

**REGISTRO DE ASOCIACIONES
FAMILIARES DE GAMMAPATÍAS
MONOCLONALES Y ESTUDIO
CASO-CONTROL DE FACTORES
GENÉTICOS ASOCIADOS**

**José M. Hernández Martín
Pilar Giraldo Castellanos
Jesús M^a Hernández Rivas**

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El cáncer es una enfermedad de los genes en el sentido de que procede de una célula en la que ha existido un cambio genético (en la secuencia de DNA) ó epigenético (alteración en el modo en que se expresan los genes). Sin embargo, ello no supone que sea una enfermedad hereditaria (salvo en un mínimo porcentaje de tipos de cáncer). Se considera, no obstante, que existen varias clases de factores de riesgo, que influirían en las mutaciones genéticas origen del desarrollo de la célula cancerosa, unas de tipo bacteriano ó vírico, otras ambientales y otras de predisposición familiar por la existencia de alteraciones transmisibles en genes de reparación ó supresión que conducirían al aumento de probabilidad de padecer cáncer (*Muñoz 1997*).

La Gammapatías Monoclonales (GM) son un grupo de enfermedades caracterizadas por la aparición de una banda homogénea de proteína en el proteinograma (componente monoclonal), que es producida por una clona de células linfoides B idiotípicas (células plasmáticas) de crecimiento incontrolado.

El diagnóstico de GM se realiza de forma casual en el 70% de las ocasiones en el curso de una revisión rutinaria del estado de salud sin encontrar enfermedad asociada alguna, se denomina entonces gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), en el 30% restante forma parte de las manifestaciones correspondientes a un síndrome linfoproliferativo maligno de origen B (SLP), mayoritariamente Mieloma Múltiple (MM).

Se han descrito GM asociadas a otras enfermedades diferentes de los síndromes linfoproliferativos de estirpe B (carcinomas, leucemias, síndromes mieloproliferativos, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunes) (*Lynch 2005*), así como secundarias a procedimientos terapéuticos como quimioterapia, radioterapia o trasplante. Finalmente se ha descrito un incremento de GM asociado al envejecimiento de manera que las GM son muy infrecuentes en la adolescencia y juventud, mientras que más del 3% de los sujetos mayores de 50 años y más del 5% de los mayores de 70 años pueden presentar esta alteración (*Kyle, 2006*).

La observación de una GM es un hallazgo frecuente entre la población. Su aparición se ha descrito asociada a exposición a factores ambientales diversos como lo demuestran algunas cohortes y estudios caso-control. La exposición a altas dosis de radiación (*Gilbert 1989, López-Abente 1999*) y algunas ocupaciones como el trabajo en granjas (*Alabanja 1988, Pearce 1989*), especialmente de ganado ovino, e industrias petroquímicas (*Bezabeh 1996*), el consumo de alcohol y el tabaco o la exposición prolongada a estímulos antigénicos (*Katusic 1989*) ó sustancias tóxicas se han descrito como inductores de su aparición. Especialmente susceptibles parecen las

exposiciones laborales a asbestos, fertilizantes y aceite mineral (*Pasqualetti 1996*). Sin embargo, la mayoría de estas asociaciones no han sido demostradas en estudios posteriores.

Se han descrito también asociaciones familiares de pacientes con mieloma y otros síndromes linfoproliferativos (*Morris-Brown 1999*), discutiéndose si tales asociaciones serían reflejo de factores genéticos comunes (*Treon, 2006; Lynch, 2001*), ó por el contrario podrían explicarse por la existencia de factores ambientales, como apoyaría las descripciones de gammapatías en parejas (*Linnet 1984*). Los estudios realizados en registros poblacionales de los países nórdicos incluido el registro poblacional de cáncer de Islandia apoyan la hipótesis de una incidencia familiar de gammapatías monoclonales y cáncer (*Chang, 2005; Altieri, 2005*).

El perfeccionamiento de las herramientas de estudio genético y de las técnicas de biología molecular, permite en la actualidad explorar con mayor profundidad estas asociaciones. Así, para conocer qué genes pueden predisponer a padecer una neoplasia linfoide B (mieloma o linfoma) es útil realizar un estudio de polimorfismos. Una de las consecuencias del proyecto de secuenciación del genoma humano ha sido la reciente realización de un mapa de todos los polimorfismos (proyecto HapMap), que permite establecer las diferencias existentes entre distintas poblaciones humanas. Asimismo el desarrollo de la tecnología de los microarrays ha permitido analizar miles de genes en un solo experimento. Con esta estrategia es posible analizar la práctica totalidad de los genes en un solo experimento. El estudio de polimorfismos en las secuencias de ADN de los casos familiares de GM puede ampliar el conocimiento y dar a conocer mutaciones similares en genes que pueden predisponer a padecer neoplasias linfoides B (mieloma o linfoma).

HIPÓTESIS

- Existe evidencia científica de la ocurrencia de Gammapatías Monoclonales en asociaciones familiares. Conociendo la incidencia de Gammapatía Monoclonal en nuestro país, es de suponer que esta asociación sea elevada, sin que existan estudios sobre ello.
- Determinados factores ambientales pueden explicar algunas asociaciones, ó ser factores de riesgo adicionales a causas genéticas.
- Dichas asociaciones deben tener una base genética no bien estudiada hasta ahora, que las nuevas técnicas de análisis de polimorfismos en el DNA pueden ayudar a investigar

OBJETIVOS

- **Principales:**
 - Evaluar prospectivamente la incidencia de Gammapatía Monoclonal y Síndromes Linfoproliferativos asociados en familiares (hasta 2º grado) de sujetos afectados de Gammapatía Monoclonal en España.
 - Estudio de posibles polimorfismos genéticos asociados a esta agrupación familiar.
 - Estudio caso-control de factores genéticos comunes en estas asociaciones familiares.
- **Secundarios:**
 - Elaborar un registro de gammapatías monoclonales familiares.
 - Detectar los subtipos bioquímicos y otras características clínico-biológicas de las gammapatías ó síndromes linfoproliferativos, que puedan ser comunes entre los pacientes familiares.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Estudio prospectivo y analítico de caso-control para determinar variables familiares genéticas de asociación que permitan predecir riesgo de desarrollar enfermedades clonales de línea B.

Sujetos del estudio:

Pacientes afectados de Gammapatías Monoclonales (Mieloma, Gammapatía Monoclonal de significado incierto (GMSI), Leucemia de células plasmáticas, Amiloidosis Primaria, Plasmocitomas solitarios, Waldenström) (propósitos) que tengan familiares de hasta 2º grado que padezcan ó hayan padecido Mieloma, GMSI, Leucemia de células plasmáticas, Amiloidosis Primaria, Plasmocitomas solitarios Waldenström, LLC, LNH u otros SLP.

Grupo control: Se dispone de una base de sujetos españoles sanos estudiados con la misma tecnología y disponibles en los centros de estudio del genoma españoles. Para su uso se ha contactado con el Prof. Ángel Cariacedo de la Universidad de Santiago.

Ámbito del estudio:

Los pacientes diagnosticados en los Servicios de Hematología y otros Servicios de todos los Hospitales nacionales pertenecientes al Grupo Español de Mieloma (GEM) y PETHEMA, que quieran participar, en los que el estudio sea aprobado por su Comité Ético de Ensayos Clínicos (CEIC).

Variables del estudio:

- Datos demográficos y diagnóstico del propósito, datos demográficos del familiar/es afecto, diagnóstico de los mismos y lugar del diagnóstico (Anexo I).
- Características clínico-biológicas de la GM ó SLP (Tipo de Componente M, cuantía del mismo, porcentaje de infiltración medular de células plasmáticas ó linfoplasmáticas, posibles alteraciones genéticas asociadas a la GM).
- Factores ambientales del propósito y familiar/es afectados (*Anexos III y VI*).
- Resultados de análisis de polimorfismos de ADN por microarrays del propósito, familiar/es afectados y controles.

Muestras del estudio:

De cada individuo (propósitos y familiar/es enfermos) se extraerán 2 tubos de 5 ml de sangre con EDTA y 1 tubo de 10 ml de sangre sin anticoagulante (del que se separará el suero correspondiente (aproximadamente 5 ml de suero).

Periodo del estudio

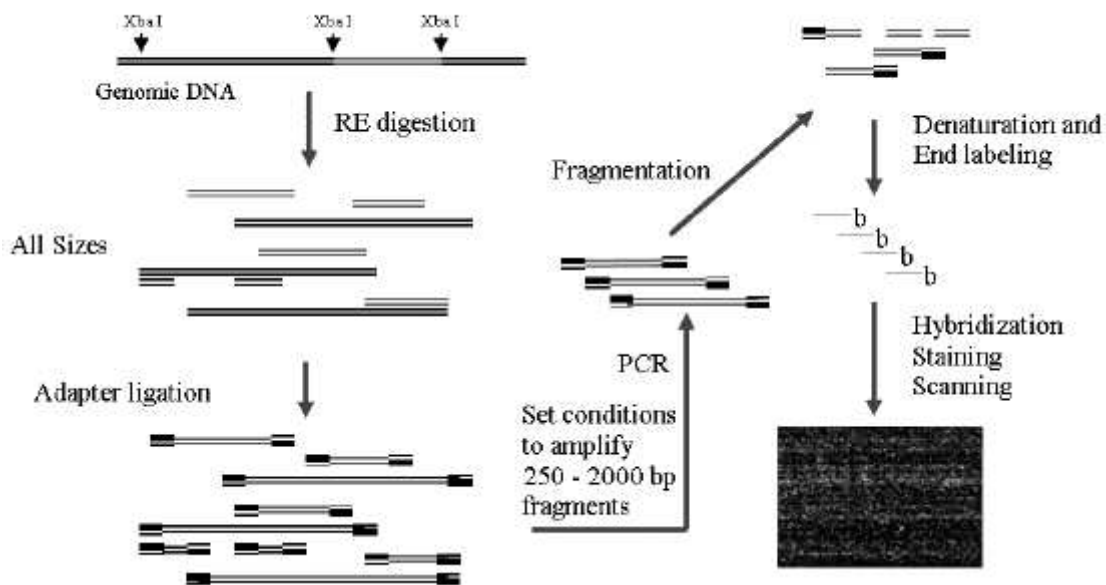
El estudio tendrá una duración de tres años, con un periodo de difusión y puesta en marcha del proyecto (educación de Investigadores locales, aprobaciones de los CEIC y realización de primeros casos de 1 año).

Metodología genética:

En todos los enfermos y en sus familiares en primer grado se analizarán muestras de ADN extraído de sangre periférica (SP). El ADN se hibridará con el chip de Affymetrix "SNP array 6.0", chip que es capaz de detectar 1.000.000 poliformismos de un único nucleótido. Este chip está compuesto, a su vez, de 2 chips, uno para la hibridación específica de fragmentos de ADN digeridos con Xba I y otro para fragmentos digeridos con Hind III. La muestra de partida será la SP, de la que se recogerán 20 ml en EDTA. Posteriormente, de manera abreviada, la metodología que se empleará será:

- a) Extracción de ADN. El ADN será extraído de acuerdo a las recomendaciones de Affymetrix siguiendo la metodología tradicional: fenol cloroformo y purificación por columnas de "Quiagén".
- b) Tras la extracción el ADN se limpiará mediante dilución en buffer TE-EDTA a una concentración de 50ng/uL.
- c) Digestión enzimática con Xba I y Hind III.
- d) Unión mediante el uso de la ligasa T4 DNA.
- e) PCR para la amplificación de los fragmentos digeridos y ligados previamente.
- f) Purificación y elusión del producto de PCR, mediante Quiagen Minelute 96 UF.
- g) Una vez cuantificado el producto de PCR se procederá a su fragmentación por DNA-asa I
- h) Marcaje de los fragmentos generados (Xba I y Hind III).
- i) Hibridación con el "Gene chip mapping 100k" durante 16-18 horas a 48°C y 60 rpm en la cámara de hibridación específica de Affymetrix.
- j) Una vez hibridado, es necesario realizar lavados post-hibridación en la estación de fluidos de Affymetrix.
- k) Tinción con estreptavidina y ficoeritrina y amplificación de la señal con anticuerpos frente a estas sustancias.
- l) Escaneado con el equipo específico de Affymetrix, con el programa GCOS 1.2.
- m) Tránsito de los resultados del escaneado mediante el programa Data Transfer Tool 1.0.
- n) Análisis de los datos y generación de los resultados mediante el programa GDAS 3.0
- o) En todos los experimentos se usará un ADN control con un genotipo conocido.

Representación esquemática del procedimiento de hibridación del chip Affymetrix "SNP array 6.0"



Metodología estudio epidemiológico:

Los datos de los pacientes registrados serán cruzados con los Registros de Cáncer de base poblacional para estimar la ratio de incidencia estandarizada (SIR) y comparar la incidencia de neoplasia en la población estudiada frente a población general.

Metodología Estadística:

El objetivo es extraer conclusiones sobre los distintos hallazgos ambientales y genéticos que permitan establecer similitudes y diferencias de asociaciones y predecir grupos de riesgo en función de los diferentes perfiles

En dependencia del número de variables analizadas se puede aplicar un modelo estadístico algebraico con análisis univariante y regresión de Cox, si el número de variables es pequeño o por el contrario utilizar modelos no algebraicos como el árbol o las redes neuronales para variables múltiples.

Tamaño muestral:

El tipo de muestreo a priori más apropiado sería el de conglomerados, ya que cada conglomerado lo constituiría una familia, dentro de la cuál tendríamos enfermos de mieloma y sanos. Teniendo por lo tanto, toda la variabilidad con los conglomerados, pero los individuos pertenecientes a cada conglomerado muy parecidos.

El siguiente muestreo a considerar es el probabilístico, dentro de éste se encuentra el muestreo aleatorio simple.

La estimación del tamaño de muestra óptimo, para una proporción es:

$$n_{\infty} = \frac{\left(z_{1-\frac{\alpha}{2}} \right)^2 pq}{e^2} \text{ dónde:}$$

- α : Nivel de significación muestral
- p: Probabilidad de que ocurra el suceso a estudiar
- q=1-p
- e: Error de muestreo

Si se desconoce el tamaño de la población ó hay reposición, n_{∞} se redondea por exceso y se ha acabado. En el caso de que se conozca el tamaño de la población y de que se suponga que no hay reposición, para calcular el tamaño óptimo hay que aplicar la fórmula:

$$n = \frac{n_{\infty}}{1 + \frac{n_{\infty} - 1}{N}}$$

siendo N el tamaño de la población.

n se redondea por exceso y se concluye de esta forma.

Si se desconoce p ó queremos suponer el caso más desfavorable, se toma p=0.5. La población de España es de 44708964.

γ	90%	95%	99%	99.9%
$z_{1-\frac{\alpha}{2}}$	1.645	1.96	2.58	3.291

γ : Nivel de confianza, $\gamma = 1 - \alpha$

Los valores de $z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ se obtienen a partir de la tabla de la normal (0,1).

Con los datos y fórmulas anteriores se obtiene:

e	0.01				0.05			
γ	90%	95%	99%	99.9%	90%	95%	99%	99.9%
n	6765	9602	16635	27060	271	385	666	1084

n es el tamaño de muestra óptimo.

Por tanto, aunque sin conocer la odds ratio es imposible predecir el tamaño de muestra adecuado, una estimación de este tamaño muestral para un error de 0,05 sería de 385 casos.

Población y posible Muestra del estudio:

Según datos del Instituto Nacional de Estadística, en el avance del Padrón de 2006, hay en España un total de 44395286 habitantes, de los cuales 14817084 son mayores de 50 años.

Se estima que la incidencia de casos de Mieloma es de 6 por 100000 habitantes/año, lo que significaría que se prevé que se diagnostiquen 2663 casos al año, lo que significaría 7989 casos en los 3 años del estudio. Asumiendo que solo entren en el estudio, hospitales que atiendan a las tres cuartas partes de la población española, significaría que se va a actuar sobre 6000 pacientes con Mieloma en 3 años. Aplicando el mencionado 1% de asociación familiar la muestra sería de 60 asociaciones familiares de mieloma.

En lo que se refiere a los casos de GMSI, utilizando los datos de incidencia de Kyle (Kyle, 2002), referidos al número de pacientes vistos durante 34 años en el condado de Olmstad (Minnesota, USA) se deduciría una incidencia de 16,4 casos por 100000 habitantes y año. Extrapolando estos datos a la población española, con las consiguientes limitaciones metodológicas, en España se diagnosticarían un total de 7280 casos/año (21840 casos en 3 años). Asumiendo la mencionada limitación esperada en el ámbito del estudio y que los casos de GMSI son diagnosticados, con frecuencia, en otras consultas distintas de Hematología, hemos considerado que solo llegaremos a la mitad de la cifra "teórica", es decir 3640 pacientes anuales. Si la proporción de asociaciones familiares fuera la misma que para el Mieloma, existirían 110 asociaciones en 3 años.

Estimamos por experiencia personal y datos de la literatura (M. Engelhardt et al) que el número de pacientes por asociación puede ser de dos a cuatro, por lo que el número total de casos de pacientes de mieloma ó GMSI en asociaciones familiares en tres años oscilaría entre 340 y 680 sujetos, lo que sería suficiente para alcanzar conclusiones sobre las hipótesis establecidas, según el cálculo de tamaño muestral antes expuesto.

El número de otras Gammopatías es escaso en relación con las entidades descritas por lo que no creemos que cambien sustancialmente estas cifras.

Obtención y circulación de muestras y datos

Las muestras de sangre para estudio genético del propóitus y familiares se extraerán en el Hospital al que pertenezca el propóitus, enviándose al Sº de Hematología del Hospital Clínico de Salamanca, mediante agencia de transporte que cumpla las normas de transporte de

productos biológicos, acompañado de la hoja de “Protocolo de extracción, manejo y envío de muestras” (Anexo IV). La identificación de las muestras se efectuará mediante código, que constará de 7 cifras: las 3 primeras de identificación del Hospital, las dos siguientes correspondientes al número de familia y las 2 últimas correspondientes a cada individuo, la primera de las cuales será 1 si se trata de un enfermo y 2 si se trata de un control sano (el propósitus será identificado siempre con el nº 11). En la hoja que acompaña a las muestras se especificará códigos y parentesco respecto al propósitus. Las muestras se almacenarán a – 80° en congeladores con medidas de seguridad frente a posibles averías ó ausencia de corriente. Sobre ellas se realizarán los análisis genéticos explicitados en el apartado de metodología genética. Las muestras sobrantes permanecerán, siempre codificadas, en custodia en el Hospital Clínico de Salamanca, por un periodo máximo de 15 años.

En paralelo, el Investigador local enviará a la Dra. Giraldo (Hospital “Miguel Servet”), datos sobre la familia que incluirán los códigos y parentescos del propósitus y familiares afectos, así como los datos clínico-biológicos de cada uno de ellos y sus encuestas ambientales (Anexos I, III y VI). En lista aparte, se enviará relación de los códigos con los nombres del propósitus y familiares afectos.

Se establecerán 3 bases de datos: 1) Registro de familias: en el que figurará de forma codificada cada una de las familias encontradas con el número de enfermos asociados y sus diagnósticos que será custodiada en el Hospital General de Segovia. 2) Base de datos codificada con los datos obtenidos de sus análisis genéticos que residirá en el Hospital Clínico de Salamanca y 3) Base de datos, también codificada, en la que figurarán los diagnósticos, datos clínico-biológicos, encuestas ambientales y datos genéticos obtenidos del propósitus y familiares enfermos de cada familia. Que será guardada en custodia en el Hospital “Miguel Servet” de Zaragoza. Los datos serán almacenados de forma informática en ordenadores específicos y exclusivos para este estudio con clave de acceso, no conectados a ninguna red externa a este estudio. Las comunicaciones de datos para su integración en el Registro y las bases de datos, se realizará de forma telemática encriptada.

La lista de códigos de cada Hospital que permitiría la identificación de los pacientes si fuera necesario por su seguridad, estará en poder de los Investigadores locales respectivos. La lista de códigos de todos los pacientes y familiares estudiados será única, independiente del registro y bases de datos y será custodiada por el Investigador Dr. Hernández Martín en el Hospital General de Segovia.

Los datos del registro serán accesibles tan solo a los tres investigadores principales ó colaboradores directos de los mismos. Si otros grupos de investigación demostraran tener un proyecto, que los Investigadores principales juzguen beneficioso para el avance científico, y precisara de los datos de este registro, podrán acceder a los mismos, salvaguardando en todo momento la identidad de las familias registradas. Los datos de las bases de datos, siempre con identidad codificada podrán ser utilizados por los tres investigadores principales para el análisis de los mismos. En caso necesario, bien porque la complejidad del análisis lo aconseje ó porque estudios futuros hagan aconsejables la realización de nuevas determinaciones por nuevas técnicas, las muestras y los datos podrán ser utilizados por investigadores externos, siempre que lo sean para la consecución de los objetivos de estudio. En ningún momento podrá extraerse beneficio económico de las muestras ó datos personales obtenidos de los pacientes. Sí podrán obtenerse beneficios económicos (patentes, ..) de la información generada a partir de los resultados obtenidos, previéndose mecanismos para que dichos beneficios reviertan para la salud de la población, aunque no de forma individual.

El participante puede solicitar a través de su Hospital, en cualquier momento y sin necesidad de especificar el motivo, el acceso y la eliminación total de la información relacionada con él y de los datos genéticos obtenidos. Asimismo podrá solicitar la destrucción de las muestras almacenadas en el banco de muestras. Todo ello sin perjuicio de la mejor atención proporcionada por su médico.

Aspectos Éticos

El investigador deberá realizar el estudio de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Las copias de la Declaración de Helsinki y las enmiendas posteriores serán proporcionadas bajo expresa solicitud o pueden ser obtenidas a través de la página web de la Asociación Médica Mundial (*World Medical Association*) en <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

El estudio deberá desarrollarse de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que aseguren el cumplimiento de las normas de Buena

Práctica Clínica (BPC), tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica 1996.

Asimismo cumplirá las normas del Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina las de la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos.

Está de acuerdo con la Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica

Al tratarse de un estudio multicéntrico que utiliza muestras humanas deberá ser aprobado en los Comités Éticos de Investigación Clínica de cada Centro.

Los participantes en el estudio deben firmar un consentimiento informado que será diferente para el propósito y para los familiares enfermos (*Anexos II y V*)

FASES DEL ESTUDIO PARA CADA PACIENTE:

1. Identificar casos de Mieloma, Gammapatía Monoclonal de significado incierto (GMSI), Leucemia de células plasmáticas, Amiloidosis Primaria, Plasmocitomas solitarios y Waldenström de nuevo diagnóstico, que tengan familiares de hasta 2º grado con Gammapatías monoclonales ó Síndromes linfoproliferativos (LNH, LLC, otros síndromes linfoproliferativos de cualquier estirpe celular) rellenando una hoja de identificación por familia (*Anexo I*)
2. Pedir consentimiento informado para participación en el estudio (*Anexo II*)
3. Realizar encuesta epidemiológica de factores ambientales del propósito (*Anexo III*).
4. Extraer muestras para análisis genético del propósito previo consentimiento informado (*Anexo IV*)
5. Establecer contacto con familiares enfermos identificados ó familiares de familiares (en caso de fallecimiento), para:
 - a) Pedir consentimiento para participar en el estudio y recabar datos clínicos a sus médicos (*Anexo V*).
 - b) Realizar encuesta epidemiológica (*Anexo VI*).
 - c) Extraer muestras para análisis genético previo consentimiento informado (*Anexo IV*).

En todo momento se salvaguardará la confidencialidad de los pacientes y familiares, de forma que a cada uno se le asignará un código. La relación que identifique al portador de cada código quedará en cada Hospital y de forma centralizada y en salvaguarda en poder del Investigador José M. Hernández Martín, en el Hospital General de Segovia.

PLAN DE TRABAJO

Éste es un proyecto clínico-epidemiológico coordinado con un estudio genético. Constará de las siguientes etapas:

1ª Etapa: Información sobre el estudio a todos los Servicios de Hematología del país, mediante la difusión en el Grupo Español de Mieloma (GEM) y en el Programa Español para la Terapéutica de las Hemopatías Maligna (PETHEMA) (estos dos grupos abarcan la práctica totalidad de los Hospitales españoles) e inscripción de los mismos como Hospitales participantes.

2ª Etapa: Colaboración con los Investigadores locales en la presentación a las Comisiones de Investigación y CEIC locales del estudio y sus consentimientos.

3ª Etapa: Identificación y registro de casos familiares, encuesta ambiental del propósito y familiares y recogida de muestras de los mismos, con envío de los

documentos de datos al Hospital general de Segovia y de las muestras al Hospital Clínico de Salamanca.

4ª Etapa: Introducción de los datos en la base de datos.

5ª Etapa: Análisis de los datos y elaboración de resultados de incidencia, comparación con Registros poblaciones y de cáncer y posibles asociaciones ambientales.

6ª Etapa: Integración de resultados de estudio clínico-epidemiológico con los del estudio genético coordinado y publicación de resultados.

El plan de trabajo de cada año será

- 1er año: Contactar con cada uno de los Sº de Hematología de los Hospitales implicados para explicar el proyecto y enviar todos los documentos del proyecto para el conocimiento del mismo y la presentación a los CEIC.. Elaborar una base de datos donde se registrarán los casos y las correspondientes variables. Recopilar los datos demográficos, clínicos, analíticos y de incidencia familiar de los primeras familias identificadas Extracción de las muestras de sangre de pacientes y familiares en 1er y 2º grado y remitirlas al Departamento de Genética de la Universidad de Salamanca. Iniciar los análisis de DNA de las muestras.
- 2º año: Continuar con la recopilación de los datos clínicos y analíticos y muestras.. Realizar un primer análisis de los polimorfismos detectados en función de las características definidas y del estado del registro.
- 3er año: Continuar con las actividades de los años anteriores y realizar el análisis final de los estudios genéticos correlacionándolo con los datos clínicos. Publicación de resultados.

DISTRIBUCIÓN DE TAREAS

Los responsables de este proyecto serán José Mariano Hernández Martín (Sº de Hematología- Hospital General de Segovia) y Pilar Giraldo (Sº Hematología- Hospital "Miguel Servet"-Zaragoza) y se llevará a cabo en ambos Hospitales. El responsable del estudio genético (Jesús María Hernández Rivas) se localiza en Laboratorio de Genética-S1 de Hematología del Hospital Clínico de Salamanca.

- José Mariano Hernández Martín será el responsable de la coordinación del estudio, así como de la elaboración y custodia del Registro y de la custodia de la tabla de codificación. Asimismo se ocupará de la difusión del estudio entre los centros interesados, de la ayuda a los investigadores locales en su presentación a los CEIC y de realizar las modificaciones en los consentimientos informados que soliciten éstos. Al final del proyecto realizará el análisis de los datos, conjuntamente con los otros dos Investigadores Principales.
- Pilar Giraldo Castellano será la responsable de la base de datos que integra los datos clínico-biológicos, ambientales y genéticos del propósitos y familiares enfermos. Cooperará en la difusión del estudio entre los centros interesados, de la ayuda a los investigadores locales en su presentación a los CEIC y de realizar las modificaciones en los consentimientos informados que realicen éstos. Al final del proyecto realizará el análisis de los datos, conjuntamente con los otros dos Investigadores Principales.
- Jesús Mª Hernández Rivas será el responsable de la realización de los estudios de polimorfismos, de la base de datos correspondiente y de los análisis de estos datos. Al final del proyecto realizará el análisis de los datos, conjuntamente con los otros dos Investigadores Principales.
- Carmen Olivier Cornachia colaborará con José M. Hernández en todas sus funciones, supliéndole cuando esté ausente.
- Araceli Rubio Martínez colaborará con Pilar Giraldo en todas sus funciones, supliéndole cuando esté ausente.

- Rocío Benito Sánchez colaborará con Jesús M^a Hernández Rivas en todas sus funciones, supliéndole cuando esté ausente.

RELEVANCIA DEL PROYECTO Y APLICABILIDAD DE RESULTADOS

1. No hay datos sobre la incidencia de Gammapatía familiar en nuestro país, por lo que solo ese aspecto del estudio resulta sumamente interesante
2. Las políticas de prevención de la enfermedad son uno de los objetivos prioritarios en las estrategias de salud actual. Por ello, la idea de que existe un factor de predisposición genético para la aparición de algunas neoplasias hematológicas, induce a investigar en aquellas que presentan agregación familiar para buscar marcadores que ayuden a predecir el desarrollo de la enfermedad y en esos casos sobre todo prevenir o evitar factores exógenos que induzcan el desarrollo de la neoplasia.
No obstante, hay que remarcar que nuestro estudio no persigue investigar datos de herencia genética directa, sino tan solo polimorfismos que junto con otros factores extrínsecos puedan condicionar una mayor tendencia al desarrollo de estas enfermedades.
3. La identificación de estos polimorfismos relacionados con el desarrollo de gammapatías monoclonales y su asociación familiar constituyen un aspecto desconocido en el momento actual, su descubrimiento sería una primicia, publicable en revistas de elevado impacto.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

La principal limitación del estudio viene definida por alcanzar el suficiente tamaño muestral y la identificación de un número suficiente de familiares vivos, que permita realizar el estudio genético. Ello puede estar condicionado por varias causas:

- El número de Centros participantes que incluyan un porcentaje significativo de la población española con una amplia distribución por regiones. La solución a este problema, creemos que puede venir del amplio eco garantizado porque tendrá lugar en los Hospitales adheridos al Programa Español para la Terapéutica de las Hemopatías Malignas (PETHEMA) y al Grupo Español de Mieloma, que incluye a los Servicios de Hematología de la casi totalidad de los Hospitales españoles, en todas las autonomías, y por el hecho de que algunos de los participantes pertenecen a la RTIC de Cáncer.
- Por la dinámica habitual de la asistencia sanitaria en España es frecuente que la mayor parte de las GMSI sean diagnosticadas en Atención Primaria ó en consultas de Atención Especializada, distintas a las de Hematología, de manera que no siempre los Servicios de Hematología (que serán los principales participantes del estudio) tienen conocimiento de estos diagnósticos. Por ello, en el cálculo muestral se ha considerado que solo se accederá a la mitad de la Gammapatías Monoclonales de los territorios participantes y se solicitará a los Investigadores locales que establezcan contacto con los canales habituales de diagnóstico de GMSI en cada Área de Salud.

EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

- José Mariano Hernández Martín viene investigando sobre Gammapatías Monoclonales desde 1985, en distintos aspectos, tanto clínicos (participación en numerosos ensayos clínicos, destacando en los últimos años los referentes a las nuevas medicaciones que han irrumpido en este campo (Bortezomib, Talidomida, Adriamicina liposomal), como biológicos (destacando los referentes a marcadores de reabsorción/formación ósea, citoquinas, factores Nudo de Segovia, en la Red Temática G03/136 (Mieloma: de la génesis a la terapéutica) angiogénicos y otras quemoquinas)
Así mismo, tiene amplia experiencia en estudios cooperativos, tanto nacionales (viene participando activamente en el Grupo Español de Mieloma (del que forma parte de su mesa) y en PETHEMA , como autonómicos (es coordinador del Grupo Castellano-Leonés).
Ha obtenido becas públicas (FIS) y privadas para distintos proyectos relacionados con aspectos biológicos de las Gammapatías Monoclonales. Ha sido Investigador Principal del Nudo de Segovia, en la Red Temática G03/136 (Mieloma Múltiple: de la génesis a la terapéutica)
- Pilar Giraldo Castellanos en Aragón a través del Grupo de Estudio de la Enfermedad de Gaucher (GEEG), viene desarrollando desde el Sº de Hematología del Hospital Universitario Miguel Servet un trabajo coordinado con la Universidad de Zaragoza y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud desde hace trece años. funcionando de forma multidisciplinar y coordinando un Registro Nacional de pacientes independiente de la industria, vinculada a la investigación básica, para caracterizar las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa y elaborar un registro con datos antropométricos, clínicos y evolutivos de 306 pacientes y 850 familiares. Tiene la experiencia suficiente para coordinar un Registro de pacientes y familiares. Además desde el año 1998 trabaja en coordinación con el Registro Poblacional de Cáncer de Aragón realizando trabajo de investigación epidemiológica de las neoplasias hematológicas en la Comunidad Autónoma de Aragón. No ha trabajado directamente con los investigadores que conforman el proyecto que se solicita, pero dirige un grupo de investigación multidisciplinar en el que intervienen investigadores en salud pública, básicos y clínicos con los que ha participado en proyectos de investigación obtenidos en concurrencia competitiva, Ha obtenido en las diferentes convocatorias de los últimos 5 años 5 Proyectos de Investigación, ha sido nodo en la Red de estudio de enfermedades Metabólicas Hereditarias (REDEMETH) y ha participado en la Red epidemiológica de enfermedades raras (REPIER) y en la red de Centros de Epidemiología y salud Pública (RCESP). En la actualidad participa como investigador colaborador en el Proyecto Europeo HAEMACARE, estudio epidemiológico de hemopatías malignas en Europa dentro del VI Programa Marco y es IP del grupo U752 de CIBERER y pertenece a la red de Cáncer en el Grupo del Profesor Javier Naval de la Universidad de Zaragoza.
El Índice de impacto de sus publicaciones en los últimos 6 años según el SCI Journal Citation Report. ha sido de 104 .
- Carmen Olivier Cornacchia tiene experiencia en como Hematóloga, y ha tenido amplio contacto con las Gammapatías Monoclonales tanto desde el punto de vista citológico como clínico. Asimismo ha sido Investigadora colaboradora en becas públicas y privadas en el campo de la biología del Mieloma
- Araceli Rubio Martínez es Médica Hematóloga en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, con experiencia acreditada en el diagnóstico y tratamiento de Mieloma Múltiple, Gammapatías Monoclonales y Síndromes linfoproliferativos,

Pertenece al Grupo GEM y participa como investigadora en los ensayos GEM05mas65, GEM 05men65, BO07 LLC en recaída, y_Protocolo 26866138-MMY-2036, vinculada al grupo del Profesor Javier Naval de la Universidad de Zaragoza para realizar investigación traslacionnal.

MEDIOS MATERIALES CON LOS QUE SE CUENTA INICIALMENTE PARA REALIZAR EL PROYECTO

En el Hospital General de Segovia, el estudio se realizará en la Unidad de Investigación, aprovechando las instalaciones, medios estadísticos y posibilidad de conexiones informáticas.

En Zaragoza dispondremos de las instalaciones del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) que además proporciona el soporte institucional y el asesoramiento metodológico y funcional que garantiza el correcto desarrollo del Proyecto. Garantiza el alojamiento de la base de datos en un servidor seguro. Además se dispone de la posibilidad de cruzar los datos con el Registro Poblacional de Cáncer de Aragón para la identificación de casos incidentes y tumores múltiples.

En Salamanca, el estudio genético se realizará en el Hospital Clínico de Salamanca y Centro de Investigación del Cáncer (CIC), aprovechando sus instalaciones e infraestructura.

BIBLIOGRAFÍA

- *Alavanja MC, Blair A, Merkle S, Teske J, Eaton B. Mortality among agricultural extension agents. Am J Ind Med. 1988;14(2):167-76.*
- *Alexander LL, Benninghoff DL. Familial multiple myeloma. J Natl Med Assoc. 1965;57(6):471-5.*
- *Altieri A, Bermejo JL, Hemminki K. Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database. Blood. 2005. 106(2):668-672.*
- *Bezabeh S, Engel A, Morris CB, Lamm SH. Does benzene cause multiple myeloma? An analysis of the published case-control literature. Environ Health Perspect. 1996;104 Suppl 6:1393-8.*
- *Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Roos G, Glimelius B, Adami HO. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2005 Oct 5;97(19):1466-74.*
- *Eriksson M, Hallberg B. Familial occurrence of hematologic malignancies and other diseases in multiple myeloma: a case-control study. Cancer Causes Control. 1992 Jan;3(1):63-7.*
- *Engelhardt M, Ihorst M, Behringer D, Finke J Roth B. Incidence of monoclonal B-cell diseases in siblings of patients with multiple myeloma. Haematologica. 2006; 91:274-276.*
- *Franco-García E, Perella M, Giraldo P, Angós JA, Perdiguer L, Puente F, López-Gómez L, Sola L, Pérez-García R, Giralt M, Bernal M, Rubio-Félix D. Epidemiological study of monoclonal gammopathies in a northern Spanish area. The Haematology Journal. 2000; 1 (suppl 1): 59.*
- *Gilbert ES, Fry SA, Wiggs LD, Voelz GL, Cragle DL, Petersen GR. Analyses of combined mortality data on workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Nuclear Weapons Plant. Radiat Res. 1989; 120(1):19-35.*
- *Giraldo P, Franco-García E, Montañes MA, Latre P, García-Carpintero G, Rubio-Félix D, Giralt M, Martos C Cancer risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Haematologica (submitted)*
- *Incidencia de gammopatías monoclonales en la Comunidad Autónoma de Aragón*
- *Gregersen H, Mellekjaer L, Salling Ibsen J, Sorensen HT, Olsen JH, Pedersen JO, Dahlerup JF. Cancer risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Am J Hematol. 2000; 63: 1-6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 2002; 346: 564-569.*
- *Katusic S, Beard CM, Kurland LT, Weis JW, Bergstralh E. Occurrence of malignant neoplasms in the Rochester, Minnesota, rheumatoid arthritis cohort. Am J Med. 1985; 78(1A):50-5.*
- *Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Oxford JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, and Melton III LJ. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N Engl J Med. 2006; 354: 1362-9*
- *Landgren O, Linet MS, McMaster ML, Gridley G, Hemminki K, Goldin LR. Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406*

- multiple myeloma patients: a population-based case-control study. Int J Cancer. 2006 Jun 15;118(12):3095-8.*
- *Libro blanco del Mieloma múltiple en España 2004. Fundación Leucemia y Linfoma*
 - *Linnet MS. Chronic Lymphocytic leucemia and multiple myeloma in husband and wife. Am J Med Sci 1984; 288 (1): 21-4.*
 - *Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature.*
 - *López-Abente G, Aragonés N, Pollán M, Ruiz M, Gandarillas A. Leukemia, lymphomas, and myeloma mortality in the vicinity of nuclear power plants and nuclear fuel facilities in Spain. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999 Oct;8(10):925-34.*
 - *Lynch HT, Sanger WG, Pirruccello S, Quinn-Laquer B, Weisenburger DD. Familial multiple myeloma: a family study and review of the literature. J Natl Cancer Inst. 2001 Oct 3;93(19):1479-83.*
 - *Lynch HT, Watson P, Tarantolo S, Wiernik PH, Quinn-Laquer B, Isgur Bergsagel K, Huiart L, Olopade OI, Sabger W, Hogg D, Weisenburger D. Phenotypic heterogeneity in multiple myeloma familias. J Clin Oncol 2005; 23(4): 685-93.*
 - *Muñoz A. Cáncer: Genes y nuevas terapias 1997. . Ed Hélice*
 - *Ogmundsdottir HM, Haraldsdottir V, Johannesson GM, Olafsdottir G, Bjarnadottir K, Sigvaldason H, Tulinius H. Familiality of benign and malignant paraproteinemias. A population-based cancer-registry study of multiple myeloma families. Haematologica. 2005 ;90(1):66-71.*
 - *Pasqualetti P, Casale R. Risk of malignant transformation in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Biomed Pharmacother. 1997; 51: 74-78.*
 - *Treon SP, Hunter ZR, Aggarwal A, Ewen EP, Masota S, Lee C, Santos DD, Hatjiharissi E, Xu L, Leleu X, Tournilhac O, Patterson CJ, Manning R, Branagan AR, Morton CC. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. Ann Oncol 2006; 17:488-94.*

RELACIÓN DE ANEXOS

- *Anexo I* → Identificación casos familiares.
- *Anexo II* → Hoja de información para el propósito y Consentimiento Informado.
- *Anexo III* → Encuesta de factores ambientales del propósito.
- *Anexo IV* → Protocolo de extracción, manejo y envío de muestras.
- *Anexo V* → Hoja de información al familiar afecto y consentimientos Informados.
- *Anexo VI* → Encuesta de factores ambientales del familiar afecto.

Anexo I
PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO GAMMAPATÍAS FAMILIARES

IDENTIFICACIÓN CASOS FAMILIARES

Código Hospital.....

Código paciente inicial ó propósitus*

Fecha de identificación: Fecha Nacimiento:

Edad : Sexo: H M

Lugar de Nacimiento:

Lugar de Residencia:

Fecha de diagnóstico de GM:

Tipo de GM: Mieloma Múltiple GMSI Plasmocitoma solitario

Leucemia C.Plasmáticas Waldenström

Amiloidosis

=====

FAMILIAR ENFERMO

Código*

Tipo de parentesco: Padre Madre Hermano Hijo

Otros.....

Tipo de Gammapatía / SLP:

Fecha Nacimiento:

Edad : Sexo: H M

Lugar de Nacimiento:

Lugar de Residencia:

Centro donde se diagnosticó:

Fecha de diagnóstico:

Vivo SI NO

Fecha de fallecimiento:

Comentarios:

.....

.....

**El código constará de 7 cifras: las 3 primeras de identificación del Hospital, las dos siguientes correspondientes al número de familia y las 2 últimas correspondientes a cada individuo, la primera de las cuales será 1 si se trata de un enfermo y 2 si se trata de un control sano (el propósitus será identificado siempre con el nº 11)*

Anexo II

PROYECTO DE REGISTRO Y ESTUDIO SOBRE GAMMAPATÍAS FAMILIARES

HOJA DE INFORMACIÓN

Las Gammapatías Monoclonales son un grupo de enfermedades en las que una estirpe celular linfoide del tipo B, crece sin control, provocando una serie de síntomas. Sin embargo, en muchos casos se trata de patología asintomática que no precisa tratamiento sino tan solo vigilancia médica.

Se han descrito en la literatura médica, muchos casos en los que este tipo de patología afecta a más de un miembro de una familia, lo que llamaremos Gammapatías familiares. Aunque se ha especulado sobre que estos hallazgos significasen que este grupo de enfermedades tiene una base genética, no se ha podido descartar que sean factores ambientales comunes lo que provoque la aparición de Gammapatías en varios componentes de una familia.

El estudio de ADN permite a los científicos investigar: 1) la evolución humana, 2) qué genes influyen en el desarrollo de determinadas enfermedades o en la protección frente a las mismas en la población, 3) qué enfermedades están influenciadas por el entorno en el que vive el individuo, y 4) qué genes influyen en la eficacia/resistencia a tratamientos específicos.

Por ello El Grupo Español de Mieloma y PETHEMA han puesto en marcha un estudio en el que se pretenden recoger los casos de enfermos que tengan uno ó más familiares de 1 ó 2º grado afectados por una de estas enfermedades, con los siguientes objetivos:

- o Evaluar la incidencia de Gammapatía Monoclonal y otros síndromes Linfoproliferativos en familiares (hasta 2º grado) de sujetos afectados de Gammapatía Monoclonal en España.
- o Elaborar un registro de Gammapatías monoclonales familiares
- o Estudiar si existen algunas variantes de los genes (polimorfismos) que puedan asociarse a mayor tendencia a padecer estas enfermedades.
- o Definir si existen factores ambientales que puedan estar relacionados con esta asociación.
- o Detectar características clínico-biológicas comunes entre los familiares.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria.

Este estudio será realizado en tres Hospitales españoles (Hospital Clínico de Salamanca, Hospital "Miguel Servet" de Zaragoza y Hospital General de Segovia, por los Drs. Hernández Rivas (Salamanca), Giraldo Castellanos (Zaragoza) y Hernández Martín (Segovia, que actúan como Investigadores Principales del estudio

Si decide participar se le pedirá que rellene un cuestionario de salud codificado. En él se le pedirán datos relacionados con su herencia, su historia médica y el ambiente donde habita o trabaja.

Una vez haya completado el cuestionario, se le tomará un volumen relativamente pequeño de sangre venosa (exactamente 3 tubos de 10 ml, equivalente a 2 cucharadas soperas) mediante una punción en el brazo. La extracción de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días.

La toma de sangre y la entrega y verificación de la cumplimentación del cuestionario de salud tendrán lugar en el Centro donde le atienden.

A partir de la muestra donada, por una parte se aislarán células sanguíneas y se extraerá su ADN, y, por otra parte, se obtendrá plasma. En algunos casos se cultivarán células sanguíneas para generar

una fuente inagotable de ADN de cada individuo sin necesidad de volver a extraer sangre.

Los productos obtenidos de las muestras se archivarán y quedarán custodiados, por un periodo máximo de 15 años, en las instalaciones del Hospital Clínico de Salamanca. La información obtenida, será almacenada en soporte informático en uno de los Hospitales en tres bases de datos: 1) el Registro Español de Gammapatías Familiares, en el que constará el número codificado de su familia y la cantidad de enfermos de la misma con sus parentescos y diagnósticos, que será custodiada en el Hospital General de Segovia; 2) una base de datos con los datos obtenidos de sus análisis genéticos, en la que no se le podrá identificar ni a Vd ni a sus familiares, que residirá en el Hospital Clínico de Salamanca y 3) una base de datos, también codificada, en la que figurarán sus datos clínicos de las personas afectas de su familia, así como los datos ambientales de la encuesta y el resultado de los análisis genéticos realizados, que será guardada en custodia en el Hospital "Miguel Servet" de Zaragoza. Las comunicaciones de datos entre las bases, se realizará de forma telemática encriptada.

Los Investigadores Principales se comprometen a que la información y las muestras recibidas permanezcan codificadas, de modo que su identidad quedará salvaguardada porque toda la información y los análisis realizados a Vd. serán identificados con un código, que solo conocerá su médico y uno de los Investigadores Principales del estudio. Su código sólo se abrirá a cualquiera de los Investigadores Principales ó las Autoridades Sanitarias en caso de que de algunos de los estudios realizados se desprenda la necesidad de alguna actuación sanitaria beneficiosa para el individuo ó las autoridades sanitarias competentes.

Tanto los datos del cuestionario como la información biológica ó los productos obtenidos de las muestras podrán ser empleados posteriormente en estudios de Investigación Biomédica realizados por los mismos investigadores u otros centros, nacionales o extranjeros, siempre que: 1) los fines del estudio sean los mismos que aquellos para los que el paciente dio su consentimiento; 2) hayan sido considerados de interés científico por el Grupo Español de Mieloma y PETHEMA-

Así mismo, el Registro Español de Gammapatías Familiares se compromete a no comercializar las muestras ni los datos personales obtenidos. No obstante, si de la información generada a partir de los estudios realizados se desprendieran beneficios comerciales (patentes, etc.), se prevén mecanismos para que estos beneficios revirtieran en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

El participante tiene derecho a solicitar a través de su Hospital, en cualquier momento y sin necesidad de especificar el motivo, la eliminación total de las muestras donadas, de la información relacionada con las mismas y de la suministrada en el cuestionario, que en ese momento estén almacenadas en el Banco de muestras.

Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y cualquier otra que resultara aplicable.

PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO DE GAMMAPATÍAS FAMILIARES
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo (*Nombre y Apellidos*).....

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He hablado con el Dr.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1° Cuando quiera
- 2° Sin tener que dar explicaciones
- 3° Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Acepto voluntariamente participar en el Proyecto y autorizo el uso de toda la información obtenida. Entiendo que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Firma del paciente

Fecha

Nombre y firma del médico que informa

Fecha

Anexo III

PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO GAMMAPATÍAS
FAMILIARES

ENCUESTA FACTORES AMBIENTALES

Código Hospital.....

Código paciente.....

Fecha de realización encuesta:

Fecha Nacimiento:

Edad : Sexo: H M

Lugar de Nacimiento:

Lugar de Residencia:

Fecha de diagnostico de GM:

Tipo de GM:

- Mieloma Múltiple
- GMSI
- Plasmocitoma solitario
- Leucemia C. Plasmáticas
- Waldenström
- Amiloidosis
- Antecedentes de otra enf. hematológica:

.....
Antecedentes de otras enf. asociadas (especialmente inflamatorias crónicas, autoinmunes y neoplasias):
.....

.....
Profesión:

Tabaco: N° cig/dia: Años consumo:

Infecciones víricas recientes (último año):

Aficiones con contacto con pesticidas, disolventes, pinturas ó productos químicos (especificar al máximo, incluyendo tiempo de contacto y comienzo del mismo):
.....
.....
.....

**El código constará de 7 cifras: las 3 primeras de identificación del Hospital, las dos siguientes correspondientes al número de familia y las 2 últimas correspondientes a cada individuo, la primera de las cuales será 1 si se trata de un enfermo y 2 si se trata de un control sano (el propóitus será identificado siempre con el nº 11)*

PROCOLO EXTRACCIÓN, MANEJO Y ENVÍO MUESTRAS

Extracción de sangre periférica

Paciente.....

Familiar enfermo.....

Familiar enfermo.....

Familiar enfermo.....

Familiar enfermo.....

Especificar en los espacios punteados el código* y grado de parentesco (Ejem: 0180112 hermano ó 0180122 abuelo materno)

En cada caso extraer 2 tubos en EDTA y un tubo de sangre coagulada para obtener suero

Rotular cada tubo con código* y fecha de extracción.

Las muestras convenientemente codificadas serán remitidas de lunes a jueves, excepto la víspera de festivos al Laboratorio de Genética de la Universidad de Salamanca a la atención del Dr. Jesús M^a Hernández Rivas.

NO ENVIAR EN NINGUN CASO DATOS QUE PERMITAN LA IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE.

*El código constará de 7 cifras: las 3 primeras de identificación del Hospital, las dos siguientes correspondientes al número de familia y las 2 últimas correspondientes a cada individuo, la primera de las cuales será 1 si se trata de un enfermo y 2 si se trata de un control sano (el propóitus será identificado siempre con el nº 11)

Anexo V

PROYECTO DE REGISTRO Y ESTUDIO SOBRE GAMMAPATÍAS FAMILIARES

HOJA DE INFORMACIÓN AL FAMILIAR AFECTO

Las Gammapatías Monoclonales son un grupo de enfermedades en las que una estirpe celular linfoide del tipo B, crece sin control, provocando una serie de síntomas. Sin embargo, en muchos casos se trata de patología asintomática que no precisa tratamiento sino tan solo vigilancia médica.

Se han descrito en la literatura médica, muchos casos en los que este tipo de patología afecta a más de un miembro de una familia, lo que llamaremos Gammapatías familiares. Aunque se ha especulado sobre que estos hallazgos significasen que este grupo de enfermedades tiene una base genética, no se ha podido descartar que sean factores ambientales comunes, lo que provoque la aparición de Gammapatías en varios componentes de una familia.

El estudio de ADN permite a los científicos investigar: 1) la evolución humana, 2) qué genes influyen en el desarrollo de determinadas enfermedades o en la protección frente a las mismas en la población, 3) qué enfermedades están influenciadas por el entorno en el que vive el individuo, y 4) qué genes influyen en la eficacia/resistencia a tratamientos específicos.

Por ello El Grupo Español de Mieloma y PETHEMA han puesto en marcha un estudio en el que se pretenden recoger los casos de enfermos que tengan uno ó más familiares de 1 ó 2º grado afectados por una de estas enfermedades, con los siguientes objetivos:

- o Evaluar la incidencia de Gammapatía Monoclonal y otros síndromes Linfoproliferativos en familiares (hasta 2º grado) de sujetos afectados de Gammapatía Monoclonal en España.
- o Elaborar un registro de Gammapatías monoclonales familiares
- o Estudiar si existen algunas variantes de los genes (polimorfismos) que puedan asociarse a mayor tendencia a padecer estas enfermedades.
- o Definir si existen factores ambientales que puedan estar relacionados con esta asociación.
- o Detectar características clínico-biológicas comunes entre los familiares.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria.

Este estudio será realizado en tres Hospitales españoles (Hospital Clínico de Salamanca, Hospital "Miguel Servet" de Zaragoza y Hospital General de Segovia, por los Drs. Hernández Rivas (Salamanca), Giraldo Castellanos (Zaragoza) y Hernández Martín (Segovia), que actúan como Investigadores Principales del estudio.

Un familiar suyo, afecto de Gammapatía Monoclonal, nos ha informado que Vd. Padece ó ha padecido una Gammapatía monoclonal ó un síndrome linfoproliferativo. Por ello, le solicitamos permiso para recabar del médico que le ha tratado la mencionada enfermedad, datos clínicos, analíticos y evolutivos sobre esta enfermedad.

Si se confirma que Vd. padece ó ha padecido una de estas enfermedades y decide participar en el estudio, se le pedirá que rellene un cuestionario de salud codificado. En él se le pedirán datos relacionados con su herencia, su historia médica y el ambiente donde habita o trabaja.

Una vez haya completado el cuestionario, se le tomará un volumen relativamente pequeño de sangre venosa (exactamente 3 tubos de 10 ml, equivalente a 2 cucharadas soperas) mediante una punción en el brazo.

La extracción de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días.

La toma de sangre y la entrega y verificación de la cumplimentación del cuestionario de salud tendrán lugar en el Centro donde le atienden.

A partir de la muestra donada, por una parte se aislarán células sanguíneas y se extraerá su ADN, y, por otra parte, se obtendrá plasma. En algunos casos se cultivarán células sanguíneas para generar una fuente inagotable de ADN de cada individuo sin necesidad de volver a extraer sangre.

Los productos obtenidos de las muestras se archivarán y quedarán custodiados, por un periodo máximo de 15 años, en las instalaciones del Hospital Clínico de Salamanca. La información obtenida, será almacenada en soporte informático en uno de los Hospitales en tres bases de datos: 1) el Registro Español de Gammapatías Familiares, en el que constará el número codificado de su familia y la cantidad de enfermos de la misma con sus parentescos y diagnósticos, que será custodiada en el Hospital General de Segovia; 2) una base de datos con los datos obtenidos de sus análisis genéticos, en la que no se le podrá identificar ni a Vd ni a sus familiares, que residirá en el Hospital Clínico de Salamanca y 3) una base de datos, también codificada, en la que figurarán sus datos clínicos de las personas afectas de su familia, así como los datos ambientales de la encuesta y el resultado de los análisis genéticos realizados, que será guardada en custodia en el Hospital "Miguel Servet" de Zaragoza. Las comunicaciones de datos entre las bases, se realizará de forma telemática encriptada.

Los Investigadores Principales se comprometen a que la información y las muestras recibidas permanezcan codificadas, de modo que su identidad quedará salvaguardada porque toda la información y los análisis realizados a Vd. serán identificados con un código, que solo conocerá su médico y uno de los Investigadores Principales del estudio. Su código sólo se abrirá a cualquiera de los Investigadores Principales ó las Autoridades Sanitarias en caso de que de algunos de los estudios realizados se desprenda la necesidad de alguna actuación sanitaria beneficiosa para el individuo ó las autoridades sanitarias competentes.

Productos obtenidos de las muestras podrán ser empleados posteriormente en estudios de Investigación Biomédica realizados por los mismos investigadores u otros centros, nacionales o extranjeros, siempre que: 1) los fines del estudio sean los mismos que aquellos para los que el paciente dio su consentimiento; 2) hayan sido considerados de interés científico por el Grupo Español de Mieloma y PETHEMA-

Así mismo, el Registro Español de Gammapatías Familiares se compromete a no comercializar las muestras ni los datos personales obtenidos. No obstante, si de la información generada a partir de los estudios realizados se desprendieran beneficios comerciales (patentes, etc.), se prevén mecanismos para que estos beneficios revirtieran en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

El participante tiene derecho a solicitar a través de su Hospital, en cualquier momento y sin necesidad de especificar el motivo, la eliminación total de las muestras donadas, de la información relacionada con las mismas y de la suministrada en el cuestionario, que en ese momento estén almacenadas en el Banco de muestras.

Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal

(Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y cualquier otra que resultara aplicable.

(Anexo VI)

PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO GAMMAPATÍAS FAMILIARES

ENCUESTA FACTORES AMBIENTALES DE FAMILIARES

Código Hospital.....

Código familiar

Fecha de realización encuesta: Fecha Nacimiento:

Edad : Sexo: H M

Lugar de Nacimiento:

Lugar de Residencia:

Fecha de diagnostico de GM Ó Síndrome Linfoproliferativo:

Tipo de GM/SLP:

- Mieloma Múltiple
- GMSI
- Plasmocitoma solitario
- Leuc. C.Plasmáticas
- Waldeström
- Amiloidosis
- LLC-B
- LNH-B
- Otros SLP(especificar).....

Antecedentes de otra enf. hematológica:.....

Antecedentes de otras enf. asociadas (especialmente inflamatorias crónicas y autoinmunes):

Profesión:

Tabaco: Nº cig/día: Años consumo:

Infecciones viricas recientes (último año):

Aficiones con contacto con pesticidas, disolventes, pinturas ó productos químicos (especificar al máximo, incluyendo tiempo de contacto y comienzo del mismo):

.....

.....

Vivo: SI NO

Fecha de fallecimiento:

Comentarios:

.....

.....

**El código constará de 7 cifras: las 3 primeras de identificación del Hospital, las dos siguientes correspondientes al número de familia y las 2 últimas correspondientes a cada individuo, la primera de las cuales será 1 si se trata de un enfermo y 2 si se trata de un control sano (el própóitus será identificado siempre con el nº 11)*

PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO DE GAMMAPATÍAS FAMILIARES

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Yo _____ (Nombre _____ y Apellidos).....

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He hablado con el Dr.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones

3° Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Acepto voluntariamente participar en el Proyecto y autorizo el uso de toda la información obtenida de mi encuesta y muestras. Entiendo que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Firma del paciente

Fecha

Nombre y firma del médico que informa

Fecha

Anexo V

PROYECTO DE REGISTRO Y ESTUDIO SOBRE GAMMAPATÍAS FAMILIARES

HOJA DE INFORMACIÓN AL FAMILIAR AFECTO

Las Gammapatías Monoclonales son un grupo de enfermedades en las que una estirpe celular linfoide del tipo B, crece sin control, provocando una serie de síntomas. Sin embargo, en muchos casos se trata de patología asintomática que no precisa tratamiento sino tan solo vigilancia médica.

Se han descrito en la literatura médica, muchos casos en los que este tipo de patología afecta a más de un miembro de una familia, lo que llamaremos Gammapatías familiares. Aunque se ha especulado sobre que estos hallazgos significasen que este grupo de enfermedades tiene una base genética, no se ha podido descartar que sean factores ambientales comunes, lo que provoque la aparición de Gammapatías en varios componentes de una familia.

El estudio de ADN permite a los científicos investigar: 1) la evolución humana, 2) qué genes influyen en el desarrollo de determinadas enfermedades o en la protección frente a las mismas en la población, 3) qué enfermedades están influenciadas por el entorno en el que vive el individuo, y 4) qué genes influyen en la eficacia/resistencia a tratamientos específicos.

Por ello El Grupo Español de Mieloma y PETHEMA han puesto en marcha un estudio en el que se pretende recoger los casos de enfermos que tengan uno ó más familiares de 1 ó 2º grado afectados por una de estas enfermedades, con los siguientes objetivos:

- o Evaluar la incidencia de Gammapatía Monoclonal y otros síndromes Linfoproliferativos en familiares (hasta 2º grado) de sujetos afectados de Gammapatía Monoclonal en España.
- o Elaborar un registro de Gammapatías monoclonales familiares
- o Estudiar si existen algunas variantes de los genes (polimorfismos) que puedan asociarse a mayor tendencia a padecer estas enfermedades.
- o Definir si existen factores ambientales que puedan estar relacionados con esta asociación.
- o Detectar características clínico-biológicas comunes entre los familiares.

La participación en este estudio es totalmente voluntaria.

Este estudio será realizado en tres Hospitales españoles (Hospital Clínico de Salamanca, Hospital "Miguel Servet" de Zaragoza y Hospital General de Segovia, por los Ares. Hernández Rivas (Salamanca), Giraldo Castellanos (Zaragoza) y Hernández Martín (Segovia), que actúan como Investigadores Principales del estudio.

Un familiar suyo, afecto de Gammapatía Monoclonal, nos ha informado que Vd. Padece ó ha padecido una Gammapatía monoclonal ó un síndrome linfoproliferativo. Por ello, le solicitamos permiso para recabar del médico que le ha tratado la mencionada enfermedad, datos clínicos, analíticos y evolutivos sobre esta enfermedad.

Si se confirma que Vd. padece ó ha padecido una de estas enfermedades y decide participar en el estudio, se le pedirá que rellene un cuestionario de salud codificado. En él se le pedirán datos relacionados con su herencia, su historia médica y el ambiente donde habita o trabaja. Si existen datos sobre su enfermedad pasada que Vd. no conoce, se le solicitará permiso para recabar esos datos a los médicos que le trataron.

Una vez haya completado el cuestionario, se le tomará un volumen relativamente pequeño de sangre venosa (exactamente 3 tubos de 10 ml, equivalente a 2 cucharadas soperas) mediante una punción en el brazo. La extracción de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días.

La toma de sangre y la entrega y verificación de la cumplimentación del cuestionario de salud tendrán lugar en el Centro donde le atienden.

A partir de la muestra donada, por una parte se aislarán células sanguíneas y se extraerá su ADN, y, por otra parte, se obtendrá plasma. En algunos casos se cultivarán células sanguíneas para generar una fuente inagotable de ADN de cada individuo sin necesidad de volver a extraer sangre.

Los productos obtenidos de las muestras se archivarán y quedarán custodiados, por un periodo máximo de 15 años, en las instalaciones del Hospital Clínico de Salamanca. La información obtenida, será almacenada en soporte informático en uno de los Hospitales en tres bases de datos: 1) el Registro Español de Gammapatías Familiares, en el que constará el número codificado de su familia y la cantidad de enfermos de la misma con sus parentescos y diagnósticos, que será custodiada en el Hospital General de Segovia; 2) una base de datos con los datos obtenidos de sus análisis genéticos, en la que no se le podrá identificar ni a Vd ni a sus familiares, que residirá en el Hospital Clínico de Salamanca y 3) una base de datos, también codificada, en la que figurarán sus datos clínicos de las personas afectas de su familia, así como los datos ambientales de la encuesta y el resultado de los análisis genéticos realizados, que será guardada en custodia en el Hospital "Miguel Servet" de Zaragoza. Las comunicaciones de datos entre las bases, se realizará de forma telemática encriptada.

Los Investigadores Principales se comprometen a que la información y las muestras recibidas permanezcan codificadas, de modo que su identidad quedará salvaguardada porque toda la información y los análisis realizados a Vd. serán identificados con un código, que solo conocerá su médico y uno de los Investigadores Principales del estudio. Su código sólo se abrirá a cualquiera de los Investigadores Principales ó las Autoridades Sanitarias en caso de que de algunos de los estudios realizados se desprenda la necesidad de alguna actuación sanitaria beneficiosa para el individuo ó las autoridades sanitarias competentes.

Los productos obtenidos de las muestras podrán ser empleados posteriormente en estudios de Investigación Biomédica realizados por los mismos investigadores u otros centros, nacionales o extranjeros, siempre que: 1) los fines del estudio sean los mismos que aquellos para los que el paciente dio su consentimiento; 2) hayan sido considerados de interés científico por el Grupo Español de Mieloma y PETHEMA-

Así mismo, el Registro Español de Gammapatías Familiares se compromete a no comercializar las muestras ni los datos personales obtenidos. No obstante, si de la información generada a partir de los estudios realizados se desprendieran beneficios comerciales (patentes, etc.), se prevén mecanismos para que estos beneficios revirtieran en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

El participante tiene derecho a solicitar a través de su Hospital, en cualquier momento y sin necesidad de especificar el motivo, la eliminación total de las muestras donadas, de la información relacionada con las mismas y de la suministrada en el cuestionario, que en ese momento estén almacenadas en el Banco de muestras.

Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y cualquier otra que resultara aplicable.

PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO DE GAMMAPATÍAS FAMILIARES

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PETICIÓN DATOS DE MI HISTORIA CLÍNICA

Yo (*Nombre y Apellidos*).....

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He hablado con el Dr.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones

3° Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Acepto voluntariamente participar en el Proyecto y autorizo al Dr., para que recabe datos sobre mi historia pasada ó actual a mi médico habitual (Dr.....) del Hospital.....

Firma del paciente

Fecha

Nombre y firma del médico que informa

Fecha

PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO DE GAMMAPATÍAS FAMILIARES

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PETICIÓN DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA DE MI FAMILIAR *(utilizar en caso de fallecimiento del paciente)*

Yo (Nombre y Apellidos del familiar del fallecido)....., familiar (especificar grado de parentesco).....de (Nombre y apellidos del fallecido).....

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He hablado con el Dr.

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarla autorización:

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones

Autorizo voluntariamente que los datos de la Historia Clínica de mi familiar D.sean utilizados en el Proyecto y autorizo al Dr., para que recabe datos sobre la historia pasada de mi familiar a su médico habitual (Dr.....) del Hospital.....

Firma del familiar del paciente fallecido

Fecha

Nombre y firma del médico que informa

Fecha

PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO DE GAMMAPATÍAS FAMILIARES
CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Yo _____ (Nombre _____ y
Apellidos).....

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He hablado con el Dr.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1° Cuando quiera

2° Sin tener que dar explicaciones

3° Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Acepto voluntariamente participar en el Proyecto y autorizo el uso de toda la información obtenida de mi encuesta y muestras. Entiendo que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Firma del paciente

Fecha

Nombre y firma del médico que informa

Fecha

(Anexo VI)

PROYECTO REGISTRO Y ESTUDIO GAMMAPATÍAS FAMILIARES

ENCUESTA FACTORES AMBIENTALES DE FAMILIARES

Código Hospital.....

Código familiar

Fecha de realización encuesta: Fecha Nacimiento:

Edad : Sexo: H M

Lugar de Nacimiento:

Lugar de Residencia:

Fecha de diagnostico de GM Ó Síndrome Linfoproliferativo:

Tipo de GM/SLP:

- Mieloma Múltiple
- GMSI
- Plasmocitoma solitario
- Leuc. C.Plasmáticas
- Waldeström
- Amiloidosis
- LLC-B
- LNH-B
- Otros SLP(especificar).....

Antecedentes de otra enf. hematológica:.....

Antecedentes de otras enf. asociadas (especialmente inflamatorias crónicas y autoinmunes):

Profesión:

Tabaco: Nº cig/dia: Años consumo:

Infecciones víricas recientes (último año):

Aficiones con contacto con pesticidas, disolventes, pinturas ó productos químicos (especificar al máximo, incluyendo tiempo de contacto y comienzo del mismo):

.....

Vivo: SI NO

Fecha de fallecimiento:

Comentarios:

.....

**El código constará de 7 cifras: las 3 primeras de identificación del Hospital, las dos siguientes correspondientes al número de familia y las 2 últimas correspondientes a cada individuo, la primera de las cuales será 1 si se trata de un enfermo y 2 si se trata de un control sano (el propóitus será identificado siempre con el nº 11)*