contenidos en registros médicos, por ejemplo) se ha considerado siempre que los principios éticos básicos son el pilar sobre el que pivota "la ética" de un proyecto.

Los comités encargados de supervisar los proyectos de investigación, tienen la obligación de evaluar el protocolo del estudio, comprobando cómo se garantizará el cumplimiento de éstos principios éticos, valorando entre otras: si la información a proporcionar a los voluntarios es adecuada, veraz, comprensible, etc.; si se solicita su consentimiento, y en qué forma; si se respetará la confidencialidad de la información que se proporcione o halle durante la realización del estudio; comprobando que los beneficios esperados para el voluntario, serán mayores que los riesgos previsibles derivados de su participación; que no se realizarán pruebas o actividades no necesarias o que aumenten el riesgo de forma no justificada o sin beneficio adicional; que no se incluirán a personas que por su fácil acceso, o por su situación social o sanitaria, acepten participar a cualquier precio; que pertenezcan al colectivo al que se aplicarán los resultados del estudio; etc.

Sin embargo, desde que se publicó el Informe Belmont, los avances científicos y tecnológicos han generado algunas situaciones a las que es difícil, o no es posible, dar una respuesta clara, en base a los tres principios éticos básicos definidos anteriormente. Entender la complejidad de los factores genéticos y su influencia en el desarrollo de enfermedades comunes, el impacto socio-económico y familiar de la información genética, y los test genéticos junto con la -a la vez- más importante participación pública en la toma de decisiones, han generado una nueva tendencia en ética.

Un claro ejemplo del interés general en conocer el papel que juegan los genes en problemas epidemiológicos es la investigación que se realiza en este campo. Así, la OMS justifica la existencia de grandes bases de datos genéticos en base a los valores comunes, y se plantea si -en el contexto actual- se debe seguir considerando primordial el beneficio individual [(1)].

Algunos autores hablan de la "ética de la era post-informe Belmont" [(2)], atendiendo a los grandes retos para la ética actual:

- El manejo de las muestras biológicas portadoras de información genética, y sobre todo, su utilización posterior con fines de investigación a partir de las muestras almacenadas en biobancos (junto con datos personales);
- La utilización de imágenes radiológicas cerebrales (principalmente las imágenes de la Resonancia Magnética Funcional -*fMRI*-) para el estudio de la conducta relacionada con aspectos de la economía, las experiencias religiosas, los tipos de personalidad, como detector de mentiras, y otras aplicaciones forenses;
- La "biomonitorización" que asocia datos ambientales y epidemiológicos para conocer el impacto que la exposición a diferentes sustancias

químicas, por ejemplo, presentes en el medio ambiente tienen sobre la salud humana; y

- El *Big Data* o el *Real World Data*, que permite enlazar y analizar datos personales contenidos en diferentes tipos de registros -incluidos los sanitarios- y asociar éstos con otras bases de datos estructuradas o no, o incluso con información obtenida a partir de las redes sociales.

Todos los ejemplos anteriormente citados comparten el gran interés tanto científico como público, y el reto de tener que sopesar y conciliar múltiples factores: la información que se debe proporcionar, la manera de obtener el consentimiento, la forma de garantizar la confidencialidad de la información a la que se accede, etc.

Por un lado estaría el **interés científico** para contribuir al bien común, el derecho a conocer para poder tomar las medidas necesarias para proteger la salud; y por otro, el **interés personal** de respetar la privacidad de cada persona, e incluso a no contribuir con su información si no recibe retroalimentación por su participación, aunque la información pueda ser incierta o de difícil interpretación.

Ampliando los principios éticos

En un panorama como el descrito más arriba, la ética debe considerar la posibilidad de adaptar su contenido, sin perder su esencia; la ética no puede considerarse como un conjunto estático de teorías o principios que pueden aplicarse sin problemas a nuevas situaciones. El pragmatismo no está reñido con los principios; al contrario, existe una tendencia al cambio tanto de las normas éticas como en el enfoque de diferentes principios en diferentes tiempos, según reza la editorial de una prestigiosa revista en Genética: "*Necesitamos definir una nueva ética de la genómica; una bioética pragmática que se acerque más al utilitarismo, fomentando el diálogo entre sectores diferentes y que responda a las necesidades de una sociedad global cada vez más desigual y exigente*" [3].

No se trata de rechazar, muy al contrario, permaneciendo integra la validez de los principios éticos básicos definidos en el Informe Belmont, es necesario actualizar e incorporar nuevas formas de valoración ética, por lo que algunos autores [4] consideran obligado incluir otros principios como la reciprocidad, la mutualidad, la solidaridad, la ciudadanía y la universalidad.

- La **reciprocidad** (*Reciprocity*), como reconocimiento al participante por su contribución a la investigación. Es en la investigación genética humana, dónde el principio de autonomía alcanza la mayor precisión, pues además de reconocer la autonomía, también respeta otros valores personales y culturales del participante. Así, el investigador clínico ofrece una mayor seguridad de los datos y permite que el participante decida si su participación es para un proyecto específico, si su muestra biológica pasará a formar parte de un banco de ADN, y cómo se almacenará (codificada o anonimizada); si permite la creación de líneas celulares y/o la utilización en futuros proyectos [5].

  En este principio también se incluye el intercambio de información con el participante y/o su familia, la comunidad y la población en general.

- La **mutualidad** (*Mutuality*), o compartir información genética que puede interesar a otros, familia, grupo social o sociedad en su conjunto. El caso típico sobre la disyuntiva de informar o no sobre la no-paternidad, se ha extendido a considerar como un deber ético (no legal) informar a los miembros de la familia que pueden tener alto riesgo de padecer una condición o enfermedad grave que puede prevenirse o tratarse. Considera a la familia como una unidad social lo que implica que el ADN, y la información que contiene, es propiedad de la familia.

- La **solidaridad** (*Solidarity*), entendida como el derecho a conocer, o no conocer, información genética propia, con la voluntad de compartirla para el beneficio de otros (la cuestión es qué otros: ¿parientes, compañeros, generaciones futuras?). Este principio incluye dos significados diferentes, la llamada "*communal solidarity*" en la que un determinado grupo tiene-comparte un interés común (agua potable-humanitarismo) y la "constitutive solidarity" en la que el grupo busca el interés en común (inversión); las bases de datos genéticas podrían incluirse es este último tipo ya que a partir de las mismas se puede investigar para conseguir terapias más efectivas; los individuos podrían unirse al grupo (para crear la base de datos genética) pensando en ese, u otro, interés común.

- La **ciudadanía** (*Citizenry*), es el principio que se ha incorporado más recientemente al debate ético. El reconocimiento de la necesidad de escuchar a la opinión pública y la búsqueda de metodologías apropiadas (grupos focales, jurados populares, grandes encuestas como el Eurobarómetro) para formular una consulta pública, ha llevado a pensar en términos de consulta pública, compromiso y participación ciudadana. Casos como la base de datos genéticos de Islandia o el denominado I*nternational HapMap Project*, han sido sometidos a debate público.

- La **universalidad** (*Universality*), principalmente relacionada con el descubrimiento del Genoma Humano a nivel de especie; se expresa como la herencia común de la Humanidad, y el compartir la información genética se justifica en aras del beneficio público y como una obligación para con las generaciones futuras.

Uso adecuado de la información genética

En la década de los 90, en la que el Genoma Humano fue secuenciado a partir de ADN individual, se demostró que el genoma individual es muy similar, con menos del 0,5% de diferencia [6], Esta pequeña diferencia, sería -sin embargo- significativa, como variante heredable del genoma humano. Así, para algunos autores, los polimorfismos de un solo nucleótido (*Single-Nucleotide Polymorphisms* [1]), podrían explicar parcialmente la variabilidad en la susceptibilidad humana a padecer ciertas enfermedades.

El análisis estadístico a gran escala, de amplios estudios en genomas, buscando identificar *SNPs* potencialmente implicadas en la variabilidad humana de la susceptibilidad a enfermedades, ha dado lugar a un nuevo campo denominado "**riesgo genómico**" [7]. Los datos, utilizados tanto por científicos como por compañías privadas, han derivado hacia la estimación del riesgos individualizado de padecer enfermedades, antes de saber en qué "grado", qué *SNPs* están relacionados con la causa de la enfermedad, y antes de disponer de un tratamiento eficaz para ella. Todo ello agravado por la proliferación de test "directos al consumidor" comercializados para determinar el riesgo de una enfermedad genética. Por otro lado, estos estudios a gran escala, han puesto en el punto de mira sobre quién tiene acceso a, y puede utilizar, la información genética.

A modo de ejemplo, en la web del *Personal Genome Project* (PGP) (http://www.personalgenomes.org), se solicita la colaboración voluntaria para compartir datos de salud y del genoma, con fines científicos. En esta iniciativa de la Universidad de Harvard (2005), actualmente constituida en Red [2], participan instituciones y centros de Canadá, Reino Unido y Austria.

Ahora bien, ¿qué implicaciones tiene, y a quién puede interesar el resultado de un análisis genético? Obviamente, el resultado es de interés para la persona a la que se le realiza la prueba, no solo por sus implicaciones sobre la identidad personal (posible asociación con conductas o hábitos potencialmente modificables como la obesidad o conductas adictivas), sino también porque puede influir en sus relaciones familiares o con terceras personas; además puede tener repercusión en su entorno familiar (ascendientes, descendientes y otras personas), y -en determinados casos-, implicaciones étnicas y culturales [8].

Son múltiples los factores a considerar, desde el punto de vista ético, en relación con la comunicación de la información genética. Desde el derecho individual o personal a conocer, o a no conocer, un resultado; la obligatoriedad de compartir -o no- la información con otras personas o grupos afectados; el contexto en el que se conoce la información, las relaciones familiares y sociales que pueden verse alteradas, etc.

Es preciso matizar si la información obtenida es el resultado de una prueba o test genético (información buscada), o por el contrario, es información no buscada sino encontrada (hallazgo inesperado).

Comunicación de la información genética "buscada"

Son muchas las guías que se han publicado para ayudar a los profesionales en la toma de decisiones sobre cómo se debe -o no- comunicar la información genética [9].

La información genética buscada, es decir, el resultado de una prueba genética indicada por un médico o profesional sanitario apropiado, debe ser comunicado a la persona que ha dado su consentimiento para su realización (salvo que expresamente haya manifestado que no quiere saber el resultado). Sin embargo, la comunicación de ese mismo resultado a los familiares que pueden estar o ser afectados, es motivo de controversia. ¿Se les debe proporcionar esa información? ¿Se necesita el consentimiento del paciente? ¿Debe ser el médico o profesional correspondiente quien le informe?

En síntesis, se plantean dos conflictos: uno, entre el derecho del paciente a mantener la confidencialidad frente al interés de la familia en recibir la información como parte posiblemente afectada; y dos, el conflicto entre el interés del paciente en compartir la información y el derecho de los familiares a no querer conocerla.

Algunos criterios que pueden ayudar al profesional a dar respuesta individualizada a estas preguntas son:

- la disponibilidad de medidas curativas o preventivas;
- la gravedad de la patología y la probabilidad y momento de inicio;
- la naturaleza de la propia enfermedad;

- la disponibilidad de una prueba genética accesible y precisa para realizar la valoración del riesgo;
- la probabilidad de repercusión emocional en los familiares al conocer la información; y
- el efecto que la decisión, de comunicar o no comunicarlo, tendrá en la relación con la familia y sobre la dinámica de la familia, en particular.

Generalmente, la estrategia a adoptar es la "centrada en el paciente" según la cual, solo se debería compartir la información (comunicar el resultado) a personas diferentes con el consentimiento de la persona, o sin su consentimiento si es necesario para prevenir o tratar un grave daño o impedir la muerte.

Sin embargo, estudios recientes sugieren que, muchas veces, la decisión de compartir la información -sobre todo si la enfermedad no tiene un tratamiento curativo eficaz y es incierto el momento en el que puede aparecer-, depende del efecto que pueda producirse en la relación del paciente con la familia y en la dinámica propia de la familia, considerando por tanto a la familia (y no al paciente) como la unidad de cuidado.

Solo un proceso deliberativo en el que gradualmente el médico acumule información sobre los deseos o preferencias del paciente (lo que el paciente considera respecto a la familia, incluso lo que los familiares desean) permitirá tomar la decisión más acertada, respetando la autonomía, la confidencialidad y la privacidad de todos y cada uno de ellos. El paciente debe ser quien comparta la información, aunque puede estar asesorado, incluso ayudado, en el proceso de comunicación por su médico.

Comunicación de la información genética "encontrada". Hallazgos inesperados

Recientemente Hofmann [10], a propósito de un caso concreto [(mujer joven y sana cuya abuela había muerto joven por cáncer de mama, en la que se encontró una elevada predisposición genética a padecer cáncer gástrico (sin antecedentes) y no cáncer de mama (motivo por el que se realizó el test)] [11] ha analizado, de forma exhaustiva, los argumentos a favor y en contra de comunicar los hallazgos inesperados (*Incidental findings*).

El debate ético se fundamenta en los hallazgos significativos, es decir, aquellos que son precisos (*accurate*, sensibilidad y especificidad) y/o son justificables y factibles (actionable, algo se puede hacer para mejorar la salud futura de la persona) y, por tanto generan "conocimiento" (*knowledge*) o proporcionan información.

Los hallazgos inesperados, por el contrario y por definición, son "datos" de significado incierto, y por tanto no pueden considerarse válidos, por lo que no pueden incluirse en el debate ético sobre el derecho a conocer (obligación de comunicar) o no, los resultados de una prueba. Para el autor, la cuestión es si se puede o no confiar en los resultados de un test y si los resultados pueden influir en la conducta posterior. La respuesta del autor es clara: los hallazgos inesperados no contestan a la pregunta, por tanto no deberían ser comunicados (*si no puedo confiar en el resultado de un test, y/o (si el resultado es preciso pero) no puedo hacer nada para mejorar mi salud, no parece que haya una razón de peso por la que yo debería ser informado, si no quiero*).

Información genética y responsabilidades de los biobancos

Los biobancos, como verdaderas infraestructuras de investigación, almacenan muestras biológicas y datos (personales) de interés asociados a las mismas, que pueden estar identificados, codificados o anonimizados. Además, los biobancos pueden tener diferente finalidad, estructura, ámbito, y tipo de información asociada a las muestras (datos de registros médicos, imágenes radiológicas, variables medioambientales, etc.). Algunos biobancos se han formado a partir de colecciones de muestras de diversa procedencia, otros se han constituido para un fin determinado y las muestras son recogidas directamente para el biobanco; de todos ellos, unos realizan investigación, otros son simples repositorios que gestionan la cesión de las muestras a otros investigadores, o pueden realizar ambas tareas.

La estructura básica de un biobanco, y su relación con los agentes implicados, incluye a: 1) las personas que han contribuido con sus muestras y datos asociados; 2) los investigadores (primarios) que han depositado dichas muestras en el biobanco; 3) el biobanco propiamente dicho; y 4) los investigadores (secundarios) a los que el biobanco cede las muestras para nuevos estudios.

En una revisión propia previa [12] se abordan diferentes aspectos de los estudios con muestras biológicas almacenadas en biobancos. En el presente artículo la cuestión es **si los biobancos deben o no comunicar la información genética que se obtenga a partir de la investigación que se realice en las muestras biológicas que están en él depositadas**, y si procede, qué información deben proporcionar, y cómo.

Es necesario tener siempre presente que nos referimos a la comunicación de la información genética "buscada" / "encontrada" en **investigación**, por

tanto no siempre se puede calibrar la importancia de la información que se obtiene, ni el significado que tiene para una persona en particular. No es el resultado de una prueba o un test diagnóstico o pronóstico validado.

Hay 3 criterios básicos a considerar: uno, si el biobanco realiza investigación con las muestras que almacena; dos, el grado y tipo de anonimización de las muestras y los datos asociados; y tres, la normativa aplicable al tipo de biobanco.

En la magnífica revisión realizada por S. Wolf, *et al* [13] se diferencian, desde el punto de vista ético, dos situaciones respecto a la comunicación de hallazgos en los estudios realizados por los investigadores primarios, y cuando la información es obtenida a partir de estudios realizados por el propio biobanco o por investigadores secundarios.

En el primer supuesto, y dado que los investigadores primarios conocen, o pueden conocer, la identidad de las personas que han contribuido con sus muestras a la investigación, diferentes autores [14-16], algunas recomendaciones internacionales (CIOMS, HUGO) e incluso normas legales (*Commom Rule,* por ejemplo) establecen que, el investigador tiene la obligación moral de informar de los resultados de interés para la persona, si ella quiere ser informada, invocando los principios éticos de autonomía, la relación de confianza establecida y la reciprocidad, entre otros; en algunos casos, incluso, aunque conocer la información no sea, *a priori*, de utilidad para la persona (CIOMS). Esta opinión mayoritaria, pero no unánime, es contrarrestada por otras como la que se ha expuesto anteriormente [11]. También hay autores que argumentan, en base al principio de beneficencia, que existe una obligación moral de comunicar la información relevante para una persona determinada, aunque ella no haya expresado su deseo de conocerla. [17-21]

Por otro lado, cuando la información se obtiene en estudios realizados por los biobancos o por investigadores secundarios en los que las muestras están anonimizadas, no es posible la comunicación directa con las personas. Esta razón es la que se ha esgrimido para que, generalmente, se argumente que los biobancos no tienen responsabilidad en este asunto.

Tradicionalmente se ha considerado que los biobancos, como repositorios, tienen obligación de garantizar la calidad de las muestras, la privacidad y confidencialidad de las muestras y datos asociados, y garantizar, también, el uso apropiado de todo ello. Recientemente, sin embargo, se considera que los biobancos, tanto públicos como privados, y tengan o no almacenadas muestras biológicas identificadas, identificables-codificadas o anonimizadas, tienen un papel activo en el manejo de la información, y la responsabilidad de establecer mecanismos para colaborar en el proceso de comunicación, cumpliendo los principio éticos.

Actualmente muchos biobancos, a nivel internacional, cuentan con comités asesores de diferentes características (científicos, de ética, y otros) y estructuras de gobernanza, que deben establecer criterios, pautas y mecanismos para garantizar, al menos, que se ha obtenido el consentimiento informado y que este pueda ser revocado; que se garantice la confidencialidad y la privacidad de la información almacenada, y el uso apropiado de las muestras y datos asociados cuando se ceden a investigadores secundarios.

A estas funciones, se debe añadir, un procedimiento que incluya los criterios para la comunicación de información a las personas interesadas: de qué hallazgos se debe informar, en qué forma, por quién, cuándo (criterios científicos u otros); las responsabilidades de cada uno en el caso de cesión de muestras (MTA), etc. Además, cuando proceda, incluir en el consentimiento para el almacenamiento de las muestras diferentes posibilidades respecto a la comunicación de información, listado de hallazgos posibles, en función de las características del biobanco o de los estudios que se realicen, etc.

Conclusiones

De la ingente literatura disponible que aborda el tema de la comunicación de la información genética, y su análisis desde el punto de vista ético, se han seleccionado los artículos más relevantes que tratan sobre si debe o no comunicarse, a quién o quiénes, por quién, y en qué situaciones.

La revisión realizada no pretende ser exhaustiva, dar pautas de actuación, ni proponer algoritmos de decisión, sino más bien hacer reflexionar al lector sobre aquellos aspectos a tener en cuenta a la hora de tomar una decisión concreta.

No obstante, algunas de las referencias de la bibliografía pueden ayudar en la elaboración de guías o procedimientos para la toma de decisiones clínicas o para incluir en los reglamentos internos o de gobernanza de los biobancos.

Conflictos de interés

La autora declara que no tiene Conflictos de Interés Potenciales

Nota:
Con fecha 22 de octubre de 2016, la Asamblea Médica Mundial ha hecho pública la declaración: *"Consideraciones Eticas de las Bases de Datos de Salud y los Biobancos"*.

Adoptada por la 53a Asamblea General de la AMM, Washington DC, EE.UU. en octubre 2002, y revisada por la 67ª Asamblea General de la AMM, Taipei, Taiwán, octubre 2016.

(http://www.wma.net/es/30publications/10policies/d1/index.html)

---

[1] SNPs :Pequeñas deleciones, inserciones u otras diferencias estructurales en los genomas
[2] Global Network of Personal Genome Projects

Referencias Bibliográficas

1. Laurie GT. Genetic Databases: Assessing the Benefits and the Impact on Human and Patient Rights – a WHO report.

2. Morello-Frosch R, Varshavsky J, Liboiron M, Brown P, Brody JG. Communicating results in post-Belmont era biomonitoring studies: lessons from genetics and neuroimaging research. Environ Res 2015;136:363-72.

3. Editorial. Defining a new bioethic. Nat Genet 2001;28(4):297-8.

4. Knoppers BM, Chadwick R . Human genetic research: emerging trends in ethics. Nat Rev Genet 2005; 6: 75-79.

5. Beskow LM, Burke W, Merz JF, Barr PA, Terry S, Penchaszadeh VB, et al. Informed consent for population-based research involving genetics. JAMA 2001;286(18):2315-21.

6. Levy S, Sutton G, Ng PC, Feuk L, Halpern AL, Walenz BP, et al. The diploid genome sequence of an individual human. PLoS Biology 2007;5:2113-44.

7. Fujimura JH, Duster T, Rajagopalan R. Race, genetics, and disease: questions of evidence, matters of consequence. Social Studies of Science 2008;38(5).

8. Ravitsky V, Wilfond BS. Disclosing Individual Genetic Results to Research Participants. The American Journal of Bioethics 2006;6(6):8-17.

9. Forrest LE, Delatycki MB, Skene L, Aitken M. Communicating genetic information in families--a review of guidelines and position papers. Eur J Hum Genet 2007;15(6):612-8.

10. Hofmann B. Incidental findings of uncertain significance: To know or not to know - that is not the question. BMC Medical Ethics 2016;17(1):1-9.

11. Grady D., Pollack A. Finding Risks, Not Answers, in Gene Test. New York Times 2014.

12. Galende I. Estudios a partir de muestras biológicas almacenadas en biobancos. In: Fundación AstraZeneca, editor. Guías operativas para CEIC/CEI-III: Controversias actuales en la evaluación de la investigación biosanitaria. Inés Galende Domínguez, coordinadora ed. Madrid: Ergon; 2010. p. 51-70.

13. Wolf SM, Crock BN, Van Ness B, Lawrenz F, Kahn JP, Beskow LM, et al. Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived data sets. Genetics in Medicine 2012;14(4):361-84.

14. Richardson HS. Incidental Findings and Ancillary-Care Obligations. J Law Med Ethics 2008;36(2):256-11.

15. Miller FG, Mello MM, Joffe S. Incidental Findings in Human Subjects Research: What Do Investigators Owe Research Participants? J Law Med Ethics 2008;36(2):271-11.

16. Illes J, Kirschen MP, Edwards E, Stanford LR, Bandettini P, Cho MK, et al. Incidental Findings in Brain Imaging Research: What should happen when a researcher sees a potential health problem in a brain scan from a research subject?. Science 2006;311(5762):783-4.

17. Affleck P. Is it ethical to deny genetic research participants individualised results?. J Med Ethics 2009;35(4):209-13.

18. Fernandez C. Public Expectations for Return of ResultsGÇöTime to Stop Being Paternalistic?. The American Journal of Bioethics 2008;8 (11):46-8.

19. Fernandez C, Kodish E, Weijer C. Informing study participants of research results: An ethical imperative. IRB 2003;25(3):12-9.

20. Bredenoord AL, Kroes HY, Cuppen E, Parker M, van Delden JJM. Disclosure of individual genetic data to research participants: the debate reconsidered. Trends in Genetics 2011;27(2):41-7.

21. Ashley EA. Clinical assessment incorporating a personal genome. Lancet 201; 375: 1525-35.