

Programa nacional de donación de tejido cerebral “COPPADIS BRAIN DONATION PROGRAM”

COORDINADORES DEL PROGRAMA:

Diego Santos García, MD, PhD¹, Susana Teijeira Bautista, BSc, PhD².

¹ Sección de Neurología, Hospital Arquitecto Marcide, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF), Ferrol, A Coruña; 646-173341; diegosangar@yahoo.es

² Banco de Cerebros del Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur), Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo; susana.teijeira.bautista@sergas.es

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INFORMACIÓN GENERAL.....	7
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVO.....	10
JUSTIFICACIÓN	11
PROTOCOLO Y METODOLOGÍA.....	13
CONSIDERACIONES ÉTICO-LEGALES	23
CRONOGRAMA.....	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28

RESUMEN

- **Título:** COPPADIS BRAIN DONATION PROGRAM.
- **Coordinadores del proyecto:**
 - ✓ Diego Santos García, FEAS de Neurología, Sección de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF); Hospital Arquitecto Marcide, Av. La Residencia, s/n; CP 15405; Ferrol (A Coruña), España.
 - ✓ Susana Teijeira Bautista, Investigadora Senior, Banco de Cerebros del Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur), Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.
- **Promotor:** Fundación Española de Ayuda a la Investigación en Parkinson (www.curemoselparkinson.org).
- **Justificación del proyecto.**

La enfermedad de Parkinson (EP) constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Aunque no disponemos de un tratamiento curativo, si existen terapias que mejoran la calidad de vida y autonomía de los pacientes. Por eso es importante el diagnóstico precoz de la misma y un adecuado manejo por parte de los especialistas. Además, existen otras enfermedades degenerativas más complejas que cursan con parkinsonismo (parkinson plus) y que tienen peor pronóstico. Por todo ello, es fundamental realizar un diagnóstico precoz y acertado. Sin embargo, los criterios diagnósticos utilizados en el momento actual permiten realizar el diagnóstico de EP cuando ya se han perdido más de la mitad de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriada y aplicados precozmente son relativamente sensibles pero poco específicos. En otras palabras, el diagnóstico de la EP es tardío y muchas veces no acertado.

Los estudios neuropatológicos son la única herramienta que permite diagnosticar de forma definitiva la EP. De hecho, el conocimiento actual que tenemos sobre la sensibilidad y especificidad de los diferentes criterios diagnósticos clínicos se basa en los hallazgos neuropatológicos encontrados en diversos estudios clínico-patológicos realizados. Además, dichos estudios clínico-patológicos permiten correlacionar los datos clínicos observados con los hallazgos neuropatológicos encontrados y de esta manera avanzar en la comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad y poder establecer posibles vías para actuar. Por ejemplo, conocer que el desarrollo de alucinaciones visuales, deterioro cognitivo o psicosis se correlaciona con determinados hallazgos neuropatológicos en estructuras concretas del cerebro (a nivel cortical, neocortical, etc.).

Por lo tanto, es necesario realizar estudios clínico-patológicos en la EP, dado que ésta es una entidad frecuente y de la cual debemos mejorar el diagnóstico y conocer mejor su progresión, incluyendo el porqué del desarrollo de muy diversas complicaciones. Todo esto justifica la

intención de implementar un programa de donación de cerebros de los sujetos participantes en el estudio COPPADIS-2015 (COHort of Patients with PARKinson's DIsease in Spain, 2015; COH-PAK-2014-01), un estudio multicéntrico observacional longitudinal prospectivo puesto en marcha en nuestro país a finales de 2015 y cuyo objetivo es estudiar en detalle la progresión natural de la EP en una población estimada de más de 800 pacientes.

- **Objetivos.**

Principal: Obtener la donación del cerebro del mayor número posible de pacientes con enfermedad de Parkinson que estén participando en el estudio COPPADIS-2015 con el fin de:

1. Confirmar neuropatológicamente el diagnóstico de EP y analizar qué casos tienen otro diagnóstico neuropatológico diferente del de EP.
2. Correlacionar los hallazgos clínicos y de otro tipo (genética, marcadores moleculares, imagen) observados con los hallazgos neuropatológicos.

Otros objetivos:

1. Estudiar neuropatológicamente el cerebro de los sujetos control y correlacionar los hallazgos neuropatológicos con los datos clínicos y de otro tipo observados.
2. Desarrollar, a partir del programa de donación de cerebros de los pacientes del estudio COPPADIS, un registro clínico-patológico nacional con una puerta de entrada definida, incluyendo casos seleccionados de nuevo diagnóstico.
3. Desarrollar un programa de donación de otro tipo de material biológico (nervio periférico, retina, etc.).
4. Concienciar a los pacientes, sociedad y autoridades de la importancia de la donación de cerebros y otras muestras biológicas en la EP.

- **Enfermedad o trastorno del estudio:** enfermedad de Parkinson.

- **Población a estudiar:** sujetos participantes en el estudio COPPADIS-2015 (pacientes con enfermedad de Parkinson y/o sujetos control) que quieran donar voluntariamente su cerebro. Existirá la posibilidad de en el futuro incluir nuevos casos no participantes en el estudio COPPADIS-2015.

- **Metodología.**

El presente programa implica la implementación de un protocolo perfectamente definido que incluirá los siguientes aspectos:

- ✓ Confirmación de los donantes que voluntariamente quieran participar (a cada participante se le entregará un carné de donante).
- ✓ Protocolo de actuación para cada donante de cada centro hospitalario participante en el

estudio COPPADIS-2015 (35 hospitales de toda España) en cuanto a la obtención de las muestras (cómo y a qué biobanco será dirigido el donante).

- ✓ Protocolo de actuación para cada biobanco participante (14 biobancos españoles registrados en el Registro Nacional de Biobancos (Instituto de Salud Carlos III) en cuanto a la obtención, procesamiento y conservación de las muestras.
 - ✓ Se definirá una serie de variables anatómo-patológicas en común a recoger.
 - ✓ La colección de muestras de COPPADIS BRAIN DONATION PROGRAM estará custodiada en régimen biobanco. La solicitud de las muestras para posteriores proyectos de investigación se adaptará a las condiciones de dicho régimen según la legislación.
- **Investigadores, centros y biobancos participantes:**
 - ✓ 35 centros hospitalarios españoles participantes en el estudio COPPADIS-2015.
 - ✓ 14 biobancos registrados en el Registro Nacional de Biobancos, 12 de ellos pertenecientes a la Plataforma Red Nacional de Biobancos.
 1. Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Instituto de Investigación Biomédica de Vigo, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.
 2. Biobanco del Principado de Asturias, Hospital Central de Asturias, Oviedo.
 3. Biobanco Vasco, País Vasco.
 4. Biobanco Navarrabiomed, Servicio Navarro de Salud.
 5. Banco de Tejidos CIEN, Fundación CIEN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
 6. Biobanco Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA), Madrid.
 7. Biobanco del Hospital Universitario Reina Sofía (Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía), Córdoba.
 8. Biobanco en Red de la Región de Murcia (BIOBANC-MUR), Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca).
 9. Biobanco Hospital Virgen de la Salud, BioB-HVS, Toledo.
 10. Banc de Teixits Neurològics – Biobanc-Hospital Clínic – IDIBAPS, Barcelona.
 11. Biobanco La Fe, Valencia.
 12. Banco de Tejidos Neurológicos del INCYL (BTN-INCYL), Salamanca.
 13. Biobanco Valdecilla, Santander.
 14. Biobanco Hospital Universitario Vall d’Hebron (Biobanco HUVH), Barcelona.
 - ✓ Investigadores de las instituciones participantes (centros hospitalarios y/o biobancos) o de alguna otra institución con función ligada al proyecto.

- **CEIC que lo evalúa:** no precisa. El Comité Autnómico de Ética de Investigaci3n (CAEI) de Galicia y otros CEICs han aprobado el proyecto COPPADIS-2015 y se ha puesto en marcha el mismo segun le legislaci3n vigente. La empresa que se est1 encargando de la monitorizaci3n de dicho proyecto es Alpha Bioresearch (www.alphabioresearch.com). A su vez los biobancos que participan en el programa tienen los consentimientos informados aprobados por sus respectivos CEIC.

- **Consideraciones éticas.**

El desarrollo del proyecto se realizará respetando las Normas de Buena Práctica Clínica, los principios éticos fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo. Se respetará el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016), la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente, la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el RD 1716/2011.

- **Cronograma:**

1. **Trámites previos a la puesta en marcha:**

- i. Desarrollo del primer borrador: hasta julio de 2016.

- ii. Correcci3n del borrador y aprobaci3n por un Comit1 Científico: hasta septiembre de 2016.

- iii. Disponibilidad del protocolo versi3n final: diciembre de 2016.

2. **Revisi3n del documento del Programa:** cada dos aros.

3. **Fase de implementaci3n del programa:** a partir del 2 de enero de 2017.

4. **Obtenci3n de muestras:** segun corresponda a partir del 2 de enero de 2017.

5. **Planteamiento de proyectos de investigaci3n/estudios:** segun corresponda.

- **Fuentes de financiaci3n:** La Fundaci3n Espaola de Ayuda a la Investigaci3n en Parkinson (www.curemosalparkinson.org) gestionará el proyecto.

INFORMACIÓN GENERAL

- **Título:** COPPADIS BRAIN DONATION PROGRAM.
- **Coordinadores del proyecto:**
 - ✓ Diego Santos García, FEAS de Neurología, Sección de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF); Hospital Arquitecto Marcide, Av. La Residencia, s/n; CP 15405; Ferrol (A Coruña), España.
 - ✓ Susana Teijeira Bautista, Investigadora Senior, Banco de Cerebros del Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur), Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.
- **Promotor:** Fundación Española de Ayuda a la Investigación en Parkinson (www.curemoselparkinson.org).
- **Ámbito del estudio:** Ciencias de la Salud.
- **Participantes:** Centros hospitalarios participantes del estudio COPPADIS-2015 (COH-PAK-2014-01), 14 biobancos registrados en el Registro Nacional de Biobancos (12 de ellos pertenecientes a la Plataforma Nacional de Biobancos), e investigadores ligados a estas u otras instituciones de alguna manera vinculadas.
- **Duración:** A partir del año 2017 (sin limitación temporal).

INTRODUCCIÓN

El concepto de enfermedad de Parkinson (EP) ha cambiado en los últimos años y actualmente se entiende la misma como una enfermedad neurodegenerativa con afectación de diferentes vías y neurotransmisores que explicaría, en parte, la gran variedad de síntomas que los pacientes pueden presentar [1]. Diversos síntomas no motores y problemas cognitivos pueden estar presentes ya en estadios iniciales [2]. Aunque disponer de un marcador diagnóstico y de progresión de la enfermedad (preferiblemente, no invasivo, poco costoso y accesible) es prioritario, conceptos como el de calidad de vida se antojan muy importantes en enfermedades (como la enfermedad de Parkinson) sobre las que sólo podemos actuar de forma sintomática. Por otra parte, disponer de una población con un número elevado de pacientes evaluados de forma completa y rigurosa y sin sesgos de selección resulta muy útil para estudiar diferentes aspectos propuestos inicialmente (evaluación transversal) así como otros posteriores en su seguimiento (seguimiento prospectivo) [3]. Esto es especialmente relevante para estudiar poblaciones afectas por una enfermedad neurodegenerativa dado que los pacientes irán desarrollando diferentes complicaciones que podremos identificar y analizar.

Sin embargo, uno de los principales problemas de los estudios en Parkinson es que los criterios diagnósticos utilizados [4] son relativamente sensibles pero poco específicos, sobre todo en pacientes con síntomas muy incipientes [5-7]. Por eso es muy importante en cualquier estudio poder disponer de muestras neuropatológicas confirmatorias que nos permitan asegurar que ciertamente estamos hablando de la entidad en cuestión, en este caso, la EP. En un reciente estudio, hasta el 50% de los pacientes con diagnóstico clínico de Parkinson de menos de 2 años de evolución no presentaban la EP [7], por lo que debemos ser muy cautos a la hora de interpretar estudios en pacientes incipientes ya que muy probablemente algunos de ellos podrían no tener la EP, y en conclusión, los resultados no ser válidos realmente. Además, estudiar la anatomía patológica de los pacientes permite correlacionar diferentes síntomas y complicaciones desarrolladas con hallazgos neuropatológicos concretos y así profundizar en un mayor conocimiento de la enfermedad [8]. La hipótesis de Braak no se cumple en todos los casos y algunos autores cuestionan dicha propuesta [9].

A finales del 2015 se puso en marcha en España el estudio COPPADIS-2015 (COhort of Patients with PARKinson's DIsease in Spain-2015; COH-PAK-2014-01), un estudio multicéntrico, observacional, no intervencionista, longitudinal-prospectivo, que pretende estudiar de forma muy detallada (variables clínicas, marcadores moleculares, genética y neuroimagen) a una población de más de 800 pacientes con enfermedad de Parkinson, compararla con un grupo control y seguir su evolución durante 5 años [10]. Este proyecto se fundamenta en 4 conceptos fundamentales: (1)

Concepto global de enfermedad (síntomas motores, no motores, cognitivos, etc.); 2) Calidad de vida del paciente y estado del cuidador; 3) Biomarcador (valor diagnóstico y pronóstico); 4) Progresión de la enfermedad. En dicho estudio participan más de 130 investigadores con 35 hospitales como instituciones participantes en el reclutamiento de sujetos. COPPADIS-2015 es un estudio ambicioso que supondrá un coste de recursos (humanos, materiales, económicos, tiempo, etc.) muy importante, pero que al mismo tiempo brinda una excelente oportunidad para implementar un programa de donación de cerebros con todo lo que ello implica por parte de sus participantes. COPPADIS-2015 podría constituir el punto de partida para un fin último, crear a largo plazo un registro de donación de cerebros de pacientes con EP en España con inclusión consecutiva de donantes de nuevo diagnóstico y seguimiento longitudinal. Sobre esa población, se podrían plantear diferentes estudios complementarios con diversas finalidades/objetivos.

OBJETIVO

Objetivo Principal

Obtener la donación del cerebro del mayor número posible de pacientes con enfermedad de Parkinson que estén participando en el estudio COPPADIS-2015 con el fin de:

1. Confirmar neuropatológicamente el diagnóstico de EP y analizar qué casos tienen otro diagnóstico neuropatológico diferente del de EP.
2. Correlacionar los hallazgos clínicos y de otro tipo (genética, marcadores moleculares, imagen) observados con los hallazgos neuropatológicos.

Otros objetivos

1. Estudiar neuropatológicamente el cerebro de los sujetos control y correlacionar los hallazgos neuropatológicos con los datos clínicos y de otro tipo (genética, marcadores moleculares, imagen) observados.
2. Desarrollar a partir del programa de donación de cerebros de los pacientes del estudio COPPADIS-2015 un registro clínico-patológico nacional con una puerta de entrada definida, incluyendo casos seleccionados de nuevo diagnóstico.
3. Desarrollar un programa de donación de otro tipo de material biológico (nervio periférico, retina, etc.).
4. Concienciar a los pacientes, sociedad y autoridades de la importancia de la donación de cerebros y otras muestras biológicas en la EP. Este objetivo (no científico pero si importante) será tarea fundamental de la Fundación Española de Ayuda a la Investigación en Parkinson (www.curemoselparkinson.org) y ayudará a dar a conocer mejor la EP a la sociedad.

JUSTIFICACIÓN

La EP constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Aunque no disponemos de un tratamiento curativo, si existen terapias que mejoran la calidad de vida y autonomía de los pacientes. Por eso es importante el diagnóstico precoz de la misma y un adecuado manejo por parte de los especialistas. Además, existen otras enfermedades degenerativas más complejas que cursan con parkinsonismo (parkinson plus) y que tienen peor pronóstico. Por todo ello, es fundamental realizar un diagnóstico precoz y acertado [11]. Sin embargo, los criterios diagnósticos utilizados en el momento actual [4] permiten realizar el diagnóstico de EP cuando ya se han perdido más de la mitad de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriada y aplicados precozmente son relativamente sensibles pero poco específicos. En otras palabras, el diagnóstico de la EP es tardío y muchas veces no acertado. De hecho, los criterios diagnósticos aplicados han sido cuestionados ya que se basan únicamente en aspectos motores e importantes líneas de investigación van dirigidas hacia intentar realizar un diagnóstico más precoz (pre-motor de la EP) [12-15].

Los estudios neuropatológicos son la única herramienta que permite diagnosticar de forma definitiva la EP. De hecho, el conocimiento actual que tenemos sobre la sensibilidad y especificidad de los diferentes criterios diagnósticos clínicos se basa en los hallazgos neuropatológicos encontrados en diversos estudios clínico-patológicos realizados [5-7,16]. Además, dichos estudios clínico-patológicos permiten correlacionar los datos clínicos observados con los hallazgos neuropatológicos encontrados y de esta manera avanzar en la comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad y poder establecer posibles vías para actuar [8]. Por ejemplo, conocer que el desarrollo de alucinaciones visuales, deterioro cognitivo o psicosis se correlaciona con determinados hallazgos neuropatológicos en estructuras concretas del cerebro (a nivel cortical, neocortical, etc.).

Por lo tanto, es necesario realizar estudios clínico-patológicos en la EP, dado que ésta es una entidad frecuente y de la cual debemos mejorar el diagnóstico y conocer mejor su progresión, incluyendo el porqué del desarrollo de muy diversas complicaciones. Todo esto justifica la intención de implementar un programa de donación de cerebros de los sujetos participantes en el estudio COPPADIS-2015 (COhort of Patients with PARKinson's DIsease in Spain, 2015; COH-PAK-2014-01), un estudio multicéntrico observacional longitudinal prospectivo puesto en marcha en nuestro país a finales de 2015 y cuyo objetivo es estudiar en detalle la progresión natural de la EP en una población estimada de más de 800 pacientes [10] (ver introducción).

Obtener el cerebro u otro tipo de material biológico de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas y realizar estudios de investigación clínico-patológicos es una prioridad en investigación que permite conocer el máximo grado de certeza. En España, disponemos de

diferentes biobancos registrados en el Registro Nacional de Biobancos distribuidos a lo largo de nuestra geografía. Sin embargo, el porcentaje de cerebros donados de pacientes con Parkinson en comparación con otras enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, Alzheimer) o de otro tipo (infecciosas, etc.) es bajo. Además, muchas veces dichos cerebros son donados como casos puntuales y no dentro de un programa de donación específico para un proyecto concreto de investigación con una finalidad definida. Por todo ello, el proyecto COPPADIS-2015 y la posibilidad de crear un programa de donación de sus participantes con la participación de 14 de los biobancos de España (COPPADIS BRAIN DONATION PROGRAM) constituye un reto y al mismo tiempo una oportunidad de interés científico multidisciplinar.

A modo de resumen, podríamos enumerar la justificación del presente programa de donación de cerebros (COPPADIS BRAIN DONATION PROGRAM) con los siguientes puntos:

1. La EP es frecuente (entre 150 a 200 casos por cada 100.000 habitantes) [17], constituyendo la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente por detrás de la enfermedad de Alzheimer. Avanzar en el conocimiento de la EP implica un beneficio para una gran parte de la población.
2. El diagnóstico definitivo de la EP es neuropatológico.
3. En investigación, resulta fundamental la confirmación patológica de una entidad para poder hablar con seguridad y el mayor grado de certeza posible de los resultados observados. De no ser así, muchas veces estamos asumiendo peligrosamente como ciertas afirmaciones que no lo son. Esto es especialmente relevante en las enfermedades neurológicas, en las que muchas veces se solapan diferentes fenotipos.
4. El punto previo (punto 3) es aplicable en concreto a la EP.
5. Además, el estudio neuropatológico permitirá correlacionar los síntomas y complicaciones con los hallazgos neuropatológicos, y avanzar en el conocimiento de la progresión clínico-patológica de la EP.
6. En España, la donación de cerebros de pacientes con EP de forma protocolizada dentro del marco de estudios de investigación con una finalidad científica concreta es deficitaria y en algunos biobancos, su donación en general, porcentualmente muchísimo menor en comparación con otras enfermedades neurológicas.
7. En España, disponemos de una red de biobancos autorizados por el Instituto de Salud Carlos III con la capacitación suficiente para poder desarrollar e implementar un programa de donación de cerebros de pacientes con EP.
8. El estudio COPPADIS-2015, puesto en marcha en España a finales de 2015, brinda una gran oportunidad para crear e implementar un programa de donación (COPPADIS BRAIN DONATION PROGRAM).

PROTOCOLO Y METODOLOGÍA

El siguiente apartado pretende definir de forma pormenorizada el protocolo de actuación del programa COPPADIS BRAIN DONATION PROGRAM. Consideramos los siguientes puntos:

1. Investigadores, centros y biobancos participantes.
2. Planteamiento de la posibilidad de participar como donante.
3. Protocolo de actuación en cuanto a la obtención de muestras (desde el éxitus hasta la llegada del material biológico al biobanco).
4. Protocolo de actuación en cuanto al procesamiento y conservación de las muestras (colección en régimen biobanco).
5. Registro de los datos neuropatológicos a recoger en todos los casos.

1. Investigadores, centros y biobancos participantes

a) Centros participantes

Participarán los 35 hospitales que están participando como centros de reclutamiento del proyecto COPPADIS-2015. Dichos centros son los siguientes:

1. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.
2. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
3. Unidad de Neurología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA), Madrid.
4. Servicio de Neurología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid.
5. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid.
6. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital La Princesa, Madrid.
7. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Infanta Sofía, Madrid.
8. Unidad de Trastornos del Movimiento, Grupo Hospital Infanta Elena, Hospital Rey Juan Carlos y Hospital Collado Villalba, Madrid.
9. Unidad de Parkinson y Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Instituto Clínico de Neurociencias, Hospital Clínic, Barcelona.
10. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital de Sant Pau, Barcelona.
11. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital

- Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.
12. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar, Barcelona.
 13. Unidad de Trastornos del Movimiento, Consorci Sanitari Integral, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona.
 14. Unidad de Trastornos del Movimiento, Consorci Sanitari Integral, Hospital General de L'Hospitalet, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
 15. Unidad de Trastornos del movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Barcelona.
 16. Servicio de Neurología, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta (HTVC), Tarragona.
 17. Servicio de Neurología, Hospital Josep Trueta, Girona y Unidad de Neurología, Parc Martí i Juliá, Girona.
 18. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC y Universidad de Sevilla, Sevilla.
 19. Unidad de Trastornos del Movimiento, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.
 20. Servicio de Neurología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.
 21. Servicio de Neurología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante.
 22. Hospital Universitario Donostia, Instituto de Investigación Biodonostia, San Sebastián.
 23. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.
 24. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Central de Asturias, Oviedo.
 25. Servicio de Neurología, Complejo Asistencial Universitario, Burgos.
 26. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo.
 27. Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife.
 28. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.
 29. Servicio de Neurología, Hospital OMS 42, Palma de Mallorca.
 30. Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital General de Navarra, Pamplona.
 31. Sección de Neurología, Hospital Arquitecto Marcide, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF), Ferrol, A Coruña.

32. Sección de Neurología, Hospital de Burela, Burela, Lugo.
33. Servicio de Neurología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUV), Vigo, Pontevedra.
34. Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Pontevedra (CHOP), Pontevedra.
35. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA), Lugo.

b) Biobancos participantes

Participarán 14 biobancos registrados en el Registro Nacional de Biobancos, 12 de ellos pertenecientes a la Plataforma Red Nacional de Biobancos:

1. Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Instituto de Investigación Biomédica de Vigo, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.
2. Biobanco del Principado de Asturias, Hospital Central de Asturias, Oviedo.
3. Biobanco Vasco, País Vasco.
4. Biobanco Navarrabiomed, Servicio Navarro de Salud.
5. Banco de Tejidos CIEN, Fundación CIEN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
6. Biobanco Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA), Madrid.
7. Biobanco del Hospital Universitario Reina Sofía (Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía), Córdoba.
8. Biobanco en Red de la Región de Murcia (BIOBANC-MUR), Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca).
9. Biobanco Hospital Virgen de la Salud, BioB-HVS, Toledo.
10. Banc de Teixits Neurològics – Biobanc-Hospital Clínic – IDIBAPS, Barcelona.
11. Biobanco La Fe, Valencia.
12. Banco de Tejidos Neurológicos del INCYL (BTN-INCYL), Salamanca.
13. Biobanco Valdecilla, Santander.
14. Biobanco Hospital Universitario Vall d’Hebron (Biobanco HUVH), Barcelona.

c) Investigadores participantes

Participarán los investigadores de los centros reclutantes del proyecto COPPADIS-2015 y/o con otra función (COPPADIS Study Group, [10]) así como diferentes miembros de los biobancos participantes.

Los miembros del COPPADIS Study Group son los siguientes: Adarmes Astrid D, Almeria M, Álvarez I, Alonso Losada MG, Alonso Cánovas A, Alonso Frech F, Álvarez I, Álvarez Sauco M, Arnáiz S, Arribas S, Ascunde AA, Aguilar M, Ávila MA, Bejr-Kasem H, Blázquez Estrada M, Botí M, Borrue C, Buongiorno MT, Cabello C, Cabo López I, Caballol N, Cámara L, Carrillo F, Carrillo

Padilla FJ, Casas E, Catalán MJ, Clavero P, Cortina Fernández A, Cots Foraster A, Crespo Cuevas A, Cubo E, de Deus Fonticoba T, de Fábregues O, Díez-Fairen M, Erro E, Escalante S, Estelrich Peyret E, Esteve P, Fernández Guillán N, Gámez P, Gallego M, García Caldentey J, García Campos C, García Moreno JM, Gastón I, Gómez Garre MP, González Aloy J, González-Aramburu I, González Ardura J, González García B, González Palmás MJ, González Toledo GR, Golpe Díaz A, Grau Solá M, Guardia G, Hernández Vara J, Horta B, Horta Barba A, Infante J, Jesús S, Kulisevsky J, Kurtis M, Labandeira CM, Labrador MA, Lacruz F, Lage M, Legarda I, López Ariztegui N, López Díaz LM, López Manzanares L, López Seoane B, Macías Y, Mata M, Martí Andres G, Martí MJ, Martínez Castrillo JC, Martínez-Martin P, McAfee D, Meitín MT, Menéndez González M, Ménder del Barrio C, Mir P, Miranda Santiago J, Morales Casado MI, Moreno Diéguez A, Nogueira V, Novo Amado A, Novo Ponte S, Ordás C, Pagonabarraga J, Pareés I, Pascual-Sedano B, Pastor P, Pérez Fuertes A, Pérez Noguera R, Planellas L, Pol Fuster J, Prats MA, Prieto Jurczynska C, Puente V, Pueyo Morlans M, Redondo Rafales N, Reverté-Villarroya S, Rodríguez Méndez L, Rodríguez Pérez AB, Roldán F, Romero S, Ruíz De Arcos M, Ruíz Martínez J, Sánchez Alonso P, Sánchez-Carpintero M, Sánchez Díez G, Sánchez Rodríguez A, Santacruz P, Santos García D, Segundo Rodríguez JC, Seijo M, Serarols A, Sierra Peña M, Solano Vila B, Tartari JP, Valero C, Vargas L, Vázquez Gómez R, Vela L, Villanueva C, Vives B, Villar MD (<http://www.curemoselparkinson.org/investigacion/coppadis/>).

Los Responsables del Programa de cada Biobanco participante son los siguientes: Teijeira ¹ Bautista S, Val Varela V ¹, Fernández Vega I ², Bilbao Urquiola R ³, Gil-Aldea I ⁴, Rábano Gutiérrez A ⁵, Guerrero Márquez MC ⁶, Medina M ⁷, Saez A ⁷, Antúnez Almagro C ⁸, Campos-Martín Y ⁹, Gelpí E ¹⁰, Amigo Moreno R ¹¹, Herrero Turrión MJ ¹²; Terán Villagrà N ¹³, Martínez Sáez, Elena ¹⁴ ¹; Banco de Tejidos Neurológicos del Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo; ² Biobanco del Principado de Asturias; ³ Biobanco del País Vasco; ⁴ Biobanco Navarrabiomed. Servicio Navarro de Salud; ⁵ Banco de Tejidos CIEN, Fundación CIEN, Instituto de Salud Carlos III; ⁶ Biobanco Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA); ⁷ Biobanco del Hospital Universitario Reina Sofía, Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía; ⁸ Biobanco en Red de la Región de Murcia (BIOBANC-MUR), Instituto Murciano de Investigación Biobasitaria Virgen de la Arrixaca (IMIB-Arrixaca); ⁹ Biobanco Hospital Virgen de la Salud, BioB-HVS, Toledo; ¹⁰ Banc de Teixits Neurològics – Biobanc-Hospital Clínic –IDIBAPS, Barcelona; ¹¹ Biobanco La Fe, Valencia;

2. Planteamiento de la posibilidad de participar como donante

Corresponderá al IP o un co-investigador de cada uno de los grupos de los centros reclutantes del estudio COPPADIS-2015 informar a los pacientes y sujetos control del programa de donación de cerebros COPPADIS BRAIN DONATION PROGRAM y plantearles la posibilidad de participar haciéndose donante.

La participación debe ser voluntaria y la transmisión de la información lo más adecuada posible. El momento de informar y plantear la opción de hacerse donante será una vez que el programa COPPADIS BRAIN DONATION PROGRAM esté operativo y cuando el investigador lo considere más oportuno en relación con el grado de confidencialidad y confianza establecido con el sujeto (paciente y/o control).

En el caso de que el sujeto quiera hacerse donante, deberá firmar el consentimiento informado que proporcionará cada biobanco de referencia a los investigadores. Se comunicará al biobanco que corresponda (ver siguiente punto) la participación del sujeto como potencial donante por parte del investigador en cuestión. El sujeto potencial donante será dado de alta en dicho biobanco. Dicho donante recibirá en su domicilio una carta con información y un carné de donante.

3. Protocolo de actuación en cuanto a la obtención de muestras (desde el éxitus hasta la llegada del material biológico al biobanco)

a) Puesta en alerta al biobanco de referencia

En el momento del éxitus, los familiares, representante legal o facultativos responsables del donante se pondrán en contacto con los profesionales del biobanco de referencia telefónicamente, de acuerdo con la siguiente tabla (ver también figura adjunta):

Centros participantes en COPPADIS-2015	Biobanco de referencia
<ul style="list-style-type: none"> - Sección de Neurología, Hospital Arquitecto Marcide, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF), Ferrol, A Coruña - Sección de Neurología, Hospital de Burela, Burela, Lugo - Servicio de Neurología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUV), Vigo, Pontevedra - Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Pontevedra (CHOP), Pontevedra - Servicio de Neurología, Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA), 	<p><i>Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo</i></p> <p>Resp: Teijeira Bautista S</p> <p>Teléfono 24 horas: 986811111</p> <p>(Servicio de guardias de autopsias)</p>

Lugo	
- Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Central de Asturias, Oviedo	Biobanco del Principado de Asturias Resp: Fernández Vega I Teléfono 24 horas: 627900924
- Hospital Universitario Donostia, Instituto de Investigación Biodonostia, San Sebastián	Biobanco Vasco Resp: Bilbao Urquiola R Teléfono de información: 944536890
- Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital General de Navarra, Pamplona	Biobanco Navarrabiomed Resp: Gil-Aldea I
- Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid - Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid - Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo. (<i>Donantes no fallecidos en el Hospital Virgen de la Salud</i>) - Servicio de Neurología del Hospital OMS 42, Palma de Mallorca* - Servicio de Neurología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca* - Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife. (Teléfono: 922 67 80 00 centralita)*	Banco de Tejidos CIEN Resp: Rábano Gutiérrez A Teléfono de 24 h: 689037844 *Extracción del SNC en el hospital de origen y posterior envío a Banco de tejidos CIEN
- Unidad de Neurología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA), Madrid - Unidad de Trastornos del Movimiento, Grupo Hospital Infanta Elena, Hospital Rey Juan Carlos y Hospital Collado Villalba, Madrid	Biobanco Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA), Madrid. Resp: Guerrero Márquez MC Teléfono 24 h: 662539522 ó 916219400 (si el fallecimiento se produce a más de 100 km del HUFA, la donación se remitirá a Fundación CIEN)
- Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC y Universidad de Sevilla, Sevilla - Unidad de Trastornos del Movimiento, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla	Biobanco del Hospital Universitario Reina Sofía , Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía Resp: Saez A, Medina M
- Servicio de Neurología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia	Biobanco La Fe, Valencia

<p>- Servicio de Neurología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante</p>	<p><i>Resp: Amigo Moreno R</i> y Biobanco en Red de la Región de Murcia (BIOBANC-MUR) Resp: Antúnez Almagro C Teléfono 24 h: 618680370</p>
<p>- Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo. (Donantes fallecidos en el Hospital Virgen de la Salud)</p>	<p>Biobanco Hospital Virgen de la Salud Resp: Campos-Martín Y Teléfono 24 h: 925269200 Ext. 26904</p>
<p>- Unidad de Parkinson y Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Instituto Clínico de Neurociencias, Hospital Clínic, Barcelona</p> <p>- Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital de Sant Pau, Barcelona</p> <p>- Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar, Barcelona</p> <p>- Unidad de Trastornos del Movimiento, Consorci Sanitari Integral, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona</p> <p>- Unidad de Trastornos del Movimiento, Consorci Sanitari Integral, Hospital General de L'Hospitalet, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona</p> <p>- Unidad de Trastornos del movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Barcelona</p> <p>- Servicio de Neurología, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta (HTVC), Tarragona</p> <p>- Servicio de Neurología, Hospital Josep Trueta, Girona y Unidad de Neurología, Parc Martí i Julià, Girona</p>	<p>Banc de Teixits Neurològics – Biobanc-Hospital Clínic IDIBAPS</p> <p>Resp: Molina, L Teléfono 24 h: 608698168</p>
<p>- Servicio de Neurología, Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos*</p>	<p>Banco de Tejidos Neurológicos del INCYL, Salamanca Resp: Herrero Turrión MJ Teléfono 24 h: 669605723 *Extracción del SNC en el hospital de origen y posterior envío a Banco de Neurológicos del INCYL, Salamanca</p>
<p>- Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander</p>	<p>Biobanco Valdecilla, Santander Resp: Terán Villagrà, N Teléfono: 942 20 25 20 Ext. 73240</p>
<p>- Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital</p>	<p>Biobanco Hospital Universitario Vall d'Hebron (Biobanco HUVH),</p>

Universitario Vall d'Hebron, Barcelona	Barcelona Resp: Martínez Sáez, Elena Teléfono: 93 2746810 Ext. 6947
--	---

Centros participantes en COPPADIS-2015 pendientes de asignación de Biobanco de referencia*
- Servicio de Neurología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid
- Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital La Princesa, Madrid
- Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Infanta Sofía, Madrid
- Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

* Por determinar dependiendo de las circunstancias y profesionales implicados (CIEN o HUFA).

Este cuadro de asignación y participación es variable y dependiente de las circunstancias del momento, incluyendo la participación o no de los centros inicialmente prevista. Por otra parte, como aspecto importante a tener en cuenta es el hecho de que el presente cuadro organizativo es flexible y puede sufrir cambios en el tiempo debido a que otros biobancos que actualmente no tienen disponibilidad y/o recursos para participar pasen a formar parte del programa (o viceversa), de tal forma que podría cambiar el flujo de derivación de pacientes dependiendo de las circunstancias a largo plazo. Se buscaría siempre disponer de una organización que permita facilitar el objetivo fundamental: obtener las muestras y almacenarlas siempre respetando la legislación y normativa vigente. Este aspecto incluye obviamente los correspondientes cambios en cuanto a los investigadores y/o colaboradores de los biobancos en lo referente a la participación en el proyecto y producción científica.

b) Traslado del cadáver o de las muestras extraídas en el centro de origen al biobanco de referencia

Supone el transporte de ida y vuelta del cadáver entre el lugar del fallecimiento del donante (hospital, domicilio, centro de la tercera edad, etc.) y el biobanco de referencia. El traslado del cadáver no supondrá ningún desembolso económico para la familia. De la misma forma supone el traslado de las muestras en los casos en los que se realice la extracción del SNC en el centro de origen.

Este transporte, cuyas condiciones se pondrán en conocimiento de los familiares, representante legal o facultativos responsables en el momento de contacto tras el fallecimiento, se realizará según el sistema implantado en cada biobanco.

4. Protocolo de actuación en cuanto al procesamiento y conservación de las muestras (colección en régimen biobanco)

La extracción, procesamiento y congelación del cerebro deberá realizarse en un plazo idóneo de 5 ó 6 horas después del fallecimiento. Si no es posible, se realizará hasta un plazo máximo de 24 horas, después del cual se descartará la donación.

En el biobanco se procederá a la extracción del encéfalo y médula espinal, pesado y descripción macroscópica. Para el diagnóstico neuropatológico microscópico se fijarán uno de los hemisferios cerebrales, el hemisferio cerebeloso del mismo lado, secciones alternas de tronco del encéfalo (de unos 3 mm de espesor) y secciones alternas de médula espinal (de unos 5 mm) en formol tamponado al 4%. El resto del material se procesará para su congelación.

En la congelación se seguirán los protocolos de disección implantados en cada biobanco siguiendo, en líneas generales, las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Banco de Cerebros de la Red Nacional de Biobancos [18]. Se tendrá especial cuidado de diseccionar, congelar y almacenar al menos las siguientes estructuras:

- ✓ Corteza cerebral de diferentes áreas (incluyendo cortex del cíngulo, frontal, parietal y temporal)
- ✓ Hipocampo
- ✓ Corteza entorrinal
- ✓ Amígdala
- ✓ Caudado
- ✓ Putamen
- ✓ Globos pallidus
- ✓ Núcleo basal de Meynert
- ✓ Hipotálamo medial
- ✓ Tálamo medial
- ✓ Bulbo olfatorio
- ✓ Vermis cerebeloso
- ✓ Sustancia negra
- ✓ Resto de mesencéfalo
- ✓ Protuberancia
- ✓ Bulbo
- ✓ Médula espinal (cervical, torácica, lumbar y sacra)
- ✓ Plexos coroideos

- ✓ Líquido cefalorraquídeo intraventricular
- ✓ Piel de scalp (opcional)

Las muestras se mantendrán a -80°C hasta su uso.

Se cederán las muestras congeladas a cualquier investigador que lo solicite y obtenga una evaluación positiva por parte del Comité Científico y Ético de cada uno de los biobancos.

5. Registro de los datos patológicos a recoger en todos los casos

Cuando se produzca el fallecimiento, los facultativos responsables de los donantes proporcionarán, en la medida de lo posible, los datos personales y clínicos que se necesiten para la base de datos de los biobancos de referencia como son los datos personales, consentimiento informado firmado, factores familiares, factores de riesgo, principales síntomas y signos clínicos neurológicos, curso de la enfermedad, exploraciones complementarias, diagnóstico clínico y estado agónico.

Así mismo, el resultado del estudio neuropatológico, cuyos hallazgos serán recogidos en la base de datos de cada biobanco, estará disponible para los facultativos responsables de cada caso además de para la familia.

En la base de datos se recogerán al menos los siguientes datos:

- Datos referentes a la donación: fecha de autopsia, hora de autopsia, horas postmortem, material congelado y peso del encéfalo.
- Posibles hallazgos de patología vascular: arterioesclerosis, gliosis, cambios isquémicos, angiopatía amiloide, esclerosis temporal media, otras patologías.
- Posibles hallazgos de patología degenerativa (no vascular): presencia o no de placas seniles, placas neuríticas, degeneración neurofibrilar, pérdida neuronal, cuerpos de Lewy, gliosis, espongiosis, depósitos de PrP y otros.
- Diagnóstico neuropatológico principal y diagnósticos secundarios.

CONSIDERACIONES ÉTICO-LEGALES

El desarrollo del proyecto se realizará respetando las Normas de Buena Práctica Clínica, los principios éticos fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo. Se respetará el el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016), la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente, la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el RD 1716/2011.

Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación

Ninguna. No aplicable.

Consentimiento informado y hoja de información a los participantes

Entendemos que al obtener el consentimiento informado, el médico debe poner especial cuidado cuando el sujeto esté vinculado a él por una relación médico-paciente previa y así se especifica en la Declaración de Helsinki. El sujeto del estudio será informado por su neurólogo de la posibilidad de participar en este estudio (programa de donación), pero deberá otorgar su consentimiento después de haber entendido, mediante una entrevista, los objetivos del estudio, sus riesgos e inconvenientes, así como las condiciones en las que se llevará a cabo, y después de haber sido informado de su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin que ello le ocasione perjuicio alguno. Asimismo, se hará constar explícitamente en la documentación facilitada al sujeto participante que podrá revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno. El consentimiento se documentará mediante una hoja de información para el sujeto y el documento de consentimiento. Estos documentos contendrán únicamente información relevante, expresada en términos claros y comprensibles para los sujetos, y estarán redactados en la lengua propia del sujeto (RD 223/2004). **Ver documentos adjuntos de consentimiento informado (hoja de información y hoja de firma del consentimiento).**

Confidencialidad de datos

La confidencialidad de datos (datos codificados) de cada paciente será respetada en todo momento. Los datos originales serán conservados en el centro participante y sólo tendrán acceso los investigadores del estudio o personal determinado en caso de inspección por parte de las Autoridades Sanitarias Españolas.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sea separado de sus datos de identificación personal, asegurando el anonimato de dichos pacientes, respetando el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016), la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente, la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el RD 1716/2011.

Los datos personales del paciente recogidos serán tratados codificados durante el tiempo que dure el estudio, bajo la responsabilidad de los investigadores. Los investigadores serán las únicas personas que pueden y deben conocer el origen de los datos recogidos y asociarlos al paciente.

Los datos personales de los investigadores (nombre completo, dirección, centro de trabajo, NIF) serán recogidos en un fichero informatizado con la única finalidad de facilitar aquellos aspectos logísticos y de organización necesarios para el desarrollo del estudio. El fichero de datos estará sometido a tratamiento confidencial al amparo de lo que establece la normativa aplicable (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente) y los investigadores podrán ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto de los datos personales que les hubieren sido recabados.

Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

Ninguna. No aplicable.

Responsabilidades de los investigadores y biobancos participantes en el estudio

1) Investigadores:

1. Comprometerse a llevar a cabo el programa de acuerdo con lo recogido en el protocolo del mismo.
2. Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad ante las auditorías oportunas.
3. Saber responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.
4. Los investigadores y personal del biobanco serán la únicas personas que pueden y deben conocer el origen de los datos recogidos y asociarlos al donante, siendo responsables de que no figure en el CRD información extra (no reclamada) que pueda identificar al donante (nombre, DNI/NIF, NASS, CIP, dirección postal, teléfono, etc.).

2) Biobanco:

1. Deberá regular su actividad según el Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente, la Ley 14/2007, de 3 de Julio de Investigación Biomédica (LIBM) y el Real Decreto 1716/2011, de 11 de noviembre.
2. Comprometerse a llevar a cabo el programa de acuerdo con lo recogido en el protocolo del mismo.
3. Deberá garantizar que la finalidad de las muestras que se incorporen a sus fondos mediante este programa sea la investigación biomédica.
4. Deberá asegurar la calidad, la seguridad y la trazabilidad de los datos y muestras almacenadas.
5. Deberá estar en posesión del consentimiento informado por parte del donante o de su representante legal para la obtención de las muestras, su almacenamiento y utilización posterior.

3) Investigador coordinador:

1. Deberá firmar el protocolo y cualquier modificación del mismo junto con el promotor.
2. Será co-responsable junto con el promotor en la elaboración de los informes de seguimiento e informes finales.
3. Contribuirá a difundir los resultados del programa en colaboración con el promotor.

4) Promotor:

1. Será responsable de velar por el cumplimiento de las normas legales pertinentes.
2. Firmará con los coordinadores el protocolo y cualquier modificación del mismo.
3. Suministrará a los investigadores y a los biobancos el protocolo del programa.
4. Identificará las fuentes de financiación del estudio si fuera preciso.

Pólizas de seguro

No aplicable.

Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) / Comité Ético Independiente (CEI)

El Comité Autonómico de Ética de Investigación (CAEI) de Galicia y otros CEICs han aprobado el proyecto COPPADIS-2015 y se ha puesto en marcha el mismo según la legislación vigente.

CRONOGRAMA

En relación con el desarrollo e implementación del Programa COPPADIS BRAIN DONATION PROGRAM, consideramos el siguiente calendario:

1. **Trámites previos a la puesta en marcha:**
 - i. Desarrollo del primer borrador: hasta julio de 2016.
 - ii. Corrección del borrador y aprobación por un Comité Científico: hasta septiembre de 2016.
 - iii. Disponibilidad del protocolo versión final: diciembre de 2016.
2. **Revisión del documento del Programa:** cada dos años.
3. **Fase de implementación del programa:** a partir del 2 de enero de 2017.
4. **Obtención de muestras:** según corresponda a partir del 2 de enero de 2017.
5. **Planteamiento de proyectos de investigación/estudios:** según corresponda.

El programa de donación de cerebros está propuesto para los participantes del estudio COPPADIS-2015. Dicho estudio contempla un seguimiento anual de los pacientes y bianual de los controles y cuidadores, de tal forma que esté prevista su finalización en el año 2022 [10]. En el último trimestre del año 2020 estará desarrollado el diseño del seguimiento longitudinal de los pacientes incluidos en COPPADIS (prioritariamente, los donantes) a largo plazo (5, 10, 15 años, etc.). De esta forma, sabremos qué datos y/o variables clínicas o paraclínicas se van a ir recogiendo de los potenciales donantes con la intención de no perder información.

Finalmente, el objetivo es que en el año 2025 esté diseñado un programa de donación de cerebros de pacientes con Parkinson en España con inclusión de pacientes no incluidos en el estudio COPPADIS-2015. Se focalizará en crear un registro clínico-patológico con una vía de entrada (pacientes recién diagnosticados) y salida (éxitus, donación). Se plantearán otros casos diferentes (por ejemplo, sujetos con síntomas premotores, etc.). El desarrollo de éste y el punto previo dependerán de la evolución del programa de donación y los recursos disponibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olanow CW, Obeso JA. The significance of defining preclinical or prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:666-9.
2. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson's disease. *Neurology* 2009;72 (Suppl 7):S12-20.
3. Paulsen JS, Long JD, Johnson HJ, Aylward EH, Ross CA, Williams JK, et al. Clinical and Biomarker Changes in Premanifest Huntington Disease Show Trial Feasibility: A Decade of the PREDICT-HD Study. *Front Aging Neurosci* 2014;6:78.
4. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl* 1993;39:165-72.
5. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol* 2000;57:369-72.
6. Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG, Wenning GK, Jellinger K, Verny M, et al. Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1998;55:969-78.
7. Adler CH, Beach TG, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Driver-Dunckley E, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: Clinicopathologic study. *Neurology* 2014;83:406-12.
8. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, Van Deerlin V, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 2012;72:587-98.
9. Schneider SA, Obeso JA. Clinical and pathological features of Parkinson's disease. *Curr Top Behav Neurosci* 2015;22:205-20.
10. Santos-García D, Mir P, Cubo E, Vela L, Rodríguez-Oroz MC, Martí MJ, et al.; COPPADIS Study Group. COPPADIS-2015 (COhort of Patients with PARKinson's DIease in Spain, 2015), a global -clinical evaluations, serum biomarkers, genetic studies and neuroimaging-prospective, multicenter, non-interventional, long-term study on Parkinson's disease progression. *BMC Neurol* 2016;16:26.
11. Noyce AJ, Lees AJ, Schrag AE. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 (epub ahead of print).
12. McGhee DJ, Royle PL, Thompson PA, Wright DE, Zajicek JP, Counsell CE. A systematic review of biomarkers for disease progression in Parkinson's disease. *BMC Neurol* 2013;13:35.
13. Parkinson Progression Marker Initiative. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol* 2011;95:629-35.

14. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Knowles CH, Hardy J, et al. PREDICT-PD: identifying risk of Parkinson's disease in the community: methods and baseline results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:31-7.
15. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42:1142-6.
16. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016;86:566-76.
17. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011;26 (Suppl 1):S1-58.
18. Grupo de Trabajo de Banco de Cerebros de la Red Nacional de Biobancos. PNT: Obtención y Procesamiento de Muestras de Tejidos Neurológicos para un Biobanco. Madrid, 2011 (http://www.redbiobancos.es/DownloadHandler.ashx?f=PNT_tejidos_neurol%C3%B3gicos.pdf&s=34&p=129&d=325).

Pie de figura

Se muestra el mapa de España con los distintos biobancos (en rojo, ver número y listado) y los centros de COPPADIS (en azul). Hay 14 biobancos. Cada biobanco asume las donaciones de su CCAA. Además, la Fundación CIEN asume donaciones de las Islas Canarias, Baleares, donaciones extra-hospitalarias de Toledo y donaciones del Biobanco Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA) cuyo traslado supere los 100 km, y el Biobanco de la Región de Murcia donaciones de centros de la CCAA Valenciana que no asume el Biobanco de la Fe (Valencia).

Derivación de los centros de COPPADIS a los biobancos

