

## Patología molecular y biobancos en medicina de precisión del cáncer

### Molecular pathology and biobanks in precision cancer medicine

»Rafael Parra-Medina<sup>1,2</sup>



»Antonio Huertas-Salgado<sup>1,3</sup>



»Sandra M Tapiero-Rodriguez<sup>1</sup>



»Irene Riveros-Barrera<sup>1</sup>



»Virginia Enriquez-Carcamo<sup>4</sup>

»Julian Riaño-Moreno<sup>1,5</sup>



<sup>1</sup> Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Instituto de Investigación, Departamento de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Banco Nacional de Tumores Terry Fox (BNTTF). Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Laboratorio de Biobanco, Instituto Nacional de Cancerología (IN-Can) México

<sup>5</sup> Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Villavicencio, Meta.

Recibido el 01 de septiembre de 2025. Aceptado el 22 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.827>

### Resumen

**Introducción:** la patología molecular constituye un eje central de la medicina de precisión en oncología, al integrar hallazgos morfológicos, inmunohistoquímicos y técnicas de biología molecular para identificar biomarcadores en ADN, ARN y proteínas. Estos biomarcadores impactan de manera directa en el diagnóstico, el pronóstico y la selección de terapias personalizadas.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura en bases de datos como PubMed, Embase, Scopus, y Google Scholar.

**Resultados:** entre las técnicas más empleadas se incluyen la inmunohistoquímica, la hibridación *in situ*, la reacción en cadena de la polimerasa y la secuenciación de nueva generación (NGS). Dichas metodologías permiten detectar alteraciones genómicas como variantes puntuales, indeles, variaciones en el número de copias y fusiones, con consecuencias relevantes en la evolución tumoral y la respuesta terapéutica.

**Discusión:** actualmente, se dispone de una amplia gama de biomarcadores en los cuales existe terapia dirigida basado en la alteración molecular puntual. De igual forma, han cobrado importancia

\* **Autor para correspondencia:** Rafael Parra Medina. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología (INC) Bogotá, Colombia.

**Correo electrónico:** [Rafa.parram@gmail.com](mailto:Rafa.parram@gmail.com)

<https://doi.org/10.51643/22562915.828>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

los biomarcadores agnósticos que permiten decisiones terapéuticas transversales, independientemente del origen histológico. En paralelo, la evaluación de PD-L1, se ha convertido en una herramienta esencial para seleccionar pacientes candidatos a inmunoterapia. En este escenario de la patología molecular, los biobancos emergen como infraestructuras estratégicas para la medicina de precisión, al garantizar trazabilidad, calidad y estandarización en la gestión de muestras y datos asociados.

**Conclusión:** el Biobanco Nacional de Tumores Terry Fox, en Colombia, representa un ejemplo regional de cómo estas plataformas fortalecen la investigación traslacional y promueven colaboraciones internacionales.

**Palabras clave:** patología molecular; biomarcadores; biobancos; Colombia, cáncer.

## Abstract

**Introduction:** molecular pathology constitutes a central pillar of precision medicine in oncology by integrating morphological and immunohistochemical findings with molecular biology techniques to identify DNA, RNA, and protein biomarkers. These biomarkers have a direct impact on diagnosis, prognosis, and the selection of personalized therapies.

**Methods:** a literature review was conducted using databases including PubMed, Embase, Scopus, and Google Scholar.

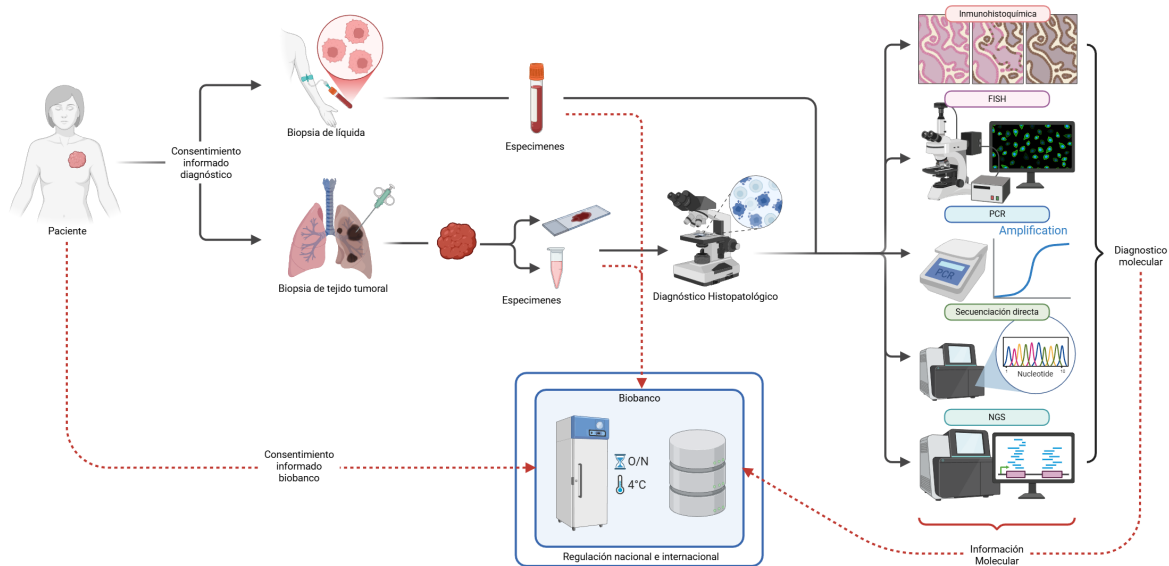
**Results:** the most commonly employed techniques include immunohistochemistry, in situ hybridization, polymerase chain reaction, and next-generation sequencing (NGS). These methodologies enable the detection of genomic alterations such as single-nucleotide variants, insertions and deletions, copy number variations, and gene fusions, all of which have significant implications for tumor behavior and therapeutic response.

**Discussion:** Currently, a broad range of biomarkers with corresponding targeted therapies based on specific molecular alterations is available. In parallel, tumor-agnostic biomarkers have gained prominence, allowing for therapeutic decisions across different tumor types, regardless of histological origin. Moreover, the assessment of PD-L1 expression has become an essential tool for identifying patients who may benefit from immunotherapy. Within this molecular pathology landscape, biobanks are emerging as strategic infrastructures for precision medicine, ensuring traceability, quality control, and standardization in the management of biospecimens and associated data.

**Conclusion:** The Terry Fox National Tumor Biobank in Colombia represents a regional example of how such platforms can strengthen translational research and foster international collaborations.

**Keywords:** molecular pathology; biomarkers; biobanks; Colombia; cancer

## Resumen gráfico



### Puntos clave

- La patología molecular es un pilar de la medicina de precisión integra morfología, inmunohistoquímica y técnicas de biología molecular para identificar biomarcadores en ADN, ARN y proteínas con impacto diagnóstico, pronóstico y terapéutico.
- Actualmente se han descrito una variedad de biomarcadores con impacto terapéutico para inicio de terapia dirigida, además de biomarcadores agnósticos como estrategia terapéutica transversal.
- La expresión de PD-L1 evaluada por IHQ con diferentes sistemas de puntuación (TPS, CPS, IC, TAP) es clave para seleccionar pacientes que se benefician de inhibidores de puntos de control inmunitario.
- Los biobancos son infraestructuras estratégicas para la investigación traslacional. Permiten gestionar colecciones organizadas de muestras humanas con datos asociados, facilitando estudios ómicos (genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos) y mejorando la estratificación de pacientes.
- La experiencia del Biobanco Nacional de Tumores Terry Fox en Colombia, creado en 2010, ha contribuido a investigaciones nacionales e internacionales, consolidándose como un recurso estratégico en oncología para Latinoamérica.
- Aspectos éticos y regulatorios son fundamentales para el desarrollo de la patología molecular y la sostenibilidad de los biobancos; incluyen consentimiento informado claro y amplio, protección de datos sensibles, gobernanza transparente, cooperación internacional equitativa, inclusión de poblaciones subrepresentadas y devolución de resultados clínicamente relevantes.

## Introducción

La patología molecular constituye una subdisciplina de la patología que ha experimentado un crecimiento acelerado en los últimos años, impulsado por los avances de la medicina de precisión en oncología. Esta área integra los hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos con herramientas de biología molecular, con el fin de detectar biomarcadores (ADN, ARN y proteínas) que poseen un impacto diagnóstico, pronóstico y terapéutico<sup>1</sup>.

La identificación de biomarcadores puede llevarse a cabo mediante diversas técnicas de biología molecular, entre ellas la inmunohistoquímica, la hibridación *in situ*, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés Polymerase Chain Reaction) en sus modalidades convencional, en tiempo real o digital, y la secuenciación de nueva generación. La elección de la técnica depende de la naturaleza de la alteración a identificar y de si el biomarcador de interés se expresa a nivel de ADN, ARN o proteína<sup>1</sup>.

Entre las principales alteraciones genéticas en el ADN se encuentran las variantes de un solo nucleótido (SNV, del inglés single nucleotide variants), las variaciones en el número de copias (CNV, del inglés copy number variation), que incluyen amplificaciones y deleciones; y las variantes estructurales (SV, del inglés structural variants). Estas variantes abarcan sustituciones, inserciones, deleciones, inversiones, duplicaciones, conversiones, fusiones o combinaciones de delección-inserción (INDELS). A nivel proteico, tales cambios pueden expresarse como variantes genéticas sin sentido, silenciosas o con desplazamiento del marco de lectura, con implicaciones funcionales relevantes<sup>2</sup>.

Uno de los principales desafíos actuales de la patología molecular es la calidad de las muestras, determinada en gran medida por factores

preanalíticos. Entre ellos, el procesamiento y almacenamiento del tejido ocupa un lugar central, dado que la mayoría de las pruebas moleculares se realizan en muestras fijadas en formol y embebidas en parafina (FFPE, del inglés Formalin-Fixed Paraffin-Embedded tissue). Otros aspectos que impactan directamente en la validez de los resultados incluyen la cantidad de celularidad tumoral tras el diagnóstico histopatológico convencional, el tipo de tumor (sólido, quístico, mucinoso), la viabilidad de las células tumorales y si el tejido ha sido sometido a procesos de descalcificación<sup>3</sup>.

Las limitaciones inherentes al análisis de muestras histológicas, sumadas a la dificultad para obtener tejido en el seguimiento clínico, han favorecido el desarrollo de la biopsia líquida como herramienta emergente en la medicina de precisión. Esta técnica permite detectar biomarcadores en sangre y otros fluidos corporales, ampliando las posibilidades diagnósticas y de monitoreo<sup>1</sup>.

El objetivo de este artículo es resumir la evidencia actual sobre la patología molecular en oncología, a partir de la definición de las principales técnicas empleadas y su aplicación en diversas neoplasias en las que existe respaldo para el uso de terapias dirigidas, terapias agnósticas o inmunoterapia. Asimismo, se resalta la importancia de los biobancos en la medicina de precisión, con énfasis en la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología en Colombia.

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura con el fin de sintetizar la evidencia disponible sobre las principales técnicas de patología molecular aplicadas en oncología, su utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica, así como el papel de los biobancos en la

medicina de precisión. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Embase, Scopus, y Google Scholar. Se utilizaron palabras clave como: patología molecular, medicina de precisión, biomarcadores tumorales, técnicas moleculares (inmunohistoquímica, hibridación *in situ*, PCR, secuenciación de nueva generación), biopsia líquida, inmunoterapia y biobancos. Se incluyeron publicaciones en inglés y español de los últimos 10 años.

Los resultados se organizaron mediante una síntesis narrativa, estructurada en categorías temáticas que abarcan las metodologías de patología molecular, los principales biomarcadores con aplicación clínica, y el rol de los biobancos como infraestructuras estratégicas para la investigación traslacional y la implementación de la medicina de precisión, con énfasis en la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

## Resultados

### Técnicas en patología molecular

Actualmente se utilizan diferentes técnicas en patología molecular (Tabla 1) para identificar alteraciones moleculares con impacto clínico. La inmunohistoquímica (IHC) es una de las principales técnicas diagnósticas en patología. Se basa en el uso de anticuerpos para detectar antígenos específicos en tejidos, aportando información clave para el diagnóstico, el pronóstico y la selección de terapias dirigidas. Requiere muestras fijadas en formol e incluidas en parafina (FFPE) y puede emplear tanto anticuerpos monoclonales (con alta especificidad) como policlonales (con mayor sensibilidad). La visualización del complejo antígeno-anticuerpo se logra mediante colorantes fluorescentes o enzimas cromogénicas, como la diaminobencidina (DAB). Existen dos modalidades prin-

cipales: la IHC convencional, que analiza un marcador por sección; y la IHC multiplex, que permite estudiar varios marcadores en una misma muestra<sup>1</sup>.

La hibridación *in situ* (ISH) es otra técnica fundamental para la detección de secuencias específicas de ADN o ARN mediante sondas marcadas. Entre sus variantes destacan la FISH (fluorescent *in situ* hybridization) y la CISH (chromogenic *in situ* hybridization). El procedimiento implica la desnaturalización del ADN, la hibridación con la sonda complementaria y la visualización por microscopía. La FISH resulta especialmente útil en la detección de alteraciones genéticas como deleciones, duplicaciones, translocaciones y aneuploidías<sup>1</sup>.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés Polymerase Chain Reaction) constituye una técnica versátil para la amplificación de ácidos nucleicos a través de ciclos repetidos de desnaturalización, hibridación y elongación, utilizando una polimerasa termoestable como la Taq polimerasa. Sus variantes incluyen:

- RT-PCR (reverse transcription PCR): convierte ARN en ADN complementario (ADNc) antes de la amplificación.
- qPCR (quantitative PCR): permite cuantificación absoluta o relativa en tiempo real mediante señales fluorescentes, con aplicaciones relevantes en el diagnóstico molecular y la detección de variantes oncogénicas.
- PCR digital (dPCR): posibilita una cuantificación absoluta con alta sensibilidad, lo que la hace especialmente útil en la detección de biomarcadores poco abundantes en biopsias líquidas, aunque su rendimiento puede verse limitado por la baja concentración de ADN tumoral circulante.



**Tabla 1.**

Comparación entre diferentes técnicas utilizadas en patología molecular para la detección de alteraciones accionables.

	SNV + In- del	CNV	SV	TMB	MSI/ MMR	HS vs WG	Correla- ción mor- fológica	Cuantifi- cación de hallazgos	Tiempo esti- mado (días)	Costo aproxi- mado (USD).
Hibridación in situ (ISH)	X	✓	✓	X	X	HS	✓	✓	1	260
Inmunohis- toquímica (IHC)	✓	✓	✓	X	✓	HS	✓	✓	1	150 *
PCR conven- cional	✓	X	X	X	✓	HS	X	X	2	200
PCR en tiempo real (qPCR)	✓	✓	✓	X	✓	HS	X	✓	2	200
PCR digital	✓	✓	✓	X	✓	HS	X	✓	2	90 por variante
Secuencia- ción Sanger	✓	X	✓	X	✓	WG	X	X	3	300
Secuen- ciación de siguiente generación (NGS)	✓	✓	✓	✓	✓	WG	X	✓	5 a 10	100 **

**Notas:** SNV= Single Nucleotide Variant (variante de un solo nucleótido); In-del= Insertion/Deletion (inserción/delección); CNV= Copy Number Variation (variación en el número de copias); SV= Structural Variant (variante estructural); TMB= Tumor Mutational Burden (carga mutacional tumoral); MSI= Microsatellite Instability (inestabilidad microsatelital); MMR= Mismatch Repair (reparación de errores de apareamiento); HS= Hotspot (panel de regiones específicas); WG= Whole Genome (genoma completo); ISH= In situ Hybridization (hibridación in situ); IHC= Immunohistochemistry (inmunohistoquímica); PCR= Polymerase Chain Reaction (reacción en cadena de la polimerasa); qPCR= Quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR en tiempo real); NGS= Next-Generation Sequencing (secuenciación de nueva generación).

\*Valor de Inmunohistoquímica con impacto terapéutico; \*\*Valor de paneles de aproximadamente 50 genes.

La secuenciación de nueva generación (NGS, del inglés Next Generation Sequencing) ha transformado la práctica de la patología molecular, al permitir la detección simultánea de múltiples alteraciones moleculares en una sola prueba, tanto en muestras de tejido como en biopsias líquidas. Entre sus métodos destacan la secuenciación por síntesis (CRT y SNA) y la tecnología Ion Torrent. La NGS posibilita la identificación de variantes con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico, además de facilitar análisis de

célula única para explorar la heterogeneidad tumoral. No obstante, presenta limitaciones asociadas con la interpretación de datos, la cobertura desigual, la dificultad en regiones homólogas y los costos. Sin embargo, la mejora progresiva en la costo-efectividad ha favorecido su adopción clínica<sup>1</sup>.

Una de las aproximaciones más recientes y de mayor impacto en la práctica clínica es el perfil genómico integral (CGP, del inglés Comprehen-

sive Genomic Profiling), que emplea pruebas de NGS basadas en ADN y ARN en un único montaje. Estas pruebas permiten detectar variantes PP/P, INDEL, fusiones génicas, CNV, así como biomarcadores agnósticos como MSI y TMB, e incluso perfiles de expresión génica<sup>4</sup>. Su valor radica en optimizar el uso de tejido limitado, integrar en una sola prueba información clínicamente relevante y facilitar la selección de terapias dirigidas, inmunoterapias y terapias agnósticas. No obstante, su implementación enfrenta retos relacionados con los costos, la estandarización de plataformas y la interpretación bioinformática<sup>5</sup>.

Entre las técnicas complementarias, la secuenciación de Sanger sigue siendo el estándar de oro para validar variantes detectadas por NGS, por su alta precisión en regiones puntuales. La hibridación genómica comparada (CGH) permite evaluar alteraciones globales en el número de copias, lo cual es útil en amplificaciones y deleciones extensas. El MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) detecta deleciones o duplicaciones de exones, aplicado en genes asociados a síndromes hereditarios de cáncer. Las pruebas de metilación caracterizan la epigenética tumoral, identificando patrones aberrantes con valor diagnóstico, pronóstico o predictivo. Finalmente, enfoques emergentes como la transcriptómica y la proteómica en muestras clínicas, amplían la comprensión de la heterogeneidad tumoral y consolidan una medicina de precisión más completa.

### Patología molecular en medicina de precisión

La identificación de alteraciones moleculares en oncología ha tenido un crecimiento exponencial, impulsado por la incorporación de clasificaciones moleculares, los resultados favorables reportados en ensayos clínicos y la creciente disponibilidad de técnicas de biología molecular<sup>6</sup>. Durante los últimos años se han descrito alteraciones que abarcan desde cambios en

la secuencia del ADN hasta modificaciones epigenéticas y postranscripcionales, todas ellas con impacto potencial en el diagnóstico, el pronóstico y las decisiones terapéuticas (Tabla 2).

El tipo de alteración molecular posee relevancia clínica diferencial. Por ejemplo, en el cáncer de mama, la selección de tratamientos dirigidos contra HER-2 depende de la determinación de la expresión proteica o de la amplificación génica; mientras que en el cáncer de pulmón, la identificación de variantes probablemente oncogénicas u oncogénicas (PO/O) en el exón 20 del gen *EGFR* es un requisito para la indicación de terapias específicas<sup>7</sup>. En este sentido, resulta fundamental conocer tanto la entidad tumoral a estudiar como la naturaleza de la alteración molecular para seleccionar la técnica de biología molecular más adecuada y garantizar un abordaje de precisión en la práctica clínica.

**Biomarcadores con terapia dirigida:** La primera alteración molecular con blanco terapéutico en cáncer fue BCR-ABL1 con Imatinib en leucemia mieloide crónica<sup>8</sup>. Posteriormente, la evaluación de *HER2* mediante inmunohistoquímica en cáncer de mama permitió establecer el primer biomarcador predictivo aprobado en tumores sólidos, además de ser el primer companion diagnostic basado en tejido para guiar terapia dirigida con trastuzumab<sup>9</sup>. Dada su relevancia terapéutica y pronóstica, los laboratorios de patología han estandarizado procesos preanalíticos y de control de calidad para garantizar reproducibilidad en los resultados. El avance de las terapias anti-HER2 también ha permitido ampliar su uso a otros tumores y ha llevado a la definición de la categoría HER2-low, caracterizada por una expresión inmunohistoquímica 1+ o 2+ sin amplificación por ISH. Este subgrupo, previamente clasificado como *HER2* negativo, ha mostrado beneficio con nuevas terapias dirigidas, como los anticuerpos conjugados (ej. Trastuzumab Deruxtecán)<sup>10</sup>.

Tabla 2.

Biomarcadores con impacto clínico en diferentes tipos de tumores malignos, que incluyen alteraciones moleculares

Biomolécula	Tipo de alteración	Método de detección	Tipo de tumor
ALK	Rearreglo	IHC, FISH, PCR, NGS	Pulmón
BRAF	Variante P/PP	IHC, PCR, NGS	Melanoma; Colorrectal; Tiroides; Glioma; Neuroendocrino
BCR-ABL	Rearreglo	PCR, FISH	Leucemia mieloide crónica; Leucemia linfoblástica aguda
BRCA1 / BRCA2	Variante P/PP; Variación del número de copias	PCR, MLPA, NGS	Mamá; Ovario; Próstata; Páncreas
EGFR	Variante P/PP	PCR, NGS	Pulmón; Gliomas
ERBB2	Expresión de proteína; Variante P/PP; Variación del número de copias	IHC, ISH, FISH, PCR, NGS	Mamá; Pulmón; Endometrio; Estómago; Vía biliar; Colorrectal
FGFR2 / FGFR3	Variante P/PP; Rearreglo	PCR, FISH, NGS	Vejiga; Endometrio; Colangiocarcinoma; Estómago
HRD	Deficiencia recombinación homóloga	Panel HRD score (NGS, SNP arrays)	Ovario; Mama; Próstata; Páncreas
HRR	Variante P/PP en genes vía HRR	NGS	Mama; Ovario; Próstata; Páncreas
IDH1 / IDH2	Variante P/PP	PCR, NGS, IHC	Gliomas; Leucemia mieloide aguda; Colangiocarcinoma
KIT	Variante P/PP	PCR, NGS, IHC	GIST; Melanoma mucoso; Leucemia mieloide aguda
MET	Variante P/PP; Amplificación; Exón 14 skip	PCR, FISH, NGS	Pulmón; Riñón; Hígado
MSI/MMR	Inestabilidad microsatelital; Pérdida de expresión de MMR	IHC, PCR, NGS	Agnóstico
NTRK	Rearreglo	IHC, FISH, PCR, NGS	Agnóstico
PD-L1	Expresión de proteína	IHC	Agnóstico
PGFRA 2/3	Variante P/PP	PCR, NGS	GIST
PIK3CA	Variante P/PP	PCR, NGS	Mama; Endometrio; Colon
POLE	Variante P/PP (ultramutado)	NGS	Endometrio; Colon; Gliomas
RAS (KRAS / NRAS)	Variante P/PP	PCR, NGS	Colorrectal; Pulmón; Páncreas; Melanoma
RE / RP	Expresión de proteína	IHC	Mama
RET	Rearreglo	FISH, PCR, NGS	Pulmón; Tiroides
ROS1	Rearreglo	IHC, FISH, PCR, NGS	Pulmón
TERT	Variante P/PP en promotor	PCR, NGS	Gliomas; Tiroides; Melanoma; Vejiga
TROP2	Expresión de proteína	IHC, NGS	Mama; Pulmón; Urotelial; Colorrectal

**Notas:** IHC= Inmunohistoquímica; ISH= Hibridación in situ; FISH= Hibridación in situ fluorescente; PCR= Reacción en cadena de la polimerasa; MLPA= Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (amplificación de sondas dependiente de ligasa múltiple); NGS= Next-Generation Sequencing (secuenciación de nueva generación); HRD= Homologous Recombination Deficiency (deficiencia de recombinación homóloga); HRR= Homologous Recombination Repair (reparación por recombinación homóloga); MSI= Microsatellite Instability (inestabilidad microsatelital); MMR= Mismatch Repair (reparación de errores de apareamiento).



Actualmente, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la neoplasia con mayor número de aprobaciones para terapias dirigidas. La primera estuvo dirigida a fusiones de ALK, seguida por la incorporación progresiva de nuevas dianas terapéuticas: variantes OP/O en *EGFR* (2013), reordenamientos en *ROS1* (2016), la variante *BRAF* V600E (2017), fusiones que involucran los genes *NTRK* (2018, con aprobación agnóstica), alteraciones del exón 14 de *MET* (2020), reordenamientos en *RET* (2020), la variante *KRAS* G12C (2021) y, más recientemente, inserciones en el exón 20 de *HER2* (2022) <sup>11</sup>.

La prevalencia de estas alteraciones moleculares puede cambiar según la ancestría, para latinoamérica, las variantes en el gen *EGFR* son las más frecuentes con una prevalencia del 22%. Las mutaciones más frecuentes en el gen *EGFR* son la delección del exón 19 (del19), con un 10%; y la variante oncogénica L858R, con un 7%. La prevalencia de variantes oncogénicas en *KRAS* es del 14%, siendo *KRAS* G12C la más común con una frecuencia del 7% en la población total. La frecuencia global de rearrreglos en *ALK* es del 5%, mientras que la frecuencia de rearrreglos en *ROS1* es del 2%. Las alteraciones moleculares en *HER2*, *MET*, *BRAF*, *RET* y *NTRK* presentaron frecuencias de 4%, 3%, 2%, 2% y 1%, respectivamente <sup>12</sup>. Recientemente, *TROP2* se ha determinado como un nuevo biomarcador con terapia dirigida que ha tenido unos resultados prometedores con anticuerpos conjugados. No obstante, es interesante el desarrollo de herramientas de patología computacional para la determinación y cuantificación de *TROP2* por IHQ con impacto clínico<sup>13</sup>. La patología computacional está emergiendo como una herramienta prometedora para la predicción de alteraciones moleculares en cáncer de pulmón a partir de imágenes histológicas teñidas con hematoxilina y eosina (H&E). Esta aproximación permitirá implementar estrategias de tamizaje digital que orienten de manera más eficiente el diagnóstico molecular y la selección de terapias dirigidas<sup>14</sup>.

Las biopsias pulmonares deben contar con una calidad adecuada para garantizar un diagnóstico preciso y permitir el análisis de biomarcadores. Dado que suelen ser muestras pequeñas, es fundamental optimizar su manejo. Inicialmente, se realiza un estudio de inmunohistoquímica para establecer el diagnóstico histológico, seguido de pruebas moleculares que permiten identificar alteraciones genéticas susceptibles de terapia dirigida. Por ello, es clave asegurar una adecuada fijación, procesamiento y selección del material<sup>15</sup>. Debido a la cantidad de dianas terapéuticas en cáncer de pulmón se ha aumentado una mayor implementación de NGS en combinación con expresión de PD-L1 (IHQ). Esto también ha permitido determinar la coocurrencia de otras alteraciones moleculares que pueden tener impacto clínico. Por ejemplo, Heredia y Cols<sup>16</sup> encontraron en población latina que, los pacientes con tres o más alteraciones genómicas concurrentes, presentaron una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) significativamente menor (12,7 meses) en comparación con aquellos con dos o menos alteraciones (21,3 meses), con un HR de 3,06 ( $p = 0,0001$ ). Además, la presencia de variantes oncogénicas en *TP53* se asoció con una menor PFS (13,6 vs 19,2 meses) frente a *TP53* tipo silvestre [HR 2,01;  $p = 0,12$ ]. En el análisis multivariado, tanto tener  $\geq 3$  alteraciones genómicas concurrentes como un ECOG  $\geq 2$  se identificaron como factores de riesgo significativos para progresión tumoral (HR 2,79 y HR 2,42, respectivamente)

Además de identificar alteraciones moleculares con valor predictivo para guiar terapias dirigidas, se ha evidenciado que ciertos marcadores utilizados tradicionalmente para la clasificación histopatológica también pueden tener un impacto terapéutico relevante. Por ejemplo, en tumores del sistema nervioso central, en la práctica clínica la presencia de variantes oncogénicas de *IDH1*(R132H) se utiliza para clasificar los gliomas difusos en subtipos moleculares, como astrocitomas y oligodendrogliomas,

lo cual tiene implicaciones pronósticas significativas<sup>17,18</sup>. En los últimos años, terapias dirigidas contra IDH1 e IDH2, como vorasidenib, han mostrado resultados prometedores en pacientes con gliomas de bajo grado IDH-mutante, incluyendo una mejora en la supervivencia libre de progresión<sup>19</sup>.

**PD1/PD-L1:** El receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y su ligando PD-L1 desempeñan un papel central en la homeostasis inmunitaria fisiológica y constituyen una de las principales vías mediante las cuales las células tumorales logran evadir la respuesta inmune<sup>20</sup>. El PD-1 se expresa en la superficie de linfocitos T y B, células NK, macrófagos, células dendríticas y monocitos; mientras que el PD-L1 se encuentra en macrófagos, linfocitos T activados, linfocitos B, células dendríticas y en algunas células epiteliales bajo condiciones inflamatorias, así como en diversas células malignas. La interacción PD-1/PD-L1 inhibe la activación, migración, proliferación, supervivencia y secreción citotóxica de los linfocitos T frente a las células tumorales<sup>20</sup>.

El bloqueo de PD-1/PD-L1 mediante anticuerpos monoclonales humanizados revierte esta unión, restaurando la función de los linfocitos T y potenciando la actividad inmunitaria antitumoral. Estos inhibidores de puntos de control inmunológico (immune checkpoint inhibitors, ICI) han transformado el abordaje terapéutico de múltiples neoplasias y se han convertido en un componente esencial de la medicina de precisión en oncología<sup>21</sup>.

En la práctica clínica, la expresión de PD-L1 se evalúa mediante inmunohistoquímica (IHQ) utilizando distintos clones de anticuerpos (28-8, 22C3, SP142, SP263). El patólogo determina la positividad evaluando al menos 100 células tumorales viables, considerando la intensidad (débil, moderada o fuerte) y el patrón de membrana (completa o incompleta). Para esta

valoración se emplean diferentes sistemas de puntuación:

- TPS (Tumor Proportion Score): porcentaje de células tumorales positivas.
- CPS (Combined Positive Score): relación entre células tumorales y células inmunes positivas.
- IC (Immune Cell Score): porcentaje de células inmunes positivas en el tumor.
- TAP (Tumor Area Positivity): recientemente descrita, evalúa el área tumoral con positividad a PD-L1.

Los puntos de corte de positividad varían según el tipo tumoral: en algunos cánceres un TPS  $\geq 1\%$  es suficiente, mientras que en otros se requiere  $\geq 5\%$  o  $\geq 10\%$  para definir elegibilidad terapéutica<sup>22</sup>.

**Biomarcadores agnósticos:** Los biomarcadores agnósticos corresponden a alteraciones moleculares cuya detección permite guiar decisiones terapéuticas independientemente del tipo histológico o del órgano de origen del tumor. Su valor radica en la identificación de una característica molecular específica, más allá del contexto anatómico.

Actualmente, tres biomarcadores han alcanzado validación clínica como criterios agnósticos:

- MSI/MMR (inestabilidad de microsatélites o deficiencia en la reparación de desajustes): asociados a una mayor respuesta a inmunoterapia.
- TMB (Tumor Mutational Burden o Carga Mutacional Tumoral): indicador de respuesta favorable a inhibidores de puntos de control inmunológico.

- Fusiones en los genes NTRK (NTRK1/2/3): que permiten la administración de terapias dirigidas contra proteínas TRK.

En 2017, la FDA aprobó por primera vez una terapia basada en un biomarcador agnóstico, al autorizar el uso de pembrolizumab para pacientes adultos y pediátricos con tumores MSI-H o dMMR irresecables o metastásicos. Esta decisión se sustentó en los resultados del ensayo KEYNOTE-016, que mostró mejoras significativas en la tasa de respuesta objetiva y en la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal dMMR <sup>23</sup>.

Posteriormente, larotrectinib y entrectinib obtuvieron aprobación regulatoria con indicación agnóstica en tumores con fusiones NTRK. Estos inhibidores de tirosina quinasa actúan sobre las proteínas TRK (TRKA, TRKB y TRKC), demostrando altas tasas de respuesta en pacientes pediátricos y adultos, independientemente del sitio tumoral. Cabe resaltar que las fusiones NTRK son frecuentes en tumores poco comunes, como el fibrosarcoma infantil, el carcinoma secretor de glándulas salivales y de mama, y ciertos gliomas pediátricos; mientras que en los tumores más prevalentes, su frecuencia suele ser <5%<sup>24,25</sup>.

La detección de biomarcadores agnósticos requiere el uso de técnicas moleculares avanzadas, principalmente la secuenciación de ARN o ADN mediante NGS. En el caso de fusiones NTRK, la inmunohistoquímica puede emplearse como prueba de tamizaje inicial, aunque es necesaria su confirmación mediante FISH o NGS para garantizar especificidad y confiabilidad diagnóstica<sup>24,25</sup>.

### **Biobanco en medicina de precisión del cáncer**

El rápido avance en la identificación de biomarcadores y el desarrollo de técnicas moleculares

cada vez más complejas ha puesto en evidencia la necesidad de contar con infraestructuras que aseguren la disponibilidad, calidad y trazabilidad de las muestras biológicas<sup>26</sup>. En este escenario, los biobancos se han convertido en un eje estratégico para la medicina de precisión, al garantizar el manejo estandarizado de muestras y el acceso a datos clínicos y moleculares que respaldan la investigación traslacional y la práctica clínica.

Los biobancos con fines de investigación gestionan colecciones organizadas de muestras humanas (sangre, tejidos, ADN, orina, hisopados bucales, entre otras) junto con datos asociados (clínicos, sociodemográficos y moleculares)<sup>26</sup>. Estos recursos permiten estudios sobre enfermedades complejas como el cáncer, favoreciendo la generación de datos ómicos (genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos, entre otros), que la medicina de precisión integra con información clínica para mejorar la estratificación de pacientes y diseñar intervenciones personalizadas.

Operan bajo estándares éticos, legales y de calidad, siguiendo lineamientos de organismos como la International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE)<sup>27</sup>, lo que garantiza la validez y reproducibilidad de los estudios traslacionales<sup>28</sup>.

Más allá de la oncología, los biobancos contribuyen al diagnóstico de enfermedades genéticas raras. Para que los resultados sean generalizables, se requiere la participación de múltiples instituciones y regiones, así como la armonización de procedimientos de recolección y procesamiento. Esta estandarización controla variables preanalíticas que influyen en los resultados y asegura comparabilidad y calidad de las muestras<sup>29</sup>.

El desarrollo de proyectos colaborativos internacionales ha favorecido la creación de redes de biobancos o biorepositorios, así como de consorcios enfocados en enfermedades específicas. Estas iniciativas han facilitado el intercambio de recursos, conocimientos y experiencias, además de generar programas de educación y capacitación vinculados a la labor de los biobancos. Esto estimula la interoperabilidad y fomenta la investigación traslacional<sup>30</sup>, ejemplos destacados de este trabajo, incluyen el proyecto 100.000 Genomes en el Reino Unido, el UK Biobank<sup>31</sup>, el Cancer Genome Atlas (TCGA) y el consorcio LAGENO y biobanco del proyecto MUTOGRAPHS<sup>32</sup>, el BBMRI-ERIC (Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium) (<https://www.bbmri-eric.eu/>)<sup>30</sup> y la Biobank and Cohort Building Network (BCNet) (<https://bcnet.iarc.fr/>)

Existen diversos tipos de biobancos: poblacionales, especializados en enfermedades específicas como el cáncer, de organoides<sup>33</sup>, biobancos digitales, entre otros<sup>34</sup>. En oncología, algunos ejemplos del aporte de los biobancos incluyen el caso del cáncer de mama, cuya clasificación molecular fue posible gracias al análisis de muestras biobancadas, lo que ha permitido desarrollar tratamientos más eficaces para subtipos como *HER2* positivo o triple negativo<sup>35</sup>. Asimismo, han sido fundamentales para identificar variantes somáticas relevantes en cáncer de pulmón y colon, impulsando la medicina de precisión en la práctica clínica<sup>36</sup>.

A pesar de sus beneficios, la consolidación y sostenibilidad de los biobancos enfrenta desafíos significativos. Entre ellos destacan las limitaciones económicas, debido a la necesidad de una inversión sostenida en infraestructura, personal y tecnología. También persisten retos éticos, legales y técnicos, como la protección de datos personales, la obtención del consen-

timientos informados, la implementación de programas de control de calidad, el acceso equitativo a los datos, la gobernanza y la generación de confianza en los donantes. Esta última es fundamental para la sostenibilidad de las infraestructuras, por lo que se requieren políticas claras y transparentes que regulen el uso de las muestras y garanticen la confidencialidad<sup>37</sup>. Asimismo, la interoperabilidad entre biobancos y la estandarización de protocolos son requisitos técnicos esenciales para maximizar su utilidad.

Con los avances en inteligencia artificial y en el análisis de grandes volúmenes de datos, se prevé que los biobancos desempeñen un papel cada vez más relevante en la medicina de precisión. El futuro en oncología apunta hacia biobancos digitales integrados con herramientas de inteligencia artificial capaces de analizar grandes cantidades de información con rapidez y precisión<sup>34,38</sup>.

### Experiencia del biobanco terry fox

El BNTTF, del Instituto Nacional de Cancerología (INC) en Bogotá, Colombia, fue inaugurado a finales del año 2010 como un biobanco orientado a la investigación en enfermedades humanas, con énfasis en patologías de origen neoplásico. Su finalidad es facilitar, fortalecer y promover la generación de conocimiento científico en este campo.

Los objetivos del BNTTF incluyen la creación, conservación y gestión de una colección sistematizada de muestras biológicas (como plasma, suero, células blancas y fragmentos de tejido fresco congelado con y sin neoplasia), así como de los datos asociados de carácter epidemiológico, sociodemográfico y clínico, provenientes de personas diagnosticadas o en proceso de diagnóstico de una neoplasia, así como de individuos que se autorreconocen como libres



de esta condición. Todos ellos han otorgado su consentimiento informado amplio y voluntario para participar como donantes del BNTTF.

El BNTTF también administra las muestras fijadas en formalina e incluidas en parafina (FFIP), almacenadas en el archivo del Grupo de Patología Oncológica del INC, siempre que hayan sido o vayan a ser utilizadas en proyectos de investigación. Sin embargo, dichas muestras fueron recolectadas originalmente con fines diagnósticos, por lo que su uso secundario en investigación biomédica plantea dilemas éticos y legales sobre la necesidad de obtener o no un consentimiento informado que avale dicho uso. Este tema debe ser resuelto durante la evaluación que realiza el Comité de Ética en Investigación del INC a todo proyecto que solicite los servicios del BNTTF, acatando las recomendaciones nacionales e internacionales, como se tratará más adelante.

La infraestructura y recursos del BNTTF están al servicio de la comunidad científica mundial, lo que ha posibilitado su contribución en diversas iniciativas, entre ellas estudios multicéntricos internacionales. En dichos proyectos se colectan muestras biológicas y datos asociados sobre neoplasias específicas, con el propósito no solo de desarrollar la investigación propuesta, sino también de constituir biorepositorios que permitan el uso prospectivo de estas muestras y datos asociados en futuras investigaciones. Algunos ejemplos de este tipo de colaboración son el estudio Latin America Genomics of Breast Cancer Risk Study (LAGENO-BCR) (<https://reporter.nih.gov/project-details/10981537>) y el proyecto Mutographs of Cancer: Discovering the Causes of Cancer Through Mutational Signatures (<https://www.mutographs.org>)<sup>32</sup>. De igual manera, el BNTTF ha contribuido en investigaciones que han aportado datos relevantes sobre el genoma, transcriptoma y epidemiología molecular; en cánceres de tipo heredofamiliar<sup>39</sup>, cáncer de mama<sup>40</sup>, cáncer de próstata<sup>41</sup>, cáncer

colorectal<sup>42</sup>, cáncer gástrico<sup>43</sup>, entre otros.

Los datos generados por el BNTTF reflejan la amplitud de su colección. La Figura 1 muestra la distribución geográfica de los controles sanos y los casos (personas diagnosticadas con algún tipo de cáncer o tumores) donantes, evidenciando una representación nacional con mayor concentración en Bogotá D.C. y los departamentos de la región andina.

Adicionalmente el BNTTF es miembro de la International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) (<https://www.isber.org/>) y de la Red de Biobancos de Latinoamérica y el Caribe (REBLAC) ([www.cancer.gov.co](http://www.cancer.gov.co)), con los cuales comparte experiencias y contribuye al desarrollo de los biobancos en la región, consolidándose poco a poco como un recurso estratégico para la investigación oncológica en el ámbito nacional e internacional.

### **Regulación y aspectos éticos de los biobancos para investigación en cáncer en el contexto local e internacional.**

La investigación oncológica se apoya en biobancos que integran muestras biológicas con datos clínicos y moleculares. Estas colecciones son esenciales para validar biomarcadores, desarrollar terapias personalizadas y generar conocimiento sobre biología del cáncer. El valor científico depende de gobernanza ética y marcos normativos que garanticen derechos de donantes e integridad de datos<sup>44,45</sup>.

La historia biomédica demuestra que la ausencia de regulación adecuada conduce a abusos significativos. El caso de Henrietta Lacks, cuyos tumores originaron la línea celular HeLa sin consentimiento, ejemplifica la apropiación no autorizada de material biológico<sup>46</sup>. Más recientemente, se han documentado



controversias como la del pueblo Havasupai en Estados Unidos, cuyos datos genéticos fueron empleados para investigaciones no autorizadas; este, junto a otros casos, ha deteriorado la confianza entre comunidad, instituciones y académica<sup>47,48</sup>. Este tipo de situaciones demuestra que el uso de datos y especímenes biológicos requiere de una regulación clara y con participación comunitaria.

En Colombia, la Ley 2287 de 2023 constituye un hito al establecer el Sistema Nacional de Biobancos, regulando su creación, funcionamiento, trazabilidad y acceso<sup>49</sup>. Esta se complementa con la Ley 1374 de 2010 sobre información genética humana, la Ley 1581 de 2012 sobre protección de datos personales y la Resolución 8430 de 1993 sobre investigación en salud. Internacionalmente, la Declaración de Helsinki<sup>50</sup>, las Pautas CIOMS, las ISBER Best Practices y las OECD Guidelines constituyen referentes éticos y técnicos ampliamente aceptados. La Tabla 3 presenta elementos normativos internacionales y nacionales, y comparan lineamientos según cinco aspectos con conflictos éticos: consentimiento informado, protección de datos, cooperación internacional, inclusión y justicia social, recontacto y devolución.

**Consentimiento informado y su aplicación en biobancos oncológicos:** El consentimiento informado es la piedra angular de la participación ética en biobancos. La ambigüedad en estos procesos erosiona la confianza y limita la participación futura, como ocurrió en la recolección de datos genéticos de comunidades indígenas sin especificar usos secundarios<sup>51</sup>. En el contexto de biobancos, se ha debatido entre modelos *opt-in*, que requieren autorización explícita, y *opt-out*, donde la inclusión es automática, salvo manifestación en contra. Para estudios genómicos o secuenciación masiva, el modelo *opt-in* es el más recomendado<sup>52</sup>.

La Ley 2287 de 2023 establece que el consen-

timiento debe ser previo, expreso e informado, e introduce la posibilidad de consentimiento amplio para investigaciones futuras aprobadas por comités de ética<sup>49</sup>. Esto se alinea con la Declaración de Helsinki<sup>50</sup> y las Pautas CIOMS, que recomiendan modalidades como el consentimiento por niveles y el consentimiento dinámico mediante plataformas digitales.

En patología molecular y oncología, donde las muestras pueden revelar información predictiva o hereditaria, el consentimiento debe incluir políticas claras sobre hallazgos incidentales, comunicación a familiares y asesoría genética en caso necesario<sup>53</sup>.

**Protección de datos y usos futuros:** En investigación en patología molecular, especialmente en estudios genómicos, los datos asociados a las muestras biológicas son considerados datos sensibles y requieren protección reforzada. La Ley 1581 de 2012 y su reglamentación<sup>49</sup>, así como la normatividad internacional, exigen medidas de seguridad, pseudonimización y anonimización; este último, especialmente para la creación de bases de datos públicas, además de establecer restricciones a la transferencia internacional. Estas disposiciones se alinean con el GDPR europeo<sup>54</sup> y la HIPAA estadounidense<sup>55</sup> (Tabla 3).

Sin embargo, como se evidencia en la Tabla 3, no existe en Colombia la obligatoriedad de evaluaciones de impacto en protección de datos para proyectos de alto riesgo, a diferencia de lo que se recomienda internacionalmente. Este vacío es relevante porque la secuenciación masiva puede permitir la reidentificación de un individuo incluso a partir de datos anonimizados<sup>56</sup>. Además, la investigación con datos genómicos no está contemplada explícitamente en la Resolución 8430 de 1993<sup>49</sup>, lo que genera zonas grises regulatorias que requieren revisión urgente para fortalecer la protección de las personas y garantizar su derecho a la privacidad.

**Tabla 3.**

Comparativo entre la normativa colombiana en biobancos y los principales referentes internacionales según cinco problemáticas éticas y legales: consentimiento informado, protección de datos, cooperación internacional y transferencia transfronteriza, inclusión y justicia social, y recontacto y devolución de resultados.

Problemática	Marco normativo colombiano	Referentes internacionales	Correspondencia / Comentarios	Brechas y desafíos en Colombia
Consentimiento informado	Ley 2287 de 2023 (arts. 3, 5, 9–15): consentimiento previo, expreso, informado; posibilidad de consentimiento amplio. Resolución 8430 de 1993: requisitos básicos de CI. Ley 23 de 1981: ética médica.	Declaración de Helsinki (2013); CIOMS (2016): consentimiento amplio, dinámico y por niveles; UNESCO (2005); Informe Belmont (1979).	Coinciden en principios de autonomía, voluntariedad y posibilidad de recontacto. Colombia reconoce consentimiento amplio, pero aún incipiente en dinámico/digital.	Desarrollar modelos de consentimiento dinámico digital, incluir consentimiento por niveles y protocolos claros sobre hallazgos incidentales y asesoría genética.
Protección de datos	Ley 1581 de 2012 y Decreto 1377/2013: protección de datos sensibles. Ley 2287/2023 (arts. 5, 16, 17): regula transferencia internacional.	GDPR (UE, 2018); HIPAA (EE. UU.); ISO/IEC 27001:2022: seguridad y ciberseguridad.	Colombia comparte principios de minimización y confidencialidad. Existen bases sólidas para datos sensibles genómicos.	No hay obligatoriedad de evaluaciones de impacto en proyectos de alto riesgo (como el GDPR). Riesgo de reidentificación por datos genómicos masivos.
Cooperación internacional y transferencia transfronteriza	Ley 2287/2023 (arts. 11, 16, 17, 20): consentimiento expreso para exportación, verificación de protección adecuada del país receptor. Ley 1581/2012: regula transferencia internacional de datos.	CIOMS (2016); OECD Guidelines (2009); GDPR: cláusulas de adecuación. BBMRI-ERIC (2020): interoperabilidad.	Alineación en requerir autorización y protección adecuada. Se reconoce la necesidad de equidad en transferencia.	Falta de mecanismos para evaluar riesgos geopolíticos y tecnológicos (ej. BigTech). Necesidad de protocolos de soberanía digital.
Inclusión, representatividad y justicia social	Ley 2287/2023 (art. 3, 17): inclusión de poblaciones diversas, acuerdos con comunidades étnicas, beneficio compartido.	CIOMS (2016); CARE Principles (2019); UNESCO (2005).	Coinciden en equidad, soberanía de datos indígenas, beneficio compartido.	Déficit de representatividad latinoamericana en repositorios genómicos globales. Persisten usos no autorizados de material indígena. Se requieren guías específicas para consulta previa y beneficio compartido.
Recontacto y devolución de resultados	Ley 2287/2023 (arts. 19–20): devolución de hallazgos clínicamente relevantes.	Declaración de Helsinki (2013); CIOMS (2016): obligación ética de devolver hallazgos clínicos útiles; ISBER (2023): trazabilidad y comunicación.	Se reconoce el principio de devolución con asesoría profesional.	Falta de guías operativas para pruebas genómicas en investigación, ausencia de protocolos institucionales para recontacto, escaso reconocimiento del asesoramiento genético.

**Notas:** CIOMS= Council for International Organizations of Medical Sciences; ISBER= International Society for Biological and Environmental Repositories; OECD= Organization for Economic Co-operation and Development; BBMRI-ERIC= Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium; GDPR= General Data Protection Regulation (Unión Europea); HIPAA= Health Insurance Portability and Accountability Act (Estados Unidos); ISO= International Organization for Standardization; CARE= Collective Benefit, Authority to Control, Responsibility, Ethics; SOPs= Standard Operating Procedures.

**Cooperación internacional y transferencia transfronteriza:** La investigación en cáncer es crecientemente transnacional, dependiendo del intercambio de muestras y datos en grandes consorcios. Antes de la Ley 2287 de 2023, la transferencia internacional de especímenes desde Colombia carecía de una regulación clara, lo que facilitaba el envío no supervisado de muestras a países con mayor capacidad científica y tecnológica, concentrando el poder de análisis y generación de conocimiento<sup>57</sup>.

Esta dinámica, observada históricamente en bioprospección y estudios genéticos en países de ingresos medios, ha generado desigualdades en el acceso a beneficios y en la autoría científica. Situaciones documentadas en proyectos de secuenciación a gran escala en África y Asia, donde los datos genómicos fueron transferidos a laboratorios extranjeros para su análisis sin que los países de origen recibieron acceso pleno a los datos procesados ni a los beneficios comerciales generados<sup>58</sup>.

En respuesta, la Ley 2287 de 2023<sup>49</sup> exige consentimiento expreso para exportar muestras y verificar que el país receptor ofrece un nivel de protección adecuado, en coherencia con el GDPR<sup>54</sup> y las Pautas CIOMS<sup>59</sup>. No obstante, como muestra la Tabla 3, el marco colombiano aún carece de mecanismos para evaluar riesgos geopolíticos y tecnológicos, especialmente cuando los datos se almacenan en infraestructuras controladas por corporaciones tecnológicas globales (*BigTech*), generando concentraciones oligopólicas de datos y riesgos para la soberanía digital<sup>60</sup>.

**Inclusión, representatividad y justicia social en investigación:** La justicia social es un principio fundamental en bioética y derechos humanos<sup>59</sup>, y está incorporada en la Ley 2287<sup>49</sup>, que ordena garantizar la inclusión de poblaciones diversas

y establecer acuerdos de beneficio compartido con comunidades étnicas. Esto se alinea con los Principios CARE<sup>61</sup> y con las Pautas CIOMS<sup>59</sup> (Tabla 3).

Sin embargo, la realidad muestra que los grandes repositorios genómicos globales están sobrerrepresentados por poblaciones de ascendencia europea<sup>62</sup>, lo que limita la aplicabilidad de hallazgos a poblaciones latinoamericanas y puede sesgar algoritmos diagnósticos y terapéuticos.

En países en desarrollo, otro problema recurrente es el uso no autorizado de material biológico de comunidades indígenas, como las amazónicas, sin consulta previa ni acuerdos de beneficio<sup>63</sup>. Esto perpetúa desigualdades históricas y convierte a las comunidades en meras proveedoras de recursos biológicos para terceros. Se requieren mecanismos robustos de consulta previa, acuerdos formales y participación comunitaria efectiva<sup>64</sup>. En oncología de precisión, esta falta de representatividad puede traducirse en biomarcadores menos efectivos y algoritmos con menor precisión en la población local<sup>65</sup>.

**Recontacto y devolución de resultados:** El recontacto de participantes y la devolución de resultados clínicamente relevantes son temas de debate ético global. La Ley 2287 de 2023 contempla devolver hallazgos con implicaciones clínicas, siempre que sean validados y acompañados de asesoría profesional<sup>49</sup>. Por otro lado, las Pautas CIOMS<sup>59</sup> y la Declaración de Helsinki<sup>50</sup> respaldan la obligación ética de comunicar hallazgos con utilidad clínica y acción disponible, pero también reconocen el derecho a no saber<sup>66</sup>.

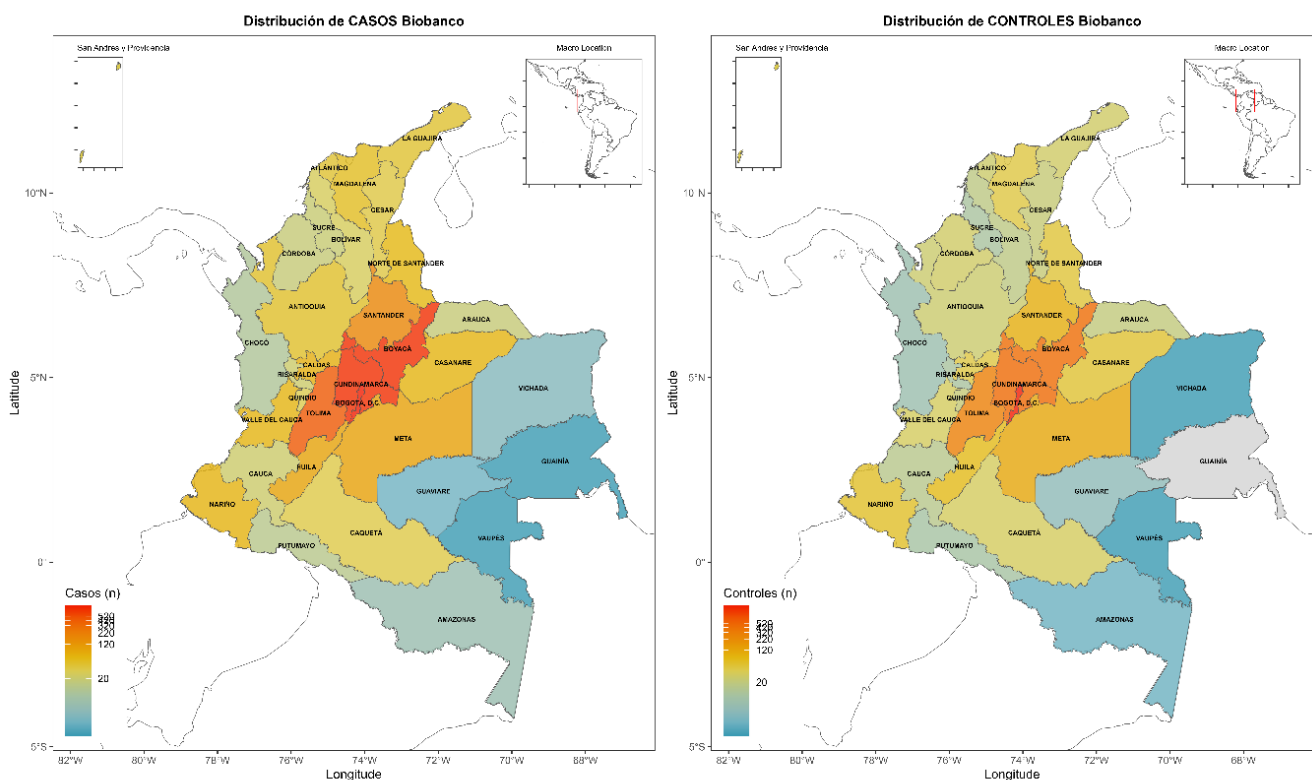
En patología molecular, esto incluye variantes germinales en genes como BRCA1/2, cuyo

conocimiento puede modificar conductas de prevención y tratamiento<sup>67</sup>. Para ello, los consentimientos deben incluir cláusulas específicas de recontacto y entrega de resultados, y los biobancos deben contar con protocolos, sistemas de información actualizados y capacidad para proveer asesoría genética.

En Colombia, persisten desafíos importantes, como la falta de regulación específica para pruebas genómicas en investigación, el escaso reconocimiento institucional del asesoramiento genético y la ausencia de guías operativas para la implementación de estos procesos (Tabla 3).

**Figura 1.**

**Distribución geográfica de los donantes del Banco Nacional de Tumores “Terry Fox” (BNTTF) en Colombia.** El mapa muestra tanto los casos correspondientes a pacientes con diagnóstico de cáncer o tejidos tumorales (Derecha) como controles sanos (Izquierda) incluidos en el biobanco.



## Tabla de siglas

Sigla	Significado
IHC	Inmunohistoquímica
ISH	Hibridación in situ
FISH	Fluorescent in situ hybridization
CISH	Chromogenic in situ hybridization
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)
RT-PCR	Reverse Transcription PCR
qPCR	Quantitative PCR
dPCR	Digital PCR
NGS	Next Generation Sequencing (Secuenciación de nueva generación)
CGP	Comprehensive Genomic Profiling (Perfil genómico integral)
PP/P	Variantes probablemente patogénicas o patogénicas
INDEL	Inserciones y deleciones
CNV	Copy Number Variation (Variación en el número de copias)
SNV	Single Nucleotide Variant
SV	Structural Variants
MSI	Microsatellite Instability (Inestabilidad de microsatélites)
TMB	Tumor Mutational Burden (Carga mutacional tumoral)
TPS	Tumor Proportion Score
CPS	Combined Positive Score
IC	Immune Cell Score
TAP	Tumor Area Positivity
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
CGH	Comparative Genomic Hybridization
FFPE	Formalin-Fixed Paraffin-Embedded
FFIP	Formalina-Fijado e Incluido en Parafina
BNTTF	Banco Nacional de Tumores Terry Fox
ISBER	International Society for Biological and Environmental Repositories
REBLAC	Red de Biobancos de Latinoamérica y el Caribe
BBMRI-ERIC	Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
GDPR	General Data Protection Regulation
HIPAA	Health Insurance Portability and Accountability Act
PFS	Progression-Free Survival (Supervivencia libre de progresión)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group



## Referencias

1. Parra-Medina R. Patología oncológica molecular aplicada. Primera edición. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; 2024.
2. da Cunha IW, de Almeida Coudry R, de Macedo MP, de Assis EACP, Stefani S, Soares FA. A call to action: molecular pathology in Brazil. *Surgical and Experimental Pathology*. [Internet] 2023;4(1):15. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s42047-021-00096-1>
3. Chen H, Luthra R, Goswami RS, Singh RR, Roy-Chowdhuri S. Analysis of Pre-Analytic Factors Affecting the Success of Clinical Next-Generation Sequencing of Solid Organ Malignancies. *Cancers (Basel)*. [Internet] 2015;7(3):1699–715. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers7030859>.
4. Tjota MY, Segal JP, Wang P. Clinical Utility and Benefits of Comprehensive Genomic Profiling in Cancer. *J Appl Lab Med*. [Internet] 2024;9(1):76–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jalm/jfad091>.
5. Spencer S, Ye W, Peng S, Zou D. Cost-Effectiveness Analysis of Comprehensive Genomic Profiling in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Using Real-World Data. *J Mol Diagn*. [Internet] 2025;27(9):850–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2025.05.011>.
6. Aldea M, Friboulet L, Apcher S, Jaulin F, Mosele F, Sourisseau T, et al. Precision medicine in the era of multi-omics: can the data tsunami guide rational treatment decision? *ESMO Open*. [Internet] 2023;8(5):101642. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101642>.
7. Saldanha EF, Cordeiro de Lima VC, Fares A, Corassa M, Gil-Santana L, Arrieta O, et al. Real-world characteristics and outcomes of ERBB2-mutant NSCLC in Latin American patients (CLICaP). *Oncologist*. [Internet] 2025;30(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae347>.
8. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*. [Internet] 2005;105(7):2640–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-08-3097>.
9. Jørgensen JT. Twenty-five years with companion diagnostics. *Chin Clin Oncol*. [Internet] 2023;12(6):65–65. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/cco-23-96>.
10. Mendivelso-González DF, Clavijo Cabezas D, Montoya L, Plazas Vargas M, López-Correa P, Colón E, et al. HER2-low prevalence among Hispanic/Latino women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. [Internet] 2024;19(12):e0315287. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315287>.
11. Sholl LM, Cooper WA, Kerr KM, Tan D, Tsao MS et al. (Eds). *IASLC Atlas of molecular testing for targeted therapy in lung cancer*. Denver: International Association for the Study of Lung Cancer; [Internet] 2023. Disponible en: <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines/iaslc-atlas-molecular-testing-targeting-2>
12. Parra-Medina R, Castañeda-González JP, Montoya L, Paula Gómez-Gómez M, Clavijo Cabezas D, Plazas Vargas M. Prevalence of oncogenic driver mutations in Hispanics/Latin patients with lung cancer. A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. [Internet] 2023;185:107378.

- Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107378>.
13. Garassino MC, Sands J, Paz-Ares L, Lisberg A, Johnson M, Pérol M, et al. PL02.11 Normalized Membrane Ratio of TROP2 by Quantitative Continuous Scoring is Predictive of Clinical Outcomes in TROPION-Lung 01. *Journal of Thoracic Oncology*. [Internet] 2024;19(10):S2–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.015>
  14. Parra-Medina R, Guerron-Gomez G, Mendivelso-González D, Gil-Gómez JH, Alzate JP, Gomez-Suarez M, et al. Deep learning in histopathology images for prediction of oncogenic driver molecular alterations in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. [Internet] 2025;14(5):1756–69. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/tlcr-2024-1196>.
  15. Parra-Medina R, Sua LF, Polo-Nieto JF, Baldión AM, Moreno MC, Serna A, et al. Consenso de expertos multidisciplinario para la calidad diagnóstica y uso de biomarcadores en cáncer de pulmón. Asociación Colombiana de Patología (ASOCOLPAT). 2023. *Revista Colombiana de Neumología*. [Internet] 2024;36(2):88–102. Disponible en: <https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v36.n2.2024.973>
  16. Heredia D, Mas L, Cardona AF, Oyervides V, Motta Guerrero R, Galvez-Nino M, et al. A high number of co-occurring genomic alterations detected by NGS is associated with worse clinical outcomes in advanced EGFR-mutant lung adenocarcinoma: Data from LATAM population. *Lung Cancer*. [Internet] 2022;174:133–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.11.002>
  17. Ordóñez-Rubiano EG, Siabato C, Rincón-Arias N, Pulido PA, Pimienta-Redondo HD, Espinosa-Gaona S, et al. Diffuse gliomas: insights into clinical and histopathological features and survival rates from two centers in a middle-income country. *Front Oncol*. [Internet] 2025;15. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1529456>
  18. Rubiano EGO, Baldoncini M, Cómbita AL, Payán-Gómez C, Gómez-Amarillo DF, Hakim F, et al. Understanding the molecular profiling of diffuse gliomas classification: A brief overview. *Surg Neurol Int*. [Internet] 2023;14:225. Disponible en: [https://doi.org/10.25259/SNI\\_209\\_2023](https://doi.org/10.25259/SNI_209_2023).
  19. Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *New England Journal of Medicine*. [Internet] 2023;389(7):589–601. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304194>.
  20. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol*. [Internet] 2019;12(1):92. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0779-5>.
  21. Yi M, Zheng X, Niu M, Zhu S, Ge H, Wu K. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Mol Cancer*. [Internet] 2022;21(1):28. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01489-2>.
  22. Akhtar M, Rashid S, Al-Bozom IA. PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know. *Diagn Pathol*. [Internet] 2021;16(1):94. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01151-x>.
  23. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Insta-

- bility-High Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*. [Internet] 2019;25(13):3753–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4070>.
24. Hechtman JF. NTRK insights: best practices for pathologists. *Mod Pathol*. [Internet] 2022;35(3):298–305. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00913-8>.
  25. Nguyen MA, Colebatch AJ, Van Beek D, Tierney G, Gupta R, Cooper WA. NTRK fusions in solid tumours: what every pathologist needs to know. *Pathology*. [Internet] 2023;55(5):596–609. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2023.05.002>.
  26. Hewitt R, Watson P. Defining biobank. *Biopreserv Biobank*. [Internet] 2013;11(5):309–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/bio.2013.0042>.
  27. Kaye J, Organisation for Economic Co-operation and Development. Building a foundation for biobanking: the 2009 OECD guidelines on human biobanks and genetic research databases (HBGRDs). *Eur J Health Law*. [Internet] 2010;17(2):187–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1163/157180910x12665776638821>.
  28. Snapes E, Simeon-Dubach D. ISBER Best Practices for Repositories, Moving Toward the Fifth Edition. *Biopreserv Biobank*. [Internet] 2022 Feb;20(1):107–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/bio.2022.29102.ejs>
  29. Müller H, Dagher G, Loibner M, Stumptner C, Kungl P, Zatloukal K. Biobanks for life sciences and personalized medicine: importance of standardization, biosafety, biosecurity, and data management. *Curr Opin Biotechnol*. [Internet] 2020;65:45–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.12.004>.
  30. Aarden E. Infrastructuring European scientific integration: Heterogeneous meanings of the European biobanking infrastructure BBMRI-ERIC. *Soc Stud Sci*. [Internet] 2023;53(4):572–98. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/03063127231162629>.
  31. Conroy MC, Lacey B, Bešević J, Omiyale W, Feng Q, Effingham M, et al. UK Biobank: a globally important resource for cancer research. *Br J Cancer*. [Internet] 2023;128(4):519–27. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02053-5>.
  32. Perdomo S, Abedi-Ardekani B, de Carvalho AC, Ferreira-Iglesias A, Gaborieau V, Cattiaux T, et al. The Mutographs biorepository: A unique genomic resource to study cancer around the world. *Cell genomics*. [Internet] 2024;4(3):100500. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2024.100500>.
  33. Yang H, Cheng J, Zhuang H, Xu H, Wang Y, Zhang T, et al. Pharmacogenomic profiling of intra-tumor heterogeneity using a large organoid biobank of liver cancer. *Cancer Cell*. [Internet] 2024;42(4):535–551.e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.03.004>.
  34. Policiuc L, Nutu A, Zanoaga O, Mehterov N, Braicu C, Berindan-Neagoe I. Current aspects in biobanking for personalized oncology investigations and treatments. *Med Pharm Rep*. [Internet] 2023;96(3):235–45. Disponible en: <https://doi.org/10.15386/mpr-2647>.
  35. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. [Internet]

- 2000;406(6797):747–52. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/35021093>.
36. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. [Internet] 2017;17(2):79–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.126>
  37. Knoppers BM, Harris JR, Budin-Ljøsne I, Dove ES. A human rights approach to an international code of conduct for genomic and clinical data sharing. *Hum Genet*. [Internet] 2014;133(7):895–903. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1432-6>
  38. Brancato V, Esposito G, Coppola L, Cavaliere C, Mirabelli P, Scapicchio C, et al. Standardizing digital biobanks: integrating imaging, genomic, and clinical data for precision medicine. *J Transl Med*. [Internet] 2024;22(1):136. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-04891-8>.
  39. Manotas MC, Rivera AL, Gómez AM, Abisambra P, Guevara G, Medina V, et al. SDHB exon 1 deletion: A recurrent germline mutation in Colombian patients with pheochromocytomas and paragangliomas. *Front Genet*. [Internet] 2022;13:999329. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.999329>.
  40. Ambriz-Barrera F, Rojas-Jiménez E, Díaz-Velásquez CE, De-La-Cruz-Montoya AH, Martínez-Gregorio H, Ruiz-De-La-Cruz M, et al. Mutational spectrum of breast cancer by shallow whole-genome sequencing of cfDNA and tumor gene panel analysis. *PLoS One*. [Internet] 2024;19(9):e0308176. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0308176>
  41. Ardila HJ, Sanabria-Salas MC, Meneses X, Rios R, Huertas-Salgado A, Serrano ML. Circulating miR-141-3p, miR-143-3p and miR-200c-3p are differentially expressed in colorectal cancer and advanced adenomas. *Mol Clin Oncol*. [Internet] 2019 Aug;11(2):201–7. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/mco.2019.1876>
  42. Díaz-Gay M, dos Santos W, Moody S, Kazachkova M, Abbasi A, Steele CD, et al. Geographic and age variations in mutational processes in colorectal cancer. *Nature*. [Internet] 2025;643(8070):230–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09025-8>.
  43. Guerra J, Estrada-Florez AP, Lott PC, Pinto C, Pinheiro M, Chiu KA, et al. The role of multi-organ cancer predisposition genes in the risk of inherited and histologically diverse gastric cancer. *EBioMedicine*. [Internet] 2025;116:105759. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105759>.
  44. Yuille M, van Ommen GJ, Bréchet C, Cambon-Thomsen A, Dagher G, Landegren U, et al. Biobanking for Europe. *Brief Bioinform*. [Internet] 2008;9(1):14–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bib/bbm050>
  45. Hewitt R, Watson P. Defining biobank. *Biopreserv Biobank*. [Internet] 2013;11(5):309–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/bio.2013.0042>
  46. Skloot R. *The Immortal Life of Henrietta Lacks*. New York: Crown; 2010. 381p.
  47. Sterling RL. Genetic research among the Havasupai—a cautionary tale. *Virtual Mentor*. [Internet] 2011;13(2):113–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2011.13.2.hlaw1-1102>.



48. Garrison NA, Hudson M, Ballantyne LL, Garba I, Martinez A, Taulii M, et al. Genomic Research Through an Indigenous Lens: Understanding the Expectations. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* [Internet] 2019;20:495–517. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-015434>.
49. Congreso de la República de Colombia. Ley 2287 de 2023. Por medio de la cual se crea el Sistema Nacional de Biobancos y se regula el funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica, biotecnológica y epidemiológica y se dictan otras disposiciones. *Diario Oficial No. 52.354 del 18 de enero de 2023.* Disponible en: [https://www.redjurista.com/Documents/ley\\_2287\\_de\\_2023\\_.aspx#/](https://www.redjurista.com/Documents/ley_2287_de_2023_.aspx#/)
50. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* [Internet] 2013;310(20):2191–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
51. Sterling RL. Genetic research among the Havasupai—a cautionary tale. *Virtual Mentor.* [Internet] 2011;13(2):113–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/virtualmentor.2011.13.2.hlaw1-1102>.
52. Mikkelsen RB, Gjerris M, Waldemar G, Sandøe P. Broad consent for biobanks is best - provided it is also deep. *BMC Med Ethics.* [Internet] 2019;20(1):71. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12910-019-0414-6>.
53. Olivieri DJ, Berridge-Green A, Othus M, Radich JP, Advani AS, Erba HP, et al. Biobanking and consent to future biospecimen use among adults enrolled in SWOG trials from 2000 to 2024. *Blood Cancer J.* [Internet] 2025;15(1):85. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-025-01294-w>.
54. European Parliament and Council. Regulation (EU) 2016/679 (General Data Protection Regulation). *Official Journal of the European Union.* 2016 Apr 27.
55. U.S. Department of Health and Human Services. Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) Privacy Rule. *Federal Register.* 2000;65(250):82462–829.
56. Robertson HT, de los Campos G, Allison DB. Turning the analysis of obesity-mortality associations upside down: modeling years of life lost through conditional distributions. *Obesity (Silver Spring).* [Internet] 2013;21(2):398–404. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/oby.20019>.
57. Harris JR, Burton P, Knoppers BM, Lindpaintner K, Bledsoe M, Brookes AJ, et al. Toward a roadmap in global biobanking for health. *Eur J Hum Genet.* [Internet] 2012;20(11):1105–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.96>.
58. de Vries J, Munung SN, Matimba A, McCurdy S, Ouwe Missi Oukem-Boyer O, Staunton C, et al. Regulation of genomic and biobanking research in Africa: a content analysis of ethics guidelines, policies and procedures from 22 African countries. *BMC Med Ethics.* [Internet] 2017;18(1):8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12910-016-0165-6>.
59. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans.* Geneva: CIOMS. [Internet] 2016. Disponible en: <https://doi.org/10.56759/rgxl7405>



60. Ramsay M. African genomic data sharing and the struggle for equitable benefit. *Patterns* (N Y). [Internet] 2022;3(1):100412. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.patter.2021.100412>.
61. Carroll SR, Garba I, Figueroa-Rodríguez OL, Holbrook J, Lovett R, Materechera S, et al. The CARE Principles for Indigenous Data Governance. *Data Sci J*. [Internet] 2020;19. Disponible en: <https://doi.org/10.5334/dsj-2020-043>
62. Sirugo G, Williams SM, Tishkoff SA. The Missing Diversity in Human Genetic Studies. *Cell*. [Internet] 2019;177(1):26–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.04.032>.
63. Hudson M, Garrison NA, Sterling R, Caron NR, Fox K, Yracheta J, et al. Rights, interests and expectations: Indigenous perspectives on unrestricted access to genomic data. *Nat Rev Genet*. [Internet] 2020;21(6):377–84. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0228-x>.
64. Arbour L, Cook D. DNA on loan: issues to consider when carrying out genetic research with aboriginal families and communities. *Community Genet*. [Internet] 2006;9(3):153–60. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000092651>.
65. Popejoy AB, Fullerton SM. Genomics is failing on diversity. *Nature*. [Internet] 2016;538(7624):161–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/538161a>.
66. 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. *Genet Med*. [Internet] 2012;14(4):361–84. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/gim.2012.23>.
67. Manchanda R, Burnell M, Gaba F, Desai R, Wardle J, Gessler S, et al. Randomised trial of population-based BRCA testing in Ashkenazi Jews: long-term outcomes. *BJOG*. [Internet] 2020;127(3):364–75. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15905>.