






CASOS DE USO/PILOTOS/METODOLOGÍAS

Fichas no fungibles para organoides: Biobancos descentralizados para capacitar a los pacientes en la investigación de biospecímenes

William Sanchez, BS¹, Larue Linder², Robert C. Miller, MD, MBA, FRS³, Amelia Hood, MS⁴ y Marielle S. Gross, MD, MBE⁵

¹Ingeniero de software, de-bi, co., Pittsburgh, Pensilvania, EE.UU.; ²Licenciado, Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EE.UU.; ³Investigador, Departamento de Oncología Radioterápica, Clínica Mayo, Minnesota, EE.UU.; ⁴Investigador, Instituto Berman de Bioética, Universidad Johns Hopkins, Maryland, EE.UU.; ⁵Fundador/CEO, de-bi, co., Pittsburgh, Pensilvania, EE.UU.

Autor correspondiente: William Sanchez, Email: will@de-bi.co DOI:

<https://doi.org/10.30953/bhty.v7.303>

Palabras clave: blockchain, biobanca descentralizada, fichas no fungibles, organoides, web3

Resumen

Introducción: Los científicos utilizan biospecímenes donados para crear organoides, que son copias en miniatura de tumores de pacientes que están revolucionando la medicina de precisión y el descubrimiento de fármacos. Sin embargo, las plataformas de biobancos eliminan los identificadores de los donantes para proteger la privacidad, lo que impide que los pacientes se beneficien de sus contribuciones o compartan información que puede ser relevante para los resultados de la investigación. El biobanco descentralizado (de-bi) aprovecha la tecnología blockchain para potenciar la participación de los pacientes en la investigación de biospecímenes. Describimos la creación del primer prototipo de-bi para un caso de uso de biobancos de organoides.

Métodos: Diseñamos y desarrollamos un marco de prueba de concepto de tokens no fungibles (NFT) para una red de investigación de organoides de pacientes, médicos y científicos dentro de un conjunto de datos sintético modelado en un ecosistema de organoides de cáncer de mama del mundo real. Nuestra implementación desplegó múltiples contratos inteligentes en redes de prueba Ethereum, acuñando NFT que representaban a cada parte interesada, biospecímen y organoide. La arquitectura del sistema se diseñó para ser compatible con los programas de biobancos establecidos.

Resultados: Nuestro prototipo de-bi demostró cómo los NFT que representan a pacientes, médicos, científicos y organoides pueden unirse en una plataforma de preservación de la privacidad que se basa en las relaciones y transacciones de las redes de investigación de biobancos existentes. La aplicación móvil simulaba características clave, permitiendo a los pacientes hacer un seguimiento de sus biospecímenes, ver imágenes de organoides y actualizaciones de investigación de los científicos, y permitir a los médicos participar en comunicaciones entre pares con científicos básicos y pacientes por igual, todo ello garantizando el cumplimiento de los requisitos de desidentificación. **Discusión:** Demostramos la prueba de concepto de una plataforma web3 que involucra a pacientes, médicos y científicos en una comunidad de investigación dinámica, liberando valor para un ecosistema de organoides modelo. Este prototipo inicial es un primer paso fundamental para el avance de la tecnología de-bi que cambia paradigmas, proporciona una transparencia sin precedentes y sugiere nuevos estándares para la equidad y la inclusión en los biobancos. La investigación futura debe abordar la viabilidad y la aceptabilidad teniendo en cuenta las complejidades éticas, legales, económicas y técnicas de la investigación de organoides y la traducción clínica.

Resumen en lenguaje sencillo

Los científicos crean copias en miniatura de tumores de pacientes llamados organoides para la investigación en medicina de precisión, pero las políticas de privacidad impiden la comunicación de los hallazgos relevantes con los pacientes y sus médicos. Proponemos una infraestructura de cadena de bloques para conectar a pacientes, científicos y médicos, eliminando las barreras entre el laboratorio y la cabecera del paciente y garantizando al mismo tiempo el cumplimiento de la normativa. Nuestro prototipo de biobanco descentralizado (de-bi) utiliza fichas no fungibles (NFT) para representar a las partes interesadas, las muestras y los organoides en una plataforma que preserva la privacidad. Los pacientes pueden hacer un seguimiento de las muestras, acceder a las actualizaciones y participar como colaboradores, creando nuevos estándares de transparencia, equidad e inclusión. El trabajo en curso aborda los desafíos éticos, legales y técnicos para hacer realidad la revolución de los biobancos centrados en el paciente.

Recibido: 3 de enero de 2024; Aceptado: 5 de abril de 2024; Publicado: 30 de abril de 2024

Una tecnología de organoides crea copias vivas de tumores de pacientes donados, revolucionando la medicina de precisión y el desarrollo de fármacos^(1,2) Estos

Los productos del biobanco de nueva generación permiten un cribado de alto rendimiento de nuevos fármacos en investigación y terapias aprobadas por la FDA, lo que favorece la generalización de los descubrimientos al tiempo que aporta información que puede salvar la vida del donante. En el proceso se capturan imágenes asombrosas de estos modelos humanos de cáncer, que muestran su singularidad y documentan las respuestas al tratamiento.

La validación y el desarrollo de órganos-óvulos derivados de pacientes requieren datos clínicos a largo plazo y muestras vinculadas. Para lograr un impacto traslacional se necesitan protocolos que conecten el laboratorio con la cabecera del enfermo. Sin embargo, las actuales plataformas de biobancos eliminan los identificadores de pacientes de las muestras donadas para proteger la intimidad, lo que genera ecosistemas de organoides sin mecanismos para que pacientes y científicos comuniquen información que puede ser crucial para los resultados de la salud o la investigación⁽³⁾

El biobanco descentralizado (de-bi) aplica la tecnología blockchain y los valores de la web3 para integrar la transparencia, la responsabilidad y la inclusión en la investigación biomédica⁽⁴⁾ Nuestro marco tecnológico basado en la bioética aprovecha las fichas no fungibles (NFT) para mantener a los pacientes conectados a sus bioespecímenes durante todo el ciclo de vida de la investigación⁽⁵⁾ La acuñación de NFT para representar organoides derivados de pacientes podría abrir las comunicaciones entre científicos y pacientes a través de una plataforma de preservación de la privacidad compatible con el biobanco y los protocolos de investigación existentes⁽⁶⁾ Si tiene éxito, nuestro enfoque promoverá los derechos de los pacientes a compartir los conocimientos, la salud y los beneficios económicos de sus contribuciones a la investigación⁽⁶⁾

Exponemos el desarrollo de un prototipo alfa que aplica las NFT para capacitar a los pacientes como partes interesadas en la investigación con organoides. Nuestro planteamiento establece relaciones públicas e inmutables entre los pacientes, sus bioespecímenes y los derivados de organoides, así como un sistema relacionado con los derechos de los pacientes.

de médicos, científicos, biobancos y protocolos de investigación. Nuestra hipótesis es que las imágenes de organoides podrían aprovecharse como obras de arte desidentificadas y representarse con NFT en una blockchain pública, demostrando una prueba de concepto para transacciones entre científicos y pacientes que preserven la privacidad y añadan utilidad para crear comunidades de investigación significativas⁽⁸⁾

Métodos

Mapeo del ecosistema de organoides

Entrevistamos a pacientes de cáncer de mama, médicos, científicos traslacionales y biobanqueros de EE.UU. a lo largo de 2021 y visitamos todos los centros representativos de nuestra cadena de suministro local de bioespecímenes para comprender mejor el ecosistema actual de organoides. Esto permitió el desarrollo de un conjunto de datos modelo simulado de alta fidelidad representativo de un programa quirúrgico de cáncer de mama del mundo real vinculado a una plataforma de biobancos y un ecosistema de organoides posterior.

Mapeamos las relaciones y actividades de las partes interesadas a lo largo del ciclo de vida de la investigación de bioespecímenes para definir los componentes clave del ecosistema para el caso de uso del biobanco de organoides, centrándonos en el programa insignia de organoides de cáncer de mama del Instituto de Medicina de Precisión (Figura 1). Los datos de las entrevistas cualitativas y la posterior investigación sobre el diseño de la experiencia del usuario en relación con la participación de los pacientes en nuestra plataforma de biobancos NFT se publicarán en otro lugar.

El proceso actual de biobanco de organoides aquí descrito incorpora tres ámbitos distintos: el entorno clínico, la plataforma de biobanco y el ecosistema de organoides.

1. Entorno clínico: El paciente da su consentimiento amplio para el biobanco de investigación cuando da su consentimiento para la cirugía del cáncer. El paciente se somete a una intervención quirúrgica, tras la cual el tejido se envía al laboratorio de patología, se realiza el análisis histológico y se envían los resultados clínicos al paciente y a sus médicos a través del EMR.

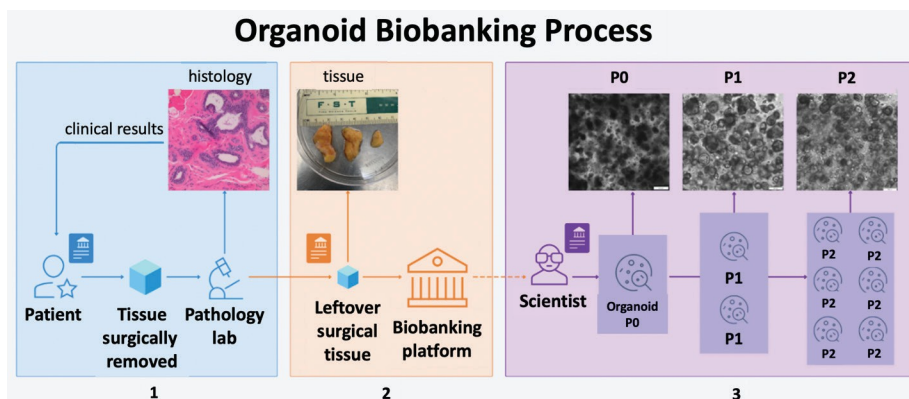


Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de biobanco de organoides que muestra (1) el entorno clínico de cara al paciente, (2) las funciones de la plataforma de biobanco y (3) la obtención y manipulación de muestras para el ecosistema de organoides, con imágenes representativas de cada proceso. Imágenes por cortesía del Instituto de Medicina de Precisión.

2. El día de la cirugía, el equipo quirúrgico se comunica con el personal de investigación para coordinar la recuperación en tiempo real de los tejidos sobrantes del laboratorio de patología. Estos tejidos se transfieren del entorno clínico al biobanco con arreglo a un protocolo de biobanco aprobado por la junta de revisión institucional (IRB). Las muestras se procesan y desidentifican en el biobanco y, a continuación, se distribuyen inmediatamente a un laboratorio de organoides designado o se congelan para futuras investigaciones.
3. Ecosistema de organoides: Los científicos obtienen un protocolo aprobado por el IRB para la investigación con organoides, lo que les permite acceder a la plataforma de biobancos. Se comunican con los cirujanos para señalar los próximos casos de interés. Los científicos reciben una notificación cuando los tejidos se envían del quirófano al laboratorio de patología. En menos de una hora, recogen los tejidos sobrantes del biobanco mientras las células siguen vivas. Los tejidos se procesan en el laboratorio de investigación, lo que permite cultivar las células del paciente en un medio de cultivo tridimensional y expandirlas mediante un proceso de desarrollo multigeneracional de organoides. Cada generación de organoides se visualiza y las unidades individuales pueden compartirse para su uso en experimentos, utilizarse para cultivar más copias o congelarse para futuras investigaciones.

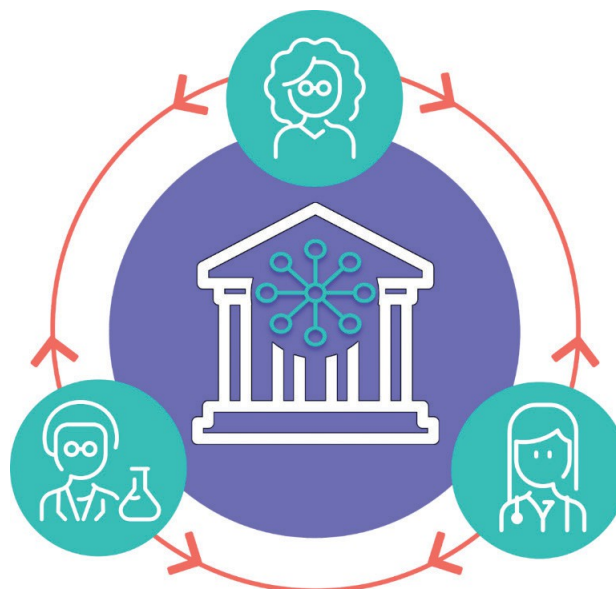


Fig. 2. *Ecosistema descentralizado de biobancos* Diagrama conceptual del ecosistema descentralizado de biobancos.

La investigación básica sobre el proceso de biobanco del cáncer de mama informó sobre los requisitos técnicos de un prototipo web3 que permitiría la participación continua de los pacientes en las actividades de investigación y desarrollo de organoides. Pretendíamos utilizar las imágenes creadas en el proceso de organoides para presentar actividades complejas a los pacientes de forma transparente y accesible. Nuestro equipo fue autorizado a utilizar imágenes de investigación de organoides y metadatos desidentificados asociados para animar nuestro prototipo de prueba de concepto, aportando elementos fotorrealistas a nuestros datos experimentales y demostraciones de aplicaciones. En otro lugar se describirán más detalles y datos de encuestas relacionados con nuestra propuesta de utilizar imágenes de organoides como "muestras de agradecimiento" a los respectivos donantes de bioespecímenes.

Diseño de la plataforma

Se creó el diseño conceptual básico de una plataforma "de-bi" para orientar las prioridades, los objetivos y las características del desarrollo del prototipo. El concepto del sistema requería un marco de biobancos de NFT que preservara la privacidad y conectara a pacientes, científicos y médicos para la participación en la investigación y el intercambio dinámico de datos (Figura 2). El diseño del sistema "de-bi" muestra tres partes interesadas principales: el paciente, el científico y el médico, cada uno conectado a través de una plataforma común de biobancos. Los datos fluyen bidireccionalmente entre las partes interesadas de igual a igual, ya que cada una puede solicitar datos e iniciar el intercambio de datos con la otra. Es importante destacar que la transparencia, la responsabilidad, la igualdad y la inclusión en el ecosistema de-bi están integradas por diseño.

Nuestro enfoque fue más allá de los métodos actuales para implementar la gestión del acceso y el consentimiento dinámico para los datos biológicos^{10,11} mediante la utilización de procedimientos de consentimiento inicial como base para permitir una plataforma para un rico compromiso comunitario longitudinal entre las partes interesadas que de otro modo permanecerían aisladas después de las transacciones iniciales autorizadas. La aplicación de NFT para representar a los participantes únicos y los conjuntos de datos intercambiados en la plataforma de biobancos fue fundamental para permitir un conjunto de características participativas y de valor añadido y crear una base para un ecosistema de investigación gamificado que alinee los incentivos y recompense los comportamientos pro-sociales.

Para avanzar en un prototipo funcional, se desarrolló un conjunto de datos simulados para reflejar las especificaciones y actividades relacionadas con el biobanco del cáncer de mama, con la generación de organoides y derivados relacionados (por ejemplo, datos genómicos). Nuestro conjunto de datos sintéticos se modeló a partir de un subconjunto del Breast Disease Research Repository de la Universidad de Pittsburgh y de los datos del laboratorio Lee-Oesterreich para que fueran representativos de un ecosistema de biobancos de organoides de cáncer de mama del mundo real. El modelo pretendía representar una diversidad de subtipos de cáncer de mama, estadios de la enfermedad, características biológicas de las pacientes y fenotipos celulares y moleculares que impulsan los paradigmas de investigación contemporáneos. Representamos todas las clases de partes interesadas con uno o más individuos o entidades de investigación en cada papel. En la figura 3 se muestra un esquema de los formularios de datos de cada parte interesada y sus relaciones creados para nuestro prototipo de ecosistema organoide de TFN.

Seguimos las mejores prácticas relativas a la creación de aplicaciones descentralizadas que aprovechan blockchain como parte de sus soluciones, al tiempo que nos basamos en un enfoque híbrido que

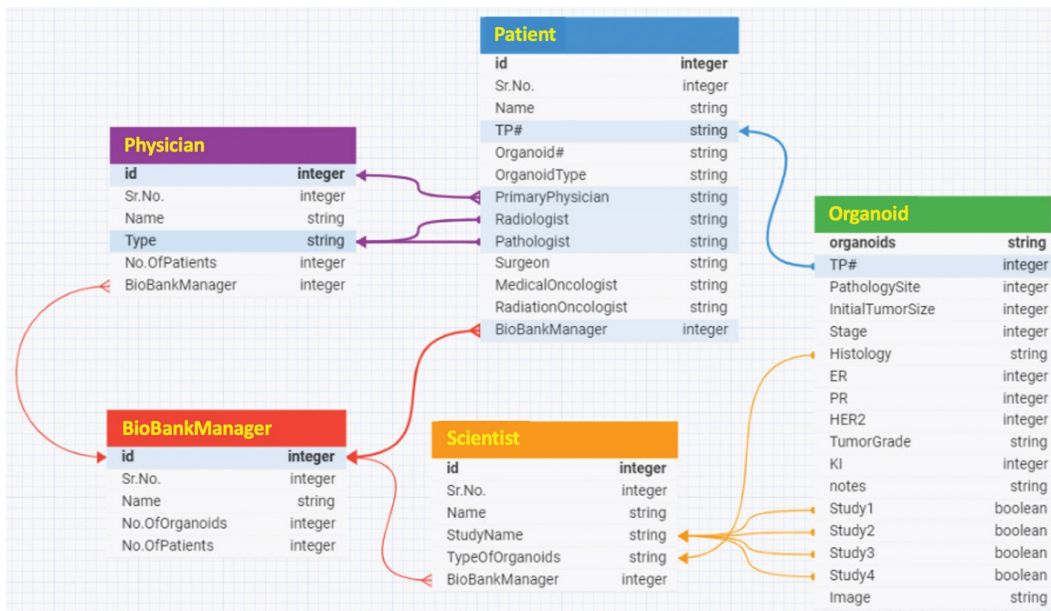


Fig. 3. Esquema simulado del conjunto de datos del ecosistema organoide de-bi.

¹²Los tokens que representan a las partes interesadas, los biospecímenes y los organoides se almacenarán en la cadena. Los datos confidenciales específicos de los donantes permanecerán en bases de datos centralizadas en servidores institucionales, aplicando un enfoque multicapa de una propuesta de Arquitectura de Referencia para Blockchain (REF-ArcBC) para establecer una base estandarizada, eficiente y segura para el desarrollo y la implementación de soluciones blockchain.¹²Mientras que el marco NFT proporcionará una columna vertebral descentralizada para la aplicación, los datos de actividad de los usuarios dentro de la aplicación también permanecerán centralizados en servidores de-bi, reduciendo las tasas de gas y los costes de transacción al minimizar el uso del almacenamiento de datos en la cadena, promoviendo la adopción al limitar las preocupaciones sobre la privacidad de los datos y optimizando la eficiencia al centrar la tokenización en transacciones de alto impacto y baja frecuencia.

Selección de la red Blockchain

Decidir en qué blockchain basarnos fue un paso crucial para sentar las bases de nuestra solución, ya que cada blockchain ofrece características principales diferentes, junto con una comunidad y una cultura integradas. Casi todas las aplicaciones y pruebas de concepto de blockchain en el ámbito médico y biobancario utilizan blockchains privadas o autorizadas, como Hyperledger Fabric^(13,14)Al margen de esta tendencia, decidimos construir nuestra prueba de concepto para "de-bi" en la red pública y descentralizada Ethereum Block-chain. de-bi está diseñada como un bien público de código abierto que facilita el intercambio de activos biológicos desidentificados para permitir nuevas formas de colaboración en la investigación sin mostrar los datos identificables que los acompañan. El sistema mantiene el cumplimiento de los métodos

a la vez que facilita la inclusión de pacientes que carecen de acceso a bases de datos internas y crea un ecosistema abierto a todos los colaboradores de los sectores público y privado, con el fin de promover objetivos comunes para la salud y el bienestar humanos.¹⁵

Ethereum es un sistema mundial, una plataforma de código abierto para escribir código informático que almacena y automatiza bases de datos digitales utilizando contratos inteligentes sin depender de un intermediario central, resolviendo la confianza con técnicas criptográficas⁽¹⁶⁾Al ser la primera en introducir el concepto de contratos inteligentes y NFT, Ethereum era la cadena más popular sobre la que construir y la más utilizada tanto para las finanzas descentralizadas como para las NFT en el momento de nuestro desarrollo de la prueba de concepto en 2021-2022. Contaba con el ecosistema de desarrollo más maduro, que ofrecía una amplia gama de herramientas, estándares y recursos disponibles para desarrollar dApps (aplicaciones descentralizadas). Además, Ethereum nos atrajo porque los valores de sus creadores coincidían con nuestro enfoque de colaboración ética, inclusiva y transparente.

Construir nuestro prototipo en Ethereum tiene algunos inconvenientes que debemos tener en cuenta. En el momento de su implantación, Ethereum utilizaba un mecanismo de prueba de trabajo que incentiva la validación recompensando a los mineros por añadir potencia de cálculo para asegurar la red. Este incentivo se entrega en forma de tarifas de gas¹⁷necesarias para ejecutar cualquier transacción, que pueden incrementarse para incitar a los mineros a validar antes la transacción de un usuario. Los precios del gas dependen de la congestión y la demanda de la red, por lo que son muy sensibles a la volatilidad del mercado⁽¹⁷⁾.

requerirá una supervisión y evaluación continuas a medida que avancemos en nuestra solución para garantizar que el coste de utilizar esta tecnología no sea prohibitivo para nuestros usuarios finales.

Arquitectura del sistema

La aplicación de-bi consta de tres componentes principales: una infraestructura descentralizada de cadena de bloques entre pares, una aplicación móvil cliente y una aplicación de servicios, como se muestra en la figura 4. La arquitectura del sistema propuesto y su principio de funcionamiento se ilustran mediante una descripción detallada de estos componentes principales y los canales de comunicación que los conectan. La figura 4 ilustra los siguientes componentes:

1. Cliente: Aplicación móvil Flutter con interfaces de usuario frontales para el paciente y el científico, así como para el médico y el biobanquero (estos dos últimos no se muestran en la Figura 4).
2. Aplicación de servicio: Una API (interfaz de programación de aplicaciones) NodeJS procesa las solicitudes de servicio relacionadas con blockchain enviando una transacción a un nodo alojado en Infura, que difunde las transacciones al resto de nodos del sistema. Además, una base de datos Firebase alojada en la nube y una API para almacenar todos los datos fuera de la cadena, como los registros de usuario y los registros de actividad dentro de la aplicación.
3. Infraestructura Blockchain: Las redes de prueba Rinkeby y Ropsten Ethereum actúan como nuestra infraestructura descentralizada peer-to-peer, proporcionando el entorno para nuestro conjunto de contratos inteligentes ERC-721, que acuñan los tokens únicos no fungibles (NFT) que representan a los titulares de participaciones, bioespecímenes y organoides.

Marco de NFT

Mediante la creación de un ecosistema digital de NFT que representan a las partes interesadas, bioespecímenes y derivados dentro de

redes de investigación del mundo real, establecemos conexiones y canales de comunicación que no eran posibles en el panorama actual. Este marco NFT actúa como base para un sistema de biobanco descentralizado de código abierto, permitiendo nuevas aplicaciones para el compromiso de los donantes, la mejora de la investigación preclínica y el retorno directo de información clínicamente relevante⁽¹⁸⁾ Si tiene éxito, el marco apoyará en última instancia una solución de mercado descentralizado sostenible y éticamente gobernado que maximiza la distribución de bioespecímenes no utilizados para avanzar en la medicina de precisión.

Desarrollamos varios contratos inteligentes con Solidity, un lenguaje de programación estáticamente tipado con llaves diseñado específicamente para desarrollar contratos inteligentes para la red Ethereum. Inicialmente se desplegaron en una blockchain local llamada Ganache antes de trasladarlos a la red de prueba Rinkeby para Ethereum. Para desplegarse en una red Ethereum, nuestra aplicación Node.JS envía una transacción firmada a través de una Cuenta de Propiedad Externa (EOA) dentro de un monedero¹²-una herramienta digital que permite a los usuarios almacenar y gestionar sus criptodivisas a la vez que proporciona pares de claves privadas y públicas para las transacciones a un nodo alojado en Infura, que difunde nuestra transacción a la red en-tire.

Nuestros contratos inteligentes se escribieron siguiendo el estándar ERC-721 para NFT, lo que permite la acuñación de NFT como representaciones criptográficas únicas de pacientes, científicos, médicos y biobanqueros como partes interesadas colaborativas dentro de nuestro ecosistema propuesto. Para recibir estos tokens, los usuarios necesitarán un EOA controlado con claves privadas. Esto suele hacerse a través de la interfaz de monedero de proveedores externos como Metamask.

También se crearon NFT para representar bioespecímenes y organoides establecidos, pero sus propiedades se personalizaron para incluir el identificador único del token

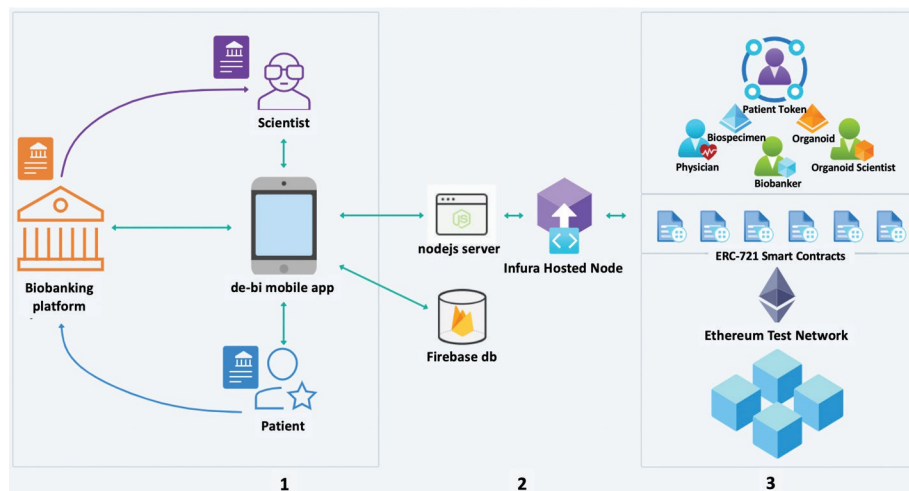


Fig. 4. Diagrama de la arquitectura del sistema para la investigación descentralizada de biobancos con organoides.

que representa a su donante. Al asignar esta relación a la cadena, los pacientes pueden permanecer permanentemente conectados a sus donaciones. Esta conexión inmutable y transparente crea oportunidades para abrir canales de comunicación con otras partes interesadas que interactúan con sus muestras donadas. Como estos activos tokenizados sólo se muestran como hash digital, estos canales pueden facilitar un intercambio colaborativo de información sin exponer ningún dato personal del paciente. Mostramos el potencial mostrando imágenes de organoides reales al paciente y al resto de partes interesadas en nuestro ecosistema simulado de investigación de bioespecimen. Se asignaron imágenes de organoides reales para representar organoides modelo específicos de pacientes individuales en nuestro conjunto de datos sintéticos y se almacenaron en Firebase.

Diseño y desarrollo del frontend

Los diseños preliminares se desarrollaron en colaboración con usuarios potenciales reales y mediante el análisis de contenido de datos representativos de biobancos y artefactos de investigación de organoides. Nos inspiramos en elementos frecuentemente implementados en aplicaciones móviles populares de banca, redes sociales y juegos para desarrollar una experiencia de usuario skeuomórfica con componentes familiares aplicados a un contexto novedoso. Diseñamos y desarrollamos una aplicación móvil Flutter conectada a una base de datos Firebase para conceptualizar las actividades y flujos de trabajo de cada parte interesada representada en nuestro marco propuesto. Se utilizaron bibliotecas estándar para diseñar los elementos. Realizamos demostraciones en vivo del prototipo funcional de-bi con pacientes, científicos, médicos y grupos de usuarios de biobancos entre 2021 y 2022.

Resultados

Ecosistema modelo de biobancos de organoides

El conjunto de datos simulado se desarrolló en colaboración con el Institute for Precision Medicine Pitt Biospecimen Core y se modeló para reflejar las especificaciones y actividades detalladas del Breast Disease Research Repository, una gran plataforma de biobancos de cáncer de mama. Se incorporaron variables clave para el descubrimiento eficaz de organoides y especímenes relacionados con el fin de optimizar el rendimiento en casos de uso de investigación clínica y preclínica. Se desarrollaron personas de usuario representativas en colaboración con el Lee-Oester-reich Lab y el biobanco de organoides de cáncer de mama del Institute for Precision Medicine. Nuestras partes interesadas simuladas incluían siete pacientes, un biobanquero, cuatro científicos y 17 médicos colaboradores que representaban varias subespecialidades de cáncer de mama (Tabla 1). Las pacientes de nuestro conjunto de datos contribuyeron con 12 organoides únicos que representaban diversas características del cáncer de mama, que se utilizaron para cuatro protocolos de estudio diferentes (Tabla 2).

Cuadro 1 Visión general del conjunto de datos de las partes interesadas: Datos demográficos descriptivos de pacientes, científicos, médicos y biobanqueros modelados en nuestro prototipo de biobanco descentralizado.

Resumen de las partes interesadas simuladas

Usuario (#)	Métrica	Datos demográficos descriptivos
<i>Pacientes (7)</i>	Estadio clínico (diagnóstico tisular)	Primario (3)
		Metastásico (3)
		Benigno (1)
	Organoides por paciente (n)	1 organoide-3 pacientes 2 organoides-3 pacientes 3 organoides-1 paciente
	Estudios por paciente (n)	1 estudio-3 pacientes 2 estudios-4 pacientes
<i>Científicos (4)</i>	Enfoque del estudio de investigación	Estudio 1-Tumores primarios
		Estudio 2-Lesiones metastásicas
		Estudio 3-Tumores primarios y Mets
		Estudio 4-Tejido mamario normal
	Media de pacientes por estudio (n)	3,75 (rango 2-5) pacientes/estudio
	Organoides en cada estudio (n)	Estudio 1-5 Estudio 2-4 Estudio 3-7 Estudio 4-2
<i>Médicos (17)</i>	Médicos por tipo (n)	Primaria (5)
		Radiólogo (2)
		Patólogo (2)
		Cirujano (4)
		Oncólogo médico (3)
		Oncólogo radioterapeuta (1)
	Media de pacientes por tipo (n)	Primario 1,4 Radiólogo 3,5 Patólogo 3,5 Cirujano 1,75 Oncólogo médico 2,33 Oncólogo radioterapeuta 7
<i>Biobanqueros (1)</i>	Casos de pacientes procesados	Pacientes (7)
	Relaciones gestionadas	Científicos (4)
		Cirujanos (4)
		Patólogos (2)
		Oncólogos médicos (2)
	Ejemplares de organoides distribuidos (n)	18

Aplicaciones de prototipos funcionales

La aplicación móvil funcional demostró varias características clave para pacientes modelo, biobanqueros, científicos y médicos dentro del ecosistema del biobanco simulado. Se habilitó para todos los usuarios la creación de cuentas y el inicio de sesión, así como la visibilidad de la galería colectiva de organoides para un estudio de investigación determinado. A continuación se incluyen las características clave desarrolladas para cada grupo de interesados.

Cuadro 2 Visión general del conjunto de datos de organoides: Datos demográficos descriptivos de los organoides derivados de pacientes modelados en nuestro prototipo de biobanco descentralizado.

Conjunto de datos (n)	Métrica	Datos demográficos descriptivos
Organoides (12) representados	Localización patológica	Tumor primario de mama (5)
		Metastásico-Hígado (1)
		Metastásico-Pulmón (1)
		Metastásico-Nódulos linfáticos (1)
		Metastásico-Cerebro (1)
		Tejido mamario benigno (3)
	Histología	Carcinoma ductal invasivo-7 Carcinoma lobular invasivo-2 Benigno-3
	Estado del receptor de estrógeno	Negativo-4 Débil-1 Mod-2 Fuerte-2 N/A-3
	Estado del receptor de progesterona	Negativo-4 Débil-2 Mod-2 Fuerte-1 N/A-3
	Estado del HER2	Negativo-7 Débil-0 Mod-1 Fuerte-1 N/A-3
	Grado tumoral	Bajo (G1)-3 Moderado (G2)-2 Alto (G3)-4 N/A-3

N/A: no disponible.

Pacientes

1. Revisar y aceptar las condiciones de uso, es decir, dar el consentimiento informado para compartir los organoides.
2. Almacenar y actualizar los antecedentes oncológicos, médicos, reproductivos, quirúrgicos y familiares completos.
3. Ver la biocarpeta NFT con imágenes e información sobre sus biospecímenes y organoides.
4. Ver los estudios de investigación que están utilizando sus biospecímenes donados.
5. Ver los estudios de investigación a los que pueden unirse para donar especímenes en función de sus intereses de investigación.
6. Ver imágenes de organoides y chatear con otros participantes en el estudio en un foro de la comunidad "co-Lab".
7. Intercambiar mensajes individuales con científicos, biobanqueros y médicos.
8. Compartir detalles del historial clínico con médicos y científicos de la red del biobanco.

La figura 5 muestra las principales características de la aplicación descentralizada del biobanco para los pacientes: (1) pantalla de inicio con el consentimiento informado, (2) biowallet con seguimiento de activos y (3) comunidad "co-lab" específica del estudio.

1. Página de inicio con ventana emergente de consentimiento informado: Esta vista presenta el marco general de la UX del paciente, incluido un paso clave tanto para unirse a la plataforma como para compartir organoides para cualquier nuevo estudio de investigación, en el que el donante revisa y acepta los Términos y Condiciones relevantes para las actividades propuestas, reflejando el consentimiento informado tradicional.
2. Biowallet: Demostración del marco de biodatos de NFT, que engloba diversos activos de datos biológicos recogidos, almacenados y distribuidos por el biobanco, incluidos organoides, sangre y tejidos.
3. Laboratorio conjunto de organoides: Galería desidentificada de imágenes de organoides que representan las fotos de perfil de los correspondientes pacientes participantes en un estudio determinado, con un foro para la participación de colegas desidentificados.

Biobanqueros

1. Añadir registros de nuevas muestras y organoides, que incluyen un identificador único para el donante, detalles sobre el espécimen e imágenes relacionadas asociadas.
2. Consultar y responder a las solicitudes de muestras u organoides de los científicos.
3. Evaluar los nuevos protocolos de investigación aprobados para determinar si coinciden con el inventario de biospecímenes y organoides disponibles.
4. Intercambiar mensajes 1 a 1 con científicos, médicos y pacientes.
5. Los biobanqueros fueron actores clave en el ecosistema del biobanco NFT, ya que su participación es fundamental para abrir el acceso de los pacientes a las colecciones de biospecímenes y a las actividades que actualmente se gestionan en bases de datos institucionales aisladas. La creación de registros por parte del biobanquero desencadena una transacción firmada para acuñar fichas de muestras u organoides, almacenando el identificador único que establece una relación inmutable con el donante. Demostramos cómo nuestro enfoque puede crear oportunidades para que los biobanqueros encuentren usuarios para su inventario disponible, facilitando actividades más coordinadas y sentando las bases para un modelo de red de mercado. Aunque estos procesos fueron manuales para el pequeño conjunto de datos simulados de nuestro prototipo, las integraciones API u Oracle permitirían la automatización de aplicaciones de biobancos descentralizadas para los biobanqueros en futuras iteraciones.

Científicos

1. Añadir nuevos estudios con información descriptiva y recursos educativos para reclutar pacientes dentro de la comunidad de donantes del biobanco.

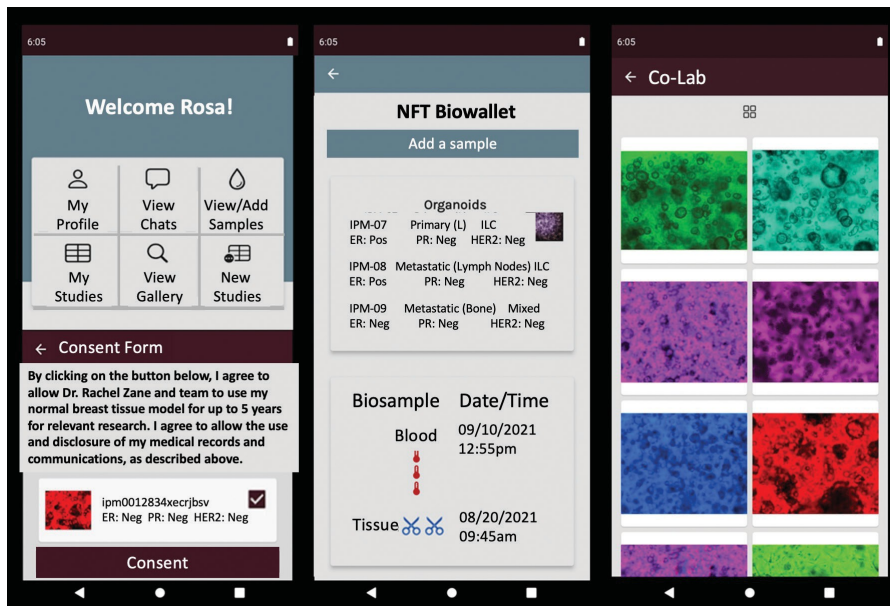


Fig. 5. Recorrido de la interfaz de usuario/experiencia de usuario para usuarios pacientes. NFT: token no fungible.

2. Ver estudios, añadir detalles del estudio y compartir el progreso o contenido relacionado de sus estudios de investigación con los participantes del estudio.
3. Ver los organoides disponibles y los bioespecímenes vinculados dentro del inventario del biobanco.
4. Intercambiar mensajes 1 a 1 con pacientes, biobanqueros y médicos.

La figura 6 muestra las principales funciones para los científicos, entre las que se incluyen

(1) creación de una ficha de estudio, (2) visualización de la información del estudio y (3) función de chat 1:1 que demuestra la comunicación entre el científico y el médico.

1. Añadir ficha de estudio: Permite a los científicos incluir contenidos adaptados a los pacientes y aprovechar las comunicaciones de investigación existentes para captar a participantes potenciales y con consentimiento.
2. Ficha de estudio de investigación: Demostración de la sinopsis de alto nivel del estudio, contenido de vídeo incrustado, preguntas frecuentes integradas, enlace al foro de participantes en el estudio y capacidad para solicitar mensajes bidireccionales con pacientes o médicos.
3. Mensajería bidireccional: Función de chat con permiso que permite comunicaciones tanto de audio como escritas, con la identidad del usuario mostrada de acuerdo con los permisos especificados (es decir, los científicos pueden chatear con colaboradores médicos nombrados, pero las comunicaciones con los pacientes siempre se desidentifican).

Médicos

1. Intercambiar mensajes 1 a 1 con pacientes, biobanqueros y científicos.

2. Ver perfiles y acceder a detalles clínicos introducidos por sus pacientes en el sistema de-bi.
3. Ver una lista ordenable de pacientes que puede filtrarse o buscarse en función de criterios clínicos, disponibilidad de bioespecímenes y participación en determinados estudios de investigación.

Aunque las funciones para médicos representan un componente relativamente pequeño de la aplicación funcional, incluir a los médicos como partes interesadas será esencial para proteger los intereses de los pacientes en el ecosistema del biobanco NFT. Los permisos de los médicos dentro de este sistema se basaban en funciones y correspondían directamente a relaciones clínicas validadas mutuamente entre usuarios pacientes y médicos. En última instancia, conceder a los médicos acceso a la investigación sobre organoides creados a partir de las donaciones de sus pacientes será fundamental para que los resultados de la investigación traslacional puedan aplicarse a la atención de los pacientes en tiempo real.

Retos técnicos

El equipo tuvo problemas al desplegar contratos inteligentes en la red de pruebas de Rinkeby. El despliegue local en Ganache tenía un coste medio de 0,0006 eth, pero el coste de despliegue en Rinkeby era de 5,8eth en aquel momento. Esto provocó el cambio a la red Ropsten, donde el coste de despliegue era más cercano al de Ganache. Investigamos la causa de este pico en el coste del gas¹⁷ y la discrepancia entre redes, y aunque el mecanismo exacto no estaba claro, se creía que se debía a una vulnerabilidad en el diseño del contrato inteligente. Esta experiencia puso de relieve los retos de las arquitecturas de contratos inteligentes relativamente poco flexibles y justificó la precaución para futuros despliegues de prototipos, especialmente a medida que avanzamos hacia Ethereum Mainnet.

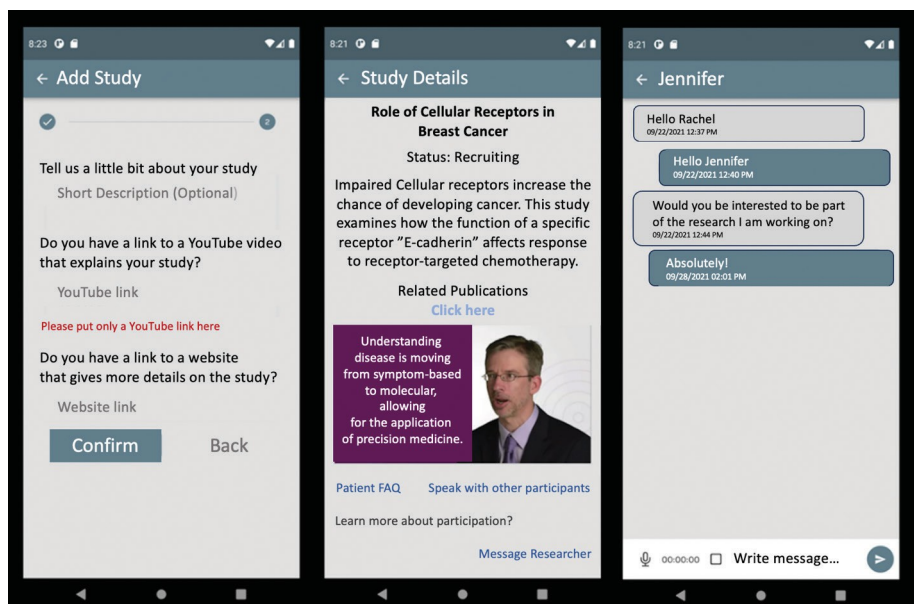


Fig. 6. Recorrido por la interfaz de usuario/experiencia de usuario para usuarios científicos.

Debate

Nuestro prototipo inicial de una plataforma "de-bi" demuestra con éxito la prueba de concepto para un uso de cambio de paradigma de la tecnología blockchain para promover la transparencia auténtica, la participación de la comunidad y la colaboración dinámica en la investigación de biospecímenes. Las características de la aplicación móvil y las interfaces de usuario reflejan las necesidades de las principales partes interesadas, informadas por un conjunto de datos modelo altamente representativo que abarca las actividades clave de un programa de biobancos de organoides para el cáncer de mama. Mediante la representación de las partes interesadas con NFT y la creación de una relación pública e inmutable entre pacientes, biospecímenes donados y organoides derivados, el prototipo sugiere el potencial de un marco descentralizado para capacitar a los pacientes, desbloquear el valor y enriquecer la investigación. Dado que los NFT son activos criptográficos únicos que se muestran como un hash digital, las relaciones asignadas al espécimen donado pueden establecer una red de colaboración transparente que preserve la privacidad y que nunca revele la identidad de los pacientes. Nuestro modelo es compatible con los biobancos y protocolos de investigación existentes que aprovechan las muestras desidentificadas, lo que demuestra la posibilidad de integrar la intervención que proponemos en los procesos establecidos de recogida, obtención y reinvestigación de biospecímenes.

Además, simulamos un mecanismo para proporcionar información personalizada desde el laboratorio hasta la cabecera del paciente en forma de imágenes reales captadas durante la investigación y el desarrollo de organoides derivados de pacientes. La aplicación también demuestra el potencial de un marco de biobanco descentralizado para apoyar la educación de los pacientes, la diversidad y la participación en colaboraciones de investigación a través de un sistema que incorpora garantías de confianza, equidad e inclusión⁽¹⁹⁾

Es fundamental que nuestra prueba de concepto para la comunicación entre científicos, pacientes y sus médicos cree oportunidades para la traducción directa de los resultados de la investigación clínicamente procesables y para el enriquecimiento a largo plazo de los datos de las muestras con el contexto clínico que puedan compartir los pacientes o los médicos participantes.

Blockchain en la sanidad

Muchos otros prototipos de aplicaciones blockchain en el ámbito médico y biobancario utilizan blockchains privadas o por encargo,¹³ como Hyperledger Fabric.¹⁴ En las blockchains privadas, solo un número limitado de participantes, normalmente nombrados por los administradores, pueden participar en la red. Esta centralización del poder sobre los mecanismos de consenso, participantes y procesos elimina la necesidad de gas, ya que las entidades maliciosas son fácilmente detectables y reprendidas. Las autoridades centrales también pueden imponer restricciones de acceso a las transacciones a su discreción, lo que facilita la protección de la información sensible dentro de la red. Parece que las cadenas de bloques autorizadas, como Hyperledger, pueden permitir el desarrollo de soluciones de software eficientes, rentables y conformes con la normativa en sectores muy regulados, como la sanidad, y podemos entender por qué muchos proyectos han gravitado hacia este tipo de red.

Sin embargo, una cadena de bloques autorizada que no impone estrictamente la inmutabilidad, la trazabilidad y la transparencia a través de las fronteras institucionales puede ser insuficiente para permitir una solución disruptiva destinada a cambiar los paradigmas de la rendición de cuentas para las actividades de biobancos dentro de una red de partes interesadas que han sido aisladas de la participación del paciente a través del proceso de desidentificación.

Un sistema en el que cada institución, línea de servicio y laboratorio de investigación controla su propia cadena descentralizada para almacenar sus respectivas muestras de biobancos contradice fundamentalmente la creencia de que los bioespecímenes son bienes públicos y no aborda el desajuste fundamental de los incentivos²⁰ que subyace al aislamiento de los recursos de bioespecímenes y la desarticulación relacionada del ecosistema de biobancos. Por ejemplo, los pacientes pueden trasladarse o viajar a varias localidades para recibir tratamiento contra el cáncer, lo que indica la importancia de un enfoque interinstitucional, tanto para ofrecer una transparencia completa de las actividades de biobanco a los pacientes como para maximizar el acceso de los científicos a un conjunto dinámico y creciente de información sanitaria relevante para su investigación.

Participación de los pacientes en la investigación

Los enfoques alternativos para desarrollar tecnologías que permitan demostrar la participación de los pacientes en la investigación se centran en la investigación clínica⁽²¹⁾ en la que los pacientes son participantes activos. Por el contrario, la mayor parte de la investigación con organoides utiliza muestras desidentificadas, y los científicos traslacionales no están acostumbrados a comunicarse con los pacientes, que pueden no ser conscientes de la naturaleza de sus contribuciones a los biobancos tras un consentimiento amplio y único. Aprovechamos las versiones coloreadas de imágenes de organoides reales capturadas en el desarrollo de modelos de cáncer humano como "muestras de agradecimiento" personalizadas para los participantes en la investigación: una transacción inicial de datos de la mesa a la cama que aprovecha la naturaleza visual, accesible y atractiva de las imágenes sin crear una responsabilidad clínica o financiera indebida. Aún quedan por resolver cuestiones clave sobre el diseño óptimo de las funciones de comunicación, intercambio de imágenes y datos, y compromiso con la investigación para los pacientes participantes en el marco de-bi.

Creemos que aportar transparencia a la investigación traslacional¹⁹ aumentará el reclutamiento y restablecerá la confianza. El enfoque basado en la participación de la comunidad será especialmente importante para promover la donación de bioespecímenes entre las comunidades para las que la desconfianza en los sistemas sanitarios establecidos constituye un serio obstáculo a la participación. La singularidad innata, la procedencia inmutable y la propiedad descentralizada inherentes a los tejidos humanos pueden representarse en un sistema basado en el TNF que respete los derechos de los pacientes, maximice los beneficios de la investigación y permita la medicina de precisión. Las próximas publicaciones sobre la aceptabilidad de los biobancos descentralizados por parte de los pacientes pondrán de relieve las principales propuestas de valor con datos cualitativos y cuantitativos de gran riqueza. Nuestros próximos ejercicios piloto tratarán de definir las métricas clave que serán esenciales para cuantificar la eficacia de nuestro enfoque y justificar una mayor inversión para permitir la ampliación a poblaciones y casos de uso más amplios.

Limitaciones del estudio

Nuestro prototipo de prueba de concepto demuestra el potencial de una plataforma web3 que involucra a pacientes, médicos y científicos en una comunidad de organoides que preserva la privacidad.

Sin embargo, todavía es necesario experimentar con otros componentes y procesos clave para evaluar con seguridad la viabilidad y aceptabilidad de nuestro enfoque técnico. Un proceso de incorporación fiable que verifique eficazmente la identidad del donante²² para establecer su relación con las muestras correctas y que sea accesible para diversas poblaciones con tecnología y conocimientos sanitarios variados es una parte integral de nuestro marco propuesto que debe explorarse y confirmarse en futuros prototipos. Para proponer una rampa de acceso aceptable para los pacientes, debemos adaptar nuestros sistemas a las normativas, preferencias y tolerancia al riesgo de las IRB.

Otras sugerencias de buenas prácticas para el desarrollo en vivo de una solución lista para la producción incluyen el diseño estratégico para abordar los costes variables del gas, susceptibles de volatilidad con la congestión del mercado, que resultan prohibitivos en un momento determinado en la red de prueba de Rinkeby. Una aplicación real requerirá una evaluación preliminar más exhaustiva de las condiciones del mercado y de los costes de gas existentes en las redes de prueba y en la red principal para poder realizar una proyección precisa. Existen requisitos adicionales para el análisis de seguridad²³ con el fin de identificar y resolver cualquier vulnerabilidad de los contratos inteligentes y los posibles puntos de fallo para mantener la desidentificación de los sujetos humanos y los organoides relacionados debido a la naturaleza sensible de los datos biomédicos. Estas estrategias incluyen un enfoque en la minimización de datos, la aplicación de pruebas de conocimiento cero y auditorías de seguridad exhaustivas y pruebas de penetración para identificar y mitigar vulnerabilidades.⁽¹²⁾ Es importante destacar que los pacientes permanecen desidentificados dentro de nuestro sistema de biobanco NFT propuesto, lo que demuestra la compatibilidad provisional de este enfoque con las regulaciones establecidas de HIPAA y GDPR²⁴. En nuestro prototipo inicial, los organoides y las muestras de las que se derivan se representan como activos discretos y no como productos derivados con múltiples funciones complejas y características regenerativas. En futuras investigaciones se avanzará en la sofisticación de los contratos inteligentes y los tokens utilizados para representar la creación, el crecimiento y la distribución de `o r g a n o i d e s` como paso fundamental para sentar las bases de una utilidad pragmática para la comunidad científica. Además, el mecanismo de control de acceso para el prototipo de aplicación móvil simulaba roles/permisos para demostrar la propiedad en la cadena⁽¹⁶⁾ de tokens de partes interesadas, especímenes y organoides. La aplicación en el mundo real requerirá estos mecanismos de incorporación. En nuestro segundo prototipo de prueba de concepto, desarrollamos una aplicación web que implementa la incorporación de las partes interesadas y amplía la funcionalidad de los tokens organoides para reflejar con mayor precisión las actividades del mundo real, como la creación a partir de una bioespecie donada. En un informe técnico posterior se expondrán los conceptos y los retos técnicos que plantea una plataforma de biobanco descentralizada y plenamente funcional.

para la investigación de organoides.

Este prototipo es limitado, ya que en nuestro estudio de simulación no participaron pacientes reales como usuarios directos de la aplicación de demostración. Este paso para desplegar y probar nuestro marco con cada grupo de partes interesadas será esencial para recabar información, evaluar nuestras hipótesis y fundamentar el diseño y el desarrollo futuros. La simulación se basó en la introducción manual de datos por parte del usuario (por ejemplo, la introducción por parte del paciente de gran cantidad de información sanitaria durante el proceso de incorporación), lo que representa una fracción adicional y una fuente potencial de corrupción o corrección de datos, sin ningún mecanismo preparado para discernir la diferencia. Un prototipo funcional apto para el despliegue piloto requerirá un mayor desarrollo de mecanismos para integrarse y garantizar la interoperabilidad entre diversas plataformas institucionales⁽¹²⁾. El uso continuado de sus sistemas existentes es fundamental para facilitar la adopción y mantener el cumplimiento de la normativa vigente⁽²⁵⁾.

Además, este prototipo inicial se desarrolló antes de que se produjeran avances significativos en las soluciones de Capa 2 para minimizar los costes de la acuñación de tokens y las transacciones relacionadas. La viabilidad y escalabilidad de nuestro marco NFT dependerá de estas características, y debe prestarse especial atención al volumen de objetos representados en nuestro ecosistema. Anticipamos que un ecosistema biobancario totalmente descentralizado requerirá múltiples clases de NFT, además de fichas fungibles, para actuar como moneda en el juego. En nuestra solución propuesta, afirmamos que los pacientes no tienen que pagar, ya que es su derecho a la transparencia sobre sus propias donaciones. Las tasas de gas para las transacciones en la cadena deberían incluirse en los presupuestos de investigación de las partes interesadas institucionales como gastos relacionados con la divulgación entre los pacientes y la participación de la comunidad. Es importante destacar que cada organoide generado en nuestro entorno local requiere aproximadamente 1.600 dólares en servicios de biobanco, más de 1.000 dólares en suministros, además de 1.000 dólares en costes de transporte.

1.000 dólares en suministros, además de mano de obra y equipos altamente especializados para su procesamiento y cultivo. Debido al coste, la escasez y la importancia de cada organoide, así como a los altos costes de envío y manipulación de artículos orgánicos del mundo real, las transacciones son relativamente poco frecuentes y de alto valor. Por lo tanto, las tarifas del gas Ethereum representan una pequeña fracción del coste total relacionado con el biobanco de organoides y deben considerarse a la luz de los beneficios potenciales, incluyendo el ahorro de costes y el aumento del valor de mercado, que pueden obtenerse cuando se involucra a los pacientes.

Próximos pasos

Para abordar estas limitaciones, el siguiente paso lógico es diseñar, desarrollar y poner en marcha un estudio piloto en vivo para pacientes con muestras almacenadas en un repositorio de biobancos real⁴. Un estudio piloto requerirá la navegación de complejas relaciones entre las partes interesadas de hospitales, universidades e instituciones de investigación. La aprobación del IRB, el consentimiento informado de los pacientes y la colaboración con los biobancos ofrecen una valiosa oportunidad para perfeccionar nuestro enfoque técnico, así como nuestra comprensión de la dinámica existente y los incentivos de las partes interesadas dentro de un ecosistema de investigación. Para ir más allá

nuestra prueba de concepto, debemos establecer la viabilidad de nuestra solución técnica integrándola en los sistemas institucionales existentes, aplicando un proceso de incorporación y verificación de donantes que cumpla las políticas del IRB y recabando la opinión de los usuarios finales en un proyecto piloto para evaluar nuestra aplicación. Las estrategias para educar a los pacientes sobre el valor de su participación y compromiso en la investigación con organoides serán fundamentales. Los resultados de nuestras encuestas fundacionales, entrevistas y grupos de discusión con pacientes sobre la participación en la investigación con organoides se publicarán en otro lugar.

La viabilidad financiera y la sostenibilidad a largo plazo de una plataforma de organoides NFT requerirá propuestas de valor, imperativos culturales y posibles cambios políticos para garantizar la aceptación de todas las partes interesadas²⁶. Además, se está investigando cómo los nuevos diseños de mercado, las estrategias de tokenización y las interfaces de usuario pueden incentivar la colaboración, hacer operativo el consentimiento dinámico²⁷ y la gobernanza descentralizada, y proponer métodos innovadores para la inclusión ética de los pacientes en la comercialización. Los elementos financiados de los biobancos descentralizados serán especialmente críticos para explorar su relevancia en el ámbito de los productos de investigación de alto valor, como los organoides, que pueden costar entre 4.000 y 7.000 dólares por ml. Cada copia de estos modelos vivos de cáncer es comercialmente valiosa como herramienta de medicina de precisión y plataforma de descubrimiento de fármacos, y puede utilizarse en innumerables estudios de investigación en muchos entornos a lo largo de muchos años. Nuestro prototipo inicial de prueba de concepto demuestra la posible aplicación de la tecnología descentralizada de biobancos a los organoides como caso de uso crítico. Las actividades posteriores de investigación y desarrollo están estudiando la viabilidad desde el punto de vista económico, comercial y operativo. En última instancia, los beneficios éticos y clínicos de mantener a los pacientes conectados a sus organoides es una propuesta de valor convincente para la que creemos que habrá un amplio apoyo público.

Nuestra investigación y desarrollo de una tecnología descentralizada de biobancos se basa en los imperativos éticos de mejorar la eficiencia y la equidad del ecosistema de investigación de los biobancos. Observamos que una mayor transparencia, descentralización y distribución del poder a través de nuestros mecanismos propuestos puede introducir nuevos retos para la salud, la seguridad y las implicaciones económicas de la tecnología de organoides, y de los biobancos en general. Es fundamental que nuestra investigación en curso sobre el diseño del mercado aborde las posibles consecuencias no deseadas de la tokenización de biospecímenes y organoides. El sistema que proponemos debe ser respetuoso con los pacientes, consciente de las posibles consecuencias para la reinvestigación y equitativo en su enfoque de la monetización. El éxito de los biobancos descentralizados requerirá un modelo de comercialización que aumente la eficacia y la velocidad de creación de asociaciones público-privadas para la investigación de biospecímenes y mejore la eficiencia del mercado y el avance tecnológico. Superar las limitaciones de

el régimen operativo actual, que excluye injustamente a los pacientes, será un paso esencial hacia una solución ética de mercado de bioespecímenes. La investigación en curso está explorando los mecanismos de gobernanza descentralizada, así como las directrices éticas y prácticas, que serán necesarias para promover el florecimiento de las partes interesadas, la diversidad y la inclusión en nuestro ecosistema de biobancos NFT propuesto.

Conclusión

El biobanco descentralizado aplica la tecnología blockchain para democratizar la investigación biomédica, desbloquear curas y promover la equidad sanitaria. Incluir a los pacientes en el biobanco, la re-investigación y el desarrollo de organoides es un caso de uso definitivo para de-bi, dado el potencial de importancia personal, impacto clínico y justicia distributiva a través de la vanguardia del ecosistema del biobanco. Nuestro estudio prototipo de prueba de concepto demuestra cómo un marco respaldado por NFT construido sobre una blockchain pública puede empoderar a los pacientes como partes interesadas en la investigación de organoides, permitiendo el compromiso dinámico y la distribución eficiente de imágenes, materiales educativos y otras recompensas de la investigación. Un mecanismo de biobanco descentralizado tiene el potencial de volver a conectar a los pacientes con los bioespecímenes donados sin comprometer la privacidad, impulsando la investigación mediante la creación de comunidades digitales y nuevas oportunidades de colaboración basadas en relaciones reales y modeladas a partir de transacciones reales de bioespecímenes. El enfoque de de-bi ofrece un respeto sin precedentes por las contribuciones de los pacientes, al tiempo que garantiza el cumplimiento de los protocolos de desidentificación establecidos y genera nuevas posibilidades para un ecosistema de biobancos descentralizado. Se están llevando a cabo más actividades de investigación y desarrollo para preparar las tecnologías de de-bi para su despliegue en redes de investigación de organoides de próxima generación.

Financiación

Componentes del trabajo aquí descrito están generosamente financiados con subvenciones de Yosemite (anteriormente Emerson Collective Health).

Relaciones y actividades financieras y no financieras

Los coautores, el Dr. Gross, la Sra. Hood y el Sr. Sánchez, han creado de-bi, co, una empresa centrada en la investigación y el desarrollo de tecnologías de biobancos descentralizados para potenciar la transparencia, la responsabilidad y la participación en la investigación biomédica. El coautor, Dr. Miller, tiene opciones sobre acciones de de-bi, co. y recibe pagos de la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO).

Colaboradores

El Sr. Sánchez realizó una revisión bibliográfica, revisó y depuró los datos originales y preparó el primer borrador. El Sr. Linder realizó la revisión bibliográfica y apoyó la elaboración del primer borrador.

la elaboración del primer borrador. La Sra. Hood realizó entrevistas, recopiló datos y revisó el manuscrito en busca de información crítica. El Dr. Goss desarrolló el conjunto de datos del modelo, fue responsable del diseño general de la tecnología y supervisó de cerca el desarrollo y las pruebas del prototipo.

Aplicación de texto generado por IA o tecnología relacionada

No se utilizó texto generado por IA ni tecnología relacionada en ninguna de las actividades del estudio ni en la preparación de este manuscrito.

Declaración de disponibilidad de datos (DAS), intercambio de datos, reproducibilidad y repositorios de datos

Los datos que respaldan las conclusiones de este estudio pueden solicitarse al autor correspondiente.

Agradecimientos

Jeffrey Kahn y Mario Macis aportaron comentarios críticos sobre las consideraciones éticas y económicas y las implicaciones de este prototipo inicial. Balaji Palanisamy, Adrian Lee, Daniel Brown, Ritika Desai y Jason Sage ayudaron en el diseño y desarrollo del prototipo.

Referencias

- Guillen KP, Fujita M, Butterfield AJ, et al. A human breast cancer-derived xenograft and organoid platform for drug discovery and precision oncology. *Nat Cancer*. 2022;3(2):232–50. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00337-6>
- FDA. Medicina de precisión [Internet]. FDA; 2019 [citado 2024 mar 1]. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/precision-medicine>
- Gross MS, Hood AJ, Rubin JC, Miller RC. El respeto, la justicia y el aprendizaje se ven limitados cuando los pacientes son sujetos de datos desidentificados. *Learning Health Systems*. 2022;6(3):e10303. <https://doi.org/10.1002/lrh2.10303>
- Gross M, Hood AJ, William Lancelot Sanchez. Tecnología Blockchain para prácticas éticas de datos: Estudio piloto de biobancos descentralizados. *Am J Bioethics*. 2023;23(11):60–3. <https://doi.org/10.1080/15265161.2023.2256286>
- Charles WM, Delgado BM. Los conjuntos de datos sanitarios como activos: Métodos de valoración y transacción basados en cadenas de bloques. *Blockchain in Healthcare Today* [Internet]. 2022 [citado 2024 abr 9];5. Disponible en: <https://blockchainhealthcaredtoday.com/index.php/journal/article/view/185>
- Gross MS, Hood AJ, Miller Jr RC. Non-Fungible tokens: Blockchain solution to ethical challenges for secondary use of biospecimens. *JMIR Bioinform Biotechnol*. 2021;2(1):e29905. <https://doi.org/10.2196/29905>
- Israni DK, Shah MK. Blockchain: un sistema descentralizado, persistente, inmutable, consensuado e irrevocable en la asistencia sanitaria. En: Malviya R, Sundram S, editores. *Blockchain for Healthcare* 40. Boca Ratón, FL: CRC Press; 2023, p. 48-71.
- Achieving health equity and systems transformation through community engagement: a conceptual model-National Academy of Medicine [Internet]. Academia Nacional de Medicina. 2022 [citado 2024 abr 9]. Disponible en: <https://nam.edu/programs/value-science-driven-health-care/>

- achieving-health-equity-and-systems-transformation-through-community-engagement-a-conceptual-model/ (lograr la igualdad sanitaria y la transformación de los sistemas a través de la participación comunitaria: un modelo conceptual)
9. Maloy JW, Bass PF. Understanding broad consent. *Ochsner J*. 2020;20(1):81. <https://doi.org/10.31486/toj.19.0088>
 10. Albalwy F, Brass A, Davies A. A blockchain-based dynamic consent architecture to support clinical genomic data sharing (ConsentChain): Proof-of-concept study. *JMIR Med Inform*. 2021;9(11):e27816. <https://doi.org/10.2196/27816>
 11. Shabani M. Plataformas basadas en blockchain para compartir datos genómicos: ¿un enfoque descentralizado en respuesta a los problemas de gobernanza? *J Am Med Inform Assoc*. 2018;26(1):76-80. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocy149>
 12. Ramachandran M. S3EF-HBCAs: Secure and sustainable soft-ware engineering framework for healthcare blockchain applications. *Blockchain in Healthcare Today* [Internet]. 2023 [citado 2024 mar 12];6(2). <https://doi.org/10.30953/bhty.v6.286>
 13. Neube T, Dlodlo N, Terzoli A. Private blockchain networks: a solution for data privacy [Internet]. *IEEE Xplore*. 2020. p. 1-8. [citado el 30 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9334132>
 14. Israni DK, Shah MK. Blockchain: un sistema descentralizado, persistente, inmutable, consensuado e irrevocable en la asistencia sanitaria. En: Malviya R, Sundram S, editores. *Blockchain for healthcare* 40. Boca Ratón, FL: CRC Press; 2023. p. 48-71.
 15. ¿Qué es Ethereum? | The Ethereum Foundation [Internet]. Fundación Ethereum. [citado el 2 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://ethereum.foundation/ethereum>
 16. Weyl EG, Ohlhaver P, Buterin V. Sociedad descentralizada: Finding Web3's soul. *SSRN Electr J* [Internet]. 2022 [citado 2024 abr 10]; Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=4105763>
 17. Koutmos D. Actividad de la red y precios del gas ethereum. *J Risk Finan Manage* [Internet]. 2023 [citado 2024 Ene 1];16(10):431. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1911-8074/16/10/431>
 18. Gross MS, Miller RC. Implementación ética del sistema de salud learning con tecnología blockchain. *Blockchain Healthc Today*. 2019;2. <https://doi.org/10.30953/bhty.v2.113>
 19. Spector-Bagdady K, De Vries RG, Gornick MG, Shuman AG, Kardias S, Platt J. Fomento de la participación y la transparencia en la investigación de biobancos. *Health Aff*. 2018;37(8):1313-20. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2018.0159>
 20. Sathya Krishnasamy MS. Avanzando más allá de POCs y pilotos a la corriente principal: Descubrimiento y lecciones de blockchain en el cuidado de la salud. *Blockchain Healthc Today* [Internet]. 2023 [citado 2024 abr 10];6(2). Disponible en: <https://blockchainhealthcaredoay.com/index.php/journal/article/view/280>
 21. Mak BC, Addeman BT, Chen J, Papp KA, Gooderham MJ, Guenther LC, et al. Leveraging blockchain technology for informed consent process and patient engagement in a clinical trial pilot. *Blockchain Healthc Today*. 2021;4. <https://doi.org/10.30953/bhty.v4.182>
 22. Emba IVFM, Michael Mylrea P, Christina Yan Zhang P, Tyler Cohen Wood C, Brian Thornley Bs. Impact of blockchain-digital twin technology on precision health, pharmaceutical industry, and life sciences Conv2X 2023 report. *Blockchain Healthc Today* [Internet]. 2023 [citado 2024 mar 9];6(2). Disponible en: <https://blockchainhealthcaredoay.com/index.php/journal/article/view/281>
 23. Kayhan H. Ensuring trust in pharmaceutical supply chains by data protection by design approach to blockchains. *Blockchain Healthc Today* [Internet]. 2022 [citado 2024 abr 9];5. Disponible en: <https://blockchainhealthcaredoay.com/index.php/journal/article/view/232>
 24. Vargas JC. Gestor de consentimiento basado en blockchain para el cumplimiento del GDPR. *Open Identity Summit*; 2019; [citado 2024 abr 9]. Disponible en: <https://dl.gi.de/server/api/core/bitstreams/96aba517-20ec-40a0-9319-c46976cd20c7/content>
 25. Lee AR, Koo D, Kim IK, Lee E, Kim HH, Yoo S, et al. Identificación de facilitadores y barreras para la adopción del consentimiento dinámico en ecosistemas de salud digital: una revisión de alcance. *BMC Med Ethics*. 2023;24(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12910-023-00988-9>
 26. Maher M, Khan I. De compartir a vender. *Blockchain Healthc Today* [Internet]. 2022 [citado 2024 abr 9];5. Disponible en: <https://blockchainhealthcaredoay.com/index.php/journal/article/view/184>
 27. Charles WM, van der Waal MB, Flach J, Bisschop A, van der Waal RX, Es-Sbai H, McLeod CJ. Blockchain-based dynamic consent: protocol for an integrative review of applications for patient-centric research and health information sharing (Pre-print). *JMIR Res Protocols*. 2023;13.

Propiedad intelectual: Este es un artículo de acceso abierto distribuido de acuerdo con la licencia Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), que permite a otros distribuir, adaptar, mejorar este trabajo de forma no comercial, y licenciar sus trabajos derivados en diferentes términos, siempre que el trabajo original sea debidamente citado y el uso no sea comercial. Véase: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>.