



GUÍA PRÁCTICA

**para la
utilización
de muestras
biológicas en
Investigación
Biomédica**



VI. ANEXOS

1. Casos prácticos

- Caso práctico 1
- Caso práctico 2
- Caso práctico 3
- Caso práctico 4
- Caso práctico 5
- Caso práctico 6

2. Guía para la elaboración del documento de consentimiento de los sujetos

3. Lecturas recomendadas

- 3.1. Procedimientos técnicos de utilización de las muestras biológicas
- 3.2. Prácticas de seguridad
- 3.3. Gestión de calidad
- 3.4. Aspectos éticos y jurídicos
 - 3.4.A. Legislación
 - 3.4.B. Otros documentos
 - 3.4.C. Bibliografía

VI. Anexos

1. CASOS PRÁCTICOS

Caso práctico 1. Acerca de los criterios de distribución de la muestra

Un investigador del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), que trabaja en el hospital universitario A, ha realizado un estudio de expresión múltiple mediante *arrays* de ADN y se plantea utilizar muestras congeladas de cierto tipo poco frecuente de tumores humanos para confirmar sus resultados. Se dirige al responsable del banco de tumores de su propio hospital para pedirle las muestras que necesita. Mientras tanto, otro investigador perteneciente al hospital B de otra comunidad autónoma, al que acaban de conceder un proyecto del Plan Nacional, pide al banco de tumores del hospital A un número similar de muestras de la misma entidad tumoral. ¿A quién se deben enviar preferentemente las muestras?

Este caso trae a colación dos preguntas de fondo como son, en primer lugar, cuáles son los criterios para aprobar una solicitud problemática y, en segundo lugar, cómo repartir la misma muestra entre dos investigadores.

La respuesta a la primera pregunta es compleja: en primer lugar, una decisión relativamente tan compleja como la que debe tomar el responsable de este banco de tumores se debería tomar en realidad de manera colegiada por parte del Comité Científico del banco. En esta decisión los criterios más importantes deberían ser:

- Que exista un aval científico para el proyecto. Probablemente, el hecho de que haya sido evaluado por pares –por ejemplo, la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP)– es un criterio suficiente.
- Que el proyecto tenga viabilidad económica (no porque el banco dependa de los pagos, sino porque un proyecto financiado supone un compromiso más fuerte para los miembros de su equipo investigador).
- Que exista una garantía ética para el proyecto.

La respuesta a la segunda pregunta es que dicha disyuntiva es con frecuencia ficticia: muchos investigadores pueden compartir cantidades limitadas del mismo material. Eso es evidente en el caso de las muestras líquidas (suero/plasma, ADN, ARN, células sanguíneas), donde la práctica habitual es realizar múltiples alícuotas del material almacenado. En el caso de los tejidos sólidos, una buena práctica es congelarlos en

criomoldes junto a un criopreservante (por ejemplo, OCT), lo que permite realizar múltiples secciones en un criostato; es realmente sencillo compartir con los investigadores secciones de criostato de un tejido sólido. La otra opción es realizar de manera sistemática suspensiones celulares de tumores sólidos, alicuotarlas y conservarlas congeladas. Se pueden enviar criotubos con suspensiones celulares a los investigadores sin necesidad de descongelar las células.

Un comentario adicional al problema es que resulta muy difícil que un solo hospital disponga de las muestras de una entidad poco frecuente necesarias para poder atender él solo las necesidades de un grupo de investigación. Por esta razón, los bancos de tejidos de España están agrupados habitualmente en redes cooperativas, con protocolos idénticos, y frecuentemente con las mismas bases de datos.

Caso práctico 2. Acerca de los criterios de selección de la muestra para biobancos

El responsable del banco de tumores de cierto hospital acaba de recibir la acreditación necesaria para que el banco comience a almacenar muestras. Se trata de un hospital terciario de 1.500 camas, que genera un número potencial de muestras de unas 850 al año. Puesto que el espacio de almacenamiento y los recursos del banco son limitados, dicho responsable se plantea qué tipo de muestras debe tener preferencia.

Está claro que un banco no puede admitir y almacenar indefinidamente todo el material disponible: sería demasiado costoso y probablemente poco útil. A la hora de poner en marcha un banco hay que dejar bien establecidos sus objetivos. En general, los biobancos pueden tener como objetivo la investigación epidemiológica o poblacional, la investigación de enfermedades específicas, un carácter diagnóstico o un carácter terapéutico. Cada biobanco debe concretar sus objetivos. Éstos pueden estar determinados por el tipo de institución, los intereses de los grupos de investigación del centro o el tipo de pacientes/donantes a los que se dirija.

En el caso del problema expuesto (un banco de tumores hospitalario), y con carácter muy general, se puede sugerir que durante los dos primeros años la mitad de las muestras almacenadas corresponda a los tipos tumorales más prevalentes (mama, colon, pulmón, etc.) con el fin de adquirir unos fondos mínimos con los que hacer frente a solicitudes de proyectos de investigación. La otra mitad podría ir dirigida a los casos de entidades que interesen especialmente a los grupos de investigación del centro o red en la que se encuadre el banco, o bien a todo tipo de tumores menos frecuentes (linfoides, melanomas, sarcomas, etc.). En el caso del problema presentado es muy probable que, en dos años, se hayan cubierto los fondos mínimos de los tumores más prevalentes, con lo que a partir de ese momento posiblemente merezca la pena centrarse sólo en los tumores menos prevalentes o más interesantes para el centro.

Este comentario se podría aplicar prácticamente igual en el caso de un banco de tumores que tenga un número menor de muestras al año. Aquí, sin embargo, el tiempo necesario para tener unos fondos mínimos de los tumores más prevalentes es mayor,

con lo que la sugerencia sería la de continuar durante un periodo de tiempo mayor con la recomendación realizada en el párrafo anterior para los primeros dos años de vida del banco.

Caso práctico 3. Acerca del consentimiento informado en muestras almacenadas no anónimas: caso práctico de un banco actual de ADN

Planteamiento

Primera parte

Muestra de sangre de una niña que llegó al laboratorio hace seis años con un volante de petición: “Descartar síndrome X frágil” por retraso psicomotor y retraso mental no tipificado con conductas autistas. No se dispone nada más que del volante del clínico que lo indica y no existe consentimiento informado.

Se extrae el ADN de la muestra, se realiza el estudio molecular solicitado y la niña no da positivo para el síndrome X frágil. Se informa convenientemente por escrito al clínico que ha remitido la petición. El ADN extraído de la muestra sanguínea se archiva en el banco.

Segunda parte

Años más tarde se obtiene un proyecto para el estudio genético del retraso mental no tipificado. Se trata de chequear una serie de genes para ver si presentan mutaciones en casos de pacientes sin diagnóstico. El proyecto ha sido bien protocolizado, tiene el consentimiento informado aprobado por el CEIC del hospital y se sigue correctamente la pauta con los pacientes que acuden prospectivamente.

Pero el laboratorio tiene –como tantos otros– miles de muestras en el banco, muchas de ellas susceptibles de aplicarse en el proyecto mencionado. Es imposible para el equipo investigador llamar a todos los pacientes para explicar el proyecto y recabar el consentimiento informado, ya que en muchos casos no existe ni historia, ni teléfonos, ni contactos. Aun así, debido a la importancia diagnóstica del proyecto y a las implicaciones familiares y de prevención, así como a la baja prevalencia de estas anomalías, se decide abordar también el estudio retrospectivo.

Tercera parte

Se encuentra una anomalía en la niña mencionada en la primera parte que, sin lugar a dudas, justifica la clínica mencionada.

Hay que informar a los padres de la niña no sólo del hallazgo, sino también de por qué se ha llevado a cabo la detección, por qué había muestras en el banco y, además, dado que se ha pagado con un fondo de investigación, de que sería conveniente que colaboraran aportando más datos. Tarea nada fácil para personas que, en general, desconocen todo sobre los nuevos hallazgos de la Genética.

Resolución del caso

En primer lugar, se localiza al clínico que en su día derivó a la paciente. Se le explica el caso y, por la complejidad del estudio realizado y de los resultados obtenidos, opina que debe ser el equipo investigador el que explique el tema a los padres. Aun así, él es el que contacta con la familia a través de los datos de su historia y les comunica que hay novedades en el caso de su hija y que es importante que se pongan en contacto con el equipo investigador.

Los padres llaman un poco extrañados y, entonces, se les recuerda la extracción que en su día se hizo para el síndrome X frágil y que resultó negativa. Se les pregunta cómo evoluciona la niña y, al comprobar que sigue sin diagnóstico y que los padres continúan buscando qué tiene su hija, se les explica el proyecto que se está realizando actualmente.

Se comprueba el interés por participar y, llegado este punto, se les dice la verdad: ya se ha llevado a cabo algún estudio de forma adelantada y, por lo tanto, deberían ir a la consulta para que se les explique todo y para que firmen el consentimiento informado. Aceptan y se les cita.

En la consulta se les explica el proyecto y los hallazgos, así como sus consecuencias clínicas tanto para la niña como para sus familiares, por la posibilidad de ser hereditaria. Se pide la colaboración por parte de la familia, así como la aportación de más muestras y datos de la niña.

Se utilizan en la consulta los recursos del asesoramiento genético: cercanía a la familia, comunicación fluida, explicación clara y exhaustiva, optimismo a la hora de encarar los resultados, receptividad para contestar cualquier pregunta formulada por ellos...

El resultado es que los padres, tutores de la niña discapacitada y por lo tanto personas legales para firmar el consentimiento informado, otorgan su consentimiento a toda la investigación planteada por el equipo y agradecen que se siga investigando.

Caso práctico 4. Acerca de la creación de un banco de células madre de cordón umbilical

En los últimos años, la utilización de células de cordón umbilical para el tratamiento de determinadas patologías hematológicas y, sobre todo, como posible fuente de células utilizables en terapia celular y Medicina Regenerativa ha aumentado considerablemente el interés por su almacenaje y utilización.

Algunos autores, realmente con poca base científica, han argumentado que el cordón podría ser mejor fuente de células troncales que la sangre periférica o, incluso, que la médula ósea, porque el número de éstas es mayor en él y porque son células primitivas con una bajo grado de antigenicidad. Ello ha ocasionado que,

junto con los bancos públicos, distintos organismos e instituciones privadas, y hasta particulares, pretendan crear bancos de células madre de cordón umbilical.

PROBLEMA: la autorización para la creación de un banco de células madre de cordón umbilical a un particular que proporciona exclusivamente la infraestructura necesaria para el almacenaje. El banco pretende cobrar a los depositarios solamente el coste del almacenaje (aproximadamente 60 €/mes), asegurando la preservación de las células durante diez años.

En realidad, el problema propuesto encierra dos interrogantes: ¿el establecimiento previsto es un verdadero biobanco? ¿Debería ser autorizado independientemente de su naturaleza?

En la actualidad no existe todavía, en la legislación española, una normativa clara al respecto y realmente tampoco en la europea. La Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, insta a los Estados miembros a que “adopten medidas destinadas a fomentar una participación destacada del sector público y de los organismos, sin ánimo de lucro, en la prestación de servicios de aplicación de células y tejidos...”.

Para contestar a la pregunta de si el establecimiento propuesto es o no un biobanco, habría que revisar sus características con respecto a la definición que se está dando del mismo en la presente obra. De esta forma, se podría entender que alguna característica del biobanco sí se podría cumplir, como la necesidad de trabajar “sin ánimo de lucro”. Es muy dudoso, sin embargo, que cumpla los aspectos referidos a “acoger una colección de muestras biológicas organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino”, y desde luego no cumpliría aquellos que indican que el biobanco es un establecimiento “con fines diagnósticos o de investigación biomédica”.

Parece, por consiguiente, que este tipo de establecimiento no cumple con la definición de un verdadero biobanco.

Con respecto a si debería autorizarse la apertura de tal establecimiento, habría que tener en cuenta que la creación de un biobanco sólo debería ser aprobada si cumple, entre otras, las siguientes características:

- Su organización, objetivos y medios disponibles deben justificar su interés biomédico.
- Contará con un director científico y sendos comités externos, uno de ellos científico y el otro ético.
- Deberá ser certificado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, tras inscribirse en el Registro Nacional de Biobancos.
- Sus actividades no deberán reportar lucro a sus responsables.

Un establecimiento como el descrito no debería, por consiguiente, ser autorizado para ejercer como biobanco.

Caso práctico 5. Acerca de la utilización de muestras de pacientes fallecidos

Entre 1993 y 1995, con motivo de la realización de un proyecto financiado por la Unión Europea, cinco laboratorios de diferentes países obtuvieron un número muy importante de muestras biológicas (plasma y ADN) de pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio y de sujetos sanos. En ese periodo no se consideró necesario solicitar a los participantes en el estudio el permiso específico para utilizar su material genético en un futuro, solamente se obtuvo un permiso genérico de utilización de sus muestras biológicas para investigar nuevos marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular. El estudio finalizó y los resultados fueron publicados.

De acuerdo con lo establecido por los investigadores de los cinco laboratorios, las muestras quedaron almacenadas en uno de los laboratorios participantes, con el acuerdo de utilizarlas en el futuro, previo permiso consensuado, si aparecían nuevos intereses investigadores comunes o de alguno de los laboratorios.

Diez años más tarde, en 2005, uno de los laboratorios quiso utilizar las muestras almacenadas para investigar nuevos factores pronósticos biológicos y genéticos en la enfermedad cardiovascular, y solicitó al resto de los laboratorios que iniciaron el estudio permiso para ofrecer las muestras a un laboratorio europeo al que se le había encomendado un amplio estudio de epidemiología molecular de las diferentes poblaciones europeas.

¿Se podría interpretar que el segundo estudio de riesgo cardiovascular planteado es continuación del primero? ¿Se pueden volver a utilizar estas muestras para un estudio en el área cardiovascular?

Lo importante es saber si el consentimiento de los sujetos que donaron las muestras para el primer estudio comprende que sus muestras se utilicen en un segundo estudio o fase. Si no han cambiado sustancialmente las circunstancias que constaban en la información que los sujetos recibieron y en el documento en el que los sujetos consintieron, se podría responder afirmativamente. A estos efectos, sería sustancial, por ejemplo, que se tratara de otro investigador, de otra finalidad, o que no se respetara lo previsto en relación con el periodo de mantenimiento de la muestra.

¿Se pueden ceder muestras para un nuevo proyecto de epidemiología molecular, independiente del objetivo para el que fueron obtenidas?

No, salvo que se solicite y obtenga un nuevo consentimiento. Se ha de tener en cuenta que los sujetos consintieron en la utilización de las muestras con una finalidad determinada y en unas determinadas circunstancias. Su consentimiento no se refería a otros usos.

¿Se podría utilizar el ADN de los pacientes e individuos sanos a los que se les recogió el ADN en 1992-1995 y que ya han fallecido?

Se deben aplicar los mismos criterios que en las cuestiones anteriores. Es decir, se actuará según los términos en los que consintieron los ahora fallecidos.

Es necesario que la valoración de estas cuestiones se lleve a cabo por el correspondiente CEIC.

Caso práctico 6. Acerca de la participación del sujeto en los beneficios de la investigación

En 1990, la Corte Suprema de California tuvo que resolver el caso Moore contra el Rectorado de la Universidad de California. En octubre de 1976, el Sr. Moore fue ingresado en el *Medical Center* de la Universidad de California en Los Ángeles por una rara clase de leucemia (células peludas). Sobre la base de esta patología, el Dr. Golde aconsejó extirpar el bazo. Moore prestó su consentimiento para la intervención, que se efectuó con toda normalidad. Al mismo tiempo, Golde se había dado cuenta de que el organismo de Moore producía sustancias liberadas por los linfocitos T, vinculadas al funcionamiento del sistema inmunitario: linfocinas en cantidades superiores a las normales. La hiperproducción de esa sustancia, normalmente escasa, hacía posible su aislamiento y su producción artificial a escala industrial, lo que supondría grandes ventajas comerciales y científicas. Pero ni Golde ni su ayudante, el Dr. Quan, informaron a Moore al respecto. Golde utilizaba las células del bazo y las otras sustancias obtenidas de Moore para desarrollar una línea celular que, junto con Quan, pudo patentar en 1981 con el nombre de células MO. La patente cubría varios métodos para usar la línea celular de Moore y producir linfocinas. En 1982, bajo diversos acuerdos cedieron los derechos de explotación comercial al *Genetics Institute* y a los laboratorios farmacéuticos Sandoz.

En 1983, Golde pidió a Moore que firmara un formulario de consentimiento informado relacionado con la utilización de sus células para investigaciones científicas, señalando la solicitud como una mera formalidad. No le comentó nada acerca del valor comercial del material biológico. Moore negó el consentimiento. De este modo, dio comienzo una controversia relativa a la propiedad de los materiales biológicos de Moore y el consiguiente derecho a participar en los beneficios económicos que se derivasen de aquélla.

Pero en 1990, la Sentencia de la Corte Suprema de California puso fin al caso, reformando el pronunciamiento precedente y rechazando la demanda de Moore. La Corte entendía que Moore había sido perjudicado por Golde, pero mantenía que no se podía reconocer un derecho de propiedad respecto de los materiales biológicos, desde el momento en que no se puede hablar (sino muy limitadamente) de derecho de propiedad sobre las partes extraídas del cuerpo. Se denegaba así la participación en los beneficios, tanto por la inexistencia de derechos de propiedad, como porque una compensación económica lesionaría la dignidad humana. Finalmente, la Corte decidió en favor de la acción de carácter personal –que dio lugar a una indemnización– más que de la de carácter patrimonial. De todos modos, hubo opiniones disidentes y relevantes en el caso.

Lo que ocurre en este caso es que no se da respuesta a una de las cuestiones más trascendentales: la propiedad de los tejidos –reclamada por el propio Moore–. Por una

parte, la Corte mantuvo que Moore no tenía la propiedad de los materiales porque éstos eran objeto sólo de actos no patrimoniales de autonomía. Pero, por otra, no se mencionaba en absoluto que Golde tuviera los derechos de propiedad sobre los tejidos, sino que únicamente se reconocía que tenía los derechos de patente sobre su invención. De ahí que la decisión de la Corte dejara un vacío de importante trascendencia: cuál es la cuestión de la propiedad del material biológico.

Para otros autores, más que tratar de resolver el problema de la titularidad de los tejidos, habría que pensar en abordar la cuestión del derecho a participar en los beneficios, así se entiende que el único punto indiscutible del caso Moore es el de la entidad de las ganancias obtenidas por la industria farmacéutica. En este sentido, se propone una legislación de concesión de licencias para que se compartan los beneficios con quienes hayan hecho posible la investigación.

Pues bien, el tratamiento de las partes y productos corporales como bienes que pueden ser objeto de comercio se podría considerar una “mercantilización” del cuerpo humano y una ofensa a la dignidad humana (aunque no en muchas ocasiones tendrá una persona células que contengan propiedades únicas que, tras su transformación biotecnológica, puedan suponer la realización de productos comercialmente explotables). En los casos en los que esto suceda, la no obtención de algún beneficio económico haría que los pacientes se sintieran explotados.

A continuación, se plantea la solución si este caso se hubiera suscitado en España.

Los Drs. Golde y Quan tomaron las células del bazo y otras sustancias del Sr. Moore con un consentimiento viciado e incompleto. Hay que recordar que él consintió en la intervención, pero desconocía que sus células se estuvieran utilizando para desarrollar una línea celular que Golde y Quan patentaron. Por lo tanto, conforme al ordenamiento jurídico español, la situación hubiera sido la siguiente:

1) Incumplimiento del artículo 8 de la Ley 41/2002, de 14 noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, por cuanto se establece: “Toda actuación en el ámbito de la salud de un paciente necesita el consentimiento libre y voluntario del afectado, una vez que, recibida la información prevista en el artículo 4, haya valorado las opciones propias del caso”.

2) En cuanto a la reclamación por parte de Moore de participar en los beneficios económicos de la patente solicitada por Golde y Quan, se debe considerar que el principio del consentimiento informado no es un requisito de patentabilidad y, si la invención presentada por ambos doctores hubiese cumplido con los tres requisitos de patentabilidad, ésta se podría haber concedido y Moore no hubiese tenido derecho a participar de los beneficios económicos derivados de su explotación comercial porque, como ya se ha explicado anteriormente, que la muestra sea una “cosa” no implica que se pueda comerciar con ella sin restricciones. Por lo tanto, el disponente queda excluido del beneficio económico, consecuencia de la extracomercialidad del cuerpo humano y de la negación de un genuino derecho de propiedad sobre el mismo.

2. GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO DE LOS SUJETOS

Puntos que se deben desarrollar en los modelos de consentimiento para la utilización de muestras biológicas en la investigación biomédica

El sujeto que done sus muestras para la investigación biomédica debe ser informado de los aspectos que se señalan a continuación y debe consentir en los términos que se indica.

1. General

- 1.1. Se aportará un breve resumen de la **investigación**, haciendo hincapié en su finalidad. Será tan concreto como sea posible y se redactará con términos precisos y claros. Se debe explicar qué muestras se quiere obtener, cómo se extraerán y el riesgo que esto podría implicar para su salud. Se identificará el promotor o responsable, el investigador principal y el lugar donde se llevará a cabo la investigación.
- 1.2. El sujeto debe saber que su participación en la investigación es **voluntaria** y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.
- 1.3. Se valorará la conveniencia de concertar un **seguro de daños** por la intervención para la obtención de la muestra y se informará de ello al sujeto.

2. Protección de datos

- 2.1. Se informará de que los datos que se obtengan del análisis de la muestra se van a **archivar**, y de que el tratamiento de los datos de carácter personal se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- 2.2. En el documento constará la identidad y la dirección del **responsable** del tratamiento de los datos.
- 2.3. Se informará de que el sujeto tiene derecho a que los datos sean **exactos** y a que se archiven en condiciones de **seguridad**. También se informará de que tiene derecho de **acceso** a los datos que se obtengan del análisis de la muestra, así como a su rectificación y cancelación. Deberá solicitar el ejercicio de estos derechos al responsable del tratamiento de los datos.
- 2.4. Se informará de que, cuando el sujeto revoque su consentimiento para la utilización de la muestra, los datos obtenidos en la investigación **se conservarán como parte de la documentación de dicha investigación**.

- 2.5. Se informará de que todos los datos son **confidenciales**. El acceso a la información personal quedará restringido al investigador del estudio y a sus colaboradores, a las autoridades sanitarias –por ejemplo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), cuando la muestra se obtenga para fines de un ensayo clínico con medicamentos–, al CEIC y al personal autorizado por el promotor, cuando se precise para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de la misma de acuerdo con la legislación vigente.

3. Características de la información

Se informará de lo siguiente:

- 3.1. A partir de los estudios que se realicen se puede obtener **información de importancia para su salud y para la salud de sus familiares**. Esta información podrá interesar a descendientes futuros.
- 3.2. La información que se obtenga de un análisis **le será comunicada cuando sea importante** para su salud o para la de sus familiares. **Si se trata de información no relevante para su salud, el sujeto decidirá si quiere o no que se le comunique.**
- 3.3. Podrá o no recibir **información global** sobre los resultados del estudio.
- 3.4. La información resultante del análisis de la muestra **no se comunicará a los familiares** del sujeto (podría comunicarse, si así se planificara e informara al sujeto antes de otorgar el consentimiento). Si fuera de interés para los mismos, se insistiría en que el sujeto les informase.
- 3.5. El sujeto y, en su caso, los familiares tendrán derecho a un servicio de **consejo genético**.

4. En relación con la muestra

- 4.1. Se informará sobre el **periodo** previsto de almacenamiento de la muestra y sobre los **procedimientos** o técnicas que se van a practicar sobre la misma.
- 4.2. El sujeto tiene derecho a **revocar su consentimiento** para que la muestra sea almacenada. Los efectos de esta revocación serán bien la **anonimización** de la misma, bien su **destrucción**. El sujeto debe saber qué efecto tendrá la posible revocación del consentimiento.
- 4.3. Se informará sobre el **destino de la muestra cuando finalice la investigación** para la cual se obtuvo: si se mantendrá almacenada, se destruirá o se anonimizará. En el caso de que la muestra se vaya a mantener almacenada de manera identificable, constará el derecho del sujeto a consentir en la realización de análisis no previstos cuando otorgó su consentimiento.

4.4. Se puede ceder la muestra a otros investigadores que podrán realizar nuevos análisis. En este caso, se deberá dar información sobre las **identidades** de los investigadores que pueden recibir la muestra y los **finés** para los cuales se utilizará.

- **Opción 1:** las muestras recogidas para el estudio sólo se transmitirán a terceros y a otros países identificadas con un código que en ningún caso contendrá información que pueda identificar directamente al sujeto, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc., ni se pueda relacionar con él.
- **Opción 2:** su muestra se podrá “ceder a” (nombre de cada uno de los posibles cesionarios, dirección y país donde se encuentran) “con la finalidad de” (fin de la cesión). Se deberá especificar si el país de destino cuenta o no con medidas de protección de datos equiparables a las vigentes en España.

4.5. La donación de la muestra es **gratuita** y el sujeto no participará en los posibles beneficios económicos que se deriven de la investigación.

5. Si la muestra se va a almacenar en un banco

Además de lo anterior, se informará sobre:

5.1. La **finalidad** del biobanco en el que se almacenará la muestra.

5.2. El **periodo** de almacenamiento previsto.

5.3. Si la muestra se va a **anonimizar o no**.

5.4. En caso de que la muestra permanezca identificable (por ejemplo, codificada) se aplicará:

- Lo señalado en los puntos 2 y 3 (protección de datos y características especiales de la información que se puede obtener).
- La posibilidad de revocación del consentimiento y sus efectos (destrucción o anonimización).
- La posibilidad de cesión. En este caso, se deberá dar información sobre los fines para los cuales se utilizará la muestra.

3. LECTURAS RECOMENDADAS

3.1. Procedimientos técnicos de utilización de las muestras biológicas

- ABIM Internet Biology: <http://www.up.univ-mrs.fr/~wabim/english/biology.html>.
- Anderlik M. Commercial biobanks and genetic research: ethical and legal issues. Am J Pharmacogenomics 2003; 3 (3): 203-15.

- Asociación Española de Normalización y Certificación. Sistemas de diagnóstico *in vitro*. Envases para el transporte de muestras médicas y biológicas. Requisitos, ensayos. UNE-EN 829. AENOR Madrid 1996.
- Ausubel FM, *et al.* Short protocols in Molecular Biology. Current protocols. Publisher: Wiley 2002.
- Cao W, Hashibe M, Rao JY, Morgenstern H, Zhang ZF. Comparison of methods for DNA extraction from paraffin-embedded tissues and buccal cells. *Cancer Detect Prev* 2003; 27 (5): 397-404.
- Chambless LIE, McMahon R, Wu K, Folsom A, Finch A, Shen Y. Short-term intraindividual variability in hemostasis factors. The ARIC study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 723-33.
- Church JM, Casey G (ed.). *Molecular Genetics of Colorectal Neoplasia: A primer for the clinician*. Springer-Verlag New York, Berlin, Heidelberg 2004.
- Code of Federal Regulations for Transportation. Title 49 Parts 100 to 185.
- Coombs NJ, Gough AC, Primrose JN. Optimisation of DNA and RNA extraction from archival formalin-fixed tissue. *Nucleic Acids Res* 1999 Aug 15; 27 (16): 12.
- Costongs GMP, Bas BM, Janson PCW. Short-term and long-term intra-individual variations and critical differences of coagulation parameters. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985; 23: 405-10.
- Costongs GMP, Janson PCW, Bas BM, Hermans J, Brombacher PJ, Wersch JWJ. Short-term and long-term intra-individual variations and critical differences of haematological laboratory parameters. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985; 23: 69-76.
- De Álava E (Centro de Investigación del Cáncer, USAL-CSIC, Salamanca), Navarro S (Hospital Clínico Universitario, Valencia), Segura DI (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla), Peris-Bonet R (Instituto López Piñero, CSIC-UV, Valencia). Documento de consenso del programa de bancos de tumores de la Red Temática de Investigación de Tumores Sólidos Pediátricos.
- Doyle A, Griffiths JB (ed.). *Cell and Tissue Culture for Medical Research*. John Wiley & Sons.
- Eisenbrey AB. Cell and tissue banking. *Clin Lab Med* 2005; 25: IX-XI.
- Ellis CN (ed.). *Inherited Cancer Syndromes: Current Clinical Management*. Springer-Verlag New York, Berlin, Heidelberg 2004.
- El-Naggar AK. Methods in molecular surgical pathology. *Semin Diagn Pathol* 2002 May; 19 (2): 56-71.

- Fernández PL (Hospital Clínic, Barcelona), Morente M (CNIO), de Álava E (CSIC, Salamanca) (G03/089). Documento de consenso del programa de bancos de tumores de la Red Temática de Investigación de Centros de Cáncer (RTICCC) (C03-10).
- Florell SR, Coffin CM, Holden JA, Zimmermann JW, Gerwels JW, Summers BK, Jones DA, Leachman SA. Preservation of RNA for functional genomic studies: a multidisciplinary tumor bank protocol. *Mod Pathol* 2001 Feb; 14 (2): 116-28.
- Fraser CG, Wilkinson SP, Neville RG, Knox JDE, King JF, MacWalter RS. Biologic variation of common hematologic laboratory quantities in the elderly. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 465-70.
- González-Oller C, Alsina MJ. Base de datos sobre estabilidad de las magnitudes biológicas. <http://seqc.es/bd/soloverde.html>.
- Guder W, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. Samples from the patient to the laboratory. Annex: The quality of diagnostic samples. Git Verlag Darmstadt 2001.
- Heil W, Grunewald R, Amend M, Heins M. Influence of time and temperature on coagulation analytes in stored plasma. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 459-62.
- Holland CA, Kiechle FL. Point-of-care molecular diagnostic systems: past, present and future. *Curr Opin Microbiol* 2005 Oct; 8 (5): 504-9.
- Howe JR, Klimstra DS, Cordon-Cardo C. DNA extraction from paraffin-embedded tissues using a salting-out procedure: a reliable method for PCR amplification of archival material. *Histol Histopathol* 1997 Jul; 12 (3): 595-601.
- INSALUD. Catálogo de pruebas de los laboratorios clínicos. Manual de procedimientos. 1999.
- International Organization for Standardization. Medical laboratories: Particular requirements for quality and competences. ISO 15189. ISO Geneva 2003.
- Jiménez CV. Variabilidad biológica intraindividual de las magnitudes citohematológicas como objetivo de calidad analítica. *Quim Clin* 1992; 11: 147-50.
- Jou JM (coord). Manual de obtención, transporte y conservación de muestras biológicas en Hematología y Hemoterapia. AEHH-SETH 2003.
- Jou JM. Obtención y transporte de muestras de centros de extracción periféricos en Hematología. Talleres del Congreso SEDIGLAC, Zaragoza 2003. www.sediglac.org/portada.htm.
- Lehmann U, Kreipe H. Real-time PCR analysis of DNA and RNA extracted from formalin-fixed and paraffin-embedded biopsies. *Methods* 2001 Dec; 25 (4): 409-18.

- Melzi d'Eril G, Anesi A, Rizzo V, Trotti R. Biological variation in Protein C, Protein S, and Antithrombin concentrations in plasma of healthy subjects. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35 (4): 257-60.
- Morgan K, Craven J (ed.). *Current Protocols in Cell Biology*. John Wiley & Sons.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Procedimiento para la manipulación y el transporte de especímenes diagnósticos y agentes etiológicos; Guía aprobada. NCCLS Documento H5-A3, 3ª ed. aprobada 1994.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Procedimiento para la manipulación y procesamiento de especímenes de sangre; Guía aprobada. Villanova: NCCLS 1990; documento H18-A.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture. Villanova Pennsylvania 1991 Jul; documento H3-A3: vol. XI: núm. 10.
- Poljak M, Seme K, Gale N. Rapid extraction of DNA from archival clinical specimens: our experiences. *Pflugers Arch* 2000; 439 (Suppl. 3): R42-4.
- Protocol online: <http://www.protocol-online.org>.
- Ramalho AS, Beck S, Farinha CM, Clarke LA, Heda GD, Steiner B, Sanz J, Gallati S, Amaral MD, Harris A, Tzetis M. Methods for RNA extraction, cDNA preparation and analysis of CFTR transcripts. *J Cyst Fibros* 2004 Aug; vol. III: suppl. 2: 11-5.
- Ramón F (dir.). Recomendaciones para la acreditación de laboratorios clínicos. Comité de Garantía de la Calidad y Acreditación de Laboratorios. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. SEQC Barcelona 1996; vol. I.
- Rapley R, Theophilus DMB. PCR mutation detection protocols: *Methods in Molecular Biology*. Rapley R ed. 2002.
- Recomendaciones acerca del control del tratamiento anticoagulante ambulatorio. Documento consenso oficial AEHH y SETH. Oct 2002. www.seth.org, www.aehh.org.
- Recommendations of the Working Group on preanalytical Quality of the German Society for Clinical Chemistry and the German Society for Laboratory Medicine. The quality of diagnostic samples. Git Verlag GMBH 2001.
- Requisites del transport de mostres de diagnòstic per garantir l'estabilitat de les seves propietats biològiques. Consell Assessor de Laboratoris Clínics. Direcció General de Recursos Sanitaris. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Sep 2003.

- Roe BA, Crabtree JS, Khan AS. DNA Isolation and Sequencing (Essential Techniques Series). John Wiley & Sons 1996.
- Rudert F. Genomics and proteomics tools for the clinic. *Curr Opin Mol Ther* 2000 Dec; 2 (6): 633-42.
- Russo J, Russo IM (ed.). *Molecular Basis of Breast Cancer: Prevention and Treatment*. Springer-Verlag New York, Berlin, Heidelberg 2004.
- Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular cloning: A laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press 1989; vol. III.
- Shapiro HM. *Practical flow Cytometry*. 4th ed. John Wiley & Sons.
- Statland BE, Winkel P, Harris SC, Burdsall MJ, Saunders AM. Evaluation of sources of variation of leukocyte counts and other hematologic quantities using very precise automated analyzers. *Am J Clin Pathol* 1977; 69: 48-54.
- Taylor GR, Day JNM (ed.). *Guide to mutation detection*. John Wiley & Sons 2005.
- The International Air Transport Association (IATA). *Shipping guidelines for infectious substances: Dangerous Goods Regulations*.
- The International Civil Aviation Organization (ICAO). *Instrucciones técnicas para el transporte seguro de mercancías peligrosas por vía aérea*.
- The Universal Postal Union (UPU). *Manual of the Universal Postal Convention*. Lays down detailed regulations for the transport of biological substances by post/mail. 1995.
- The *www Virtual Library Biosciences*: <http://vlib.org/biosciences> o *biología celular en concreto*: <http://www.biochemweb.org>.
- Thompson SG, Martin JC, Meade TW. Sources of variability in coagulation factor assays. *Thrombosis & Haemostasis* 1987; 58: 1073-7.
- Töpfer G, Funke U, Schulze M, Lutze G, Ziemer S, Siegert G. Determination of coagulation parameters in citrated venous blood, catheter blood and capillary blood: preanalytical problems. *J Lab Med* 2000; 24: 514-20.
- United Nations Committee of Experts on the Transport of Dangerous Goods (UN ECOSOC). *Recommendations on the Transport of Dangerous Goods*. UN New York 1997.
- Van den Besselaar AMH, Meeuwisse-Braun J, Jansen-Gruter R, Bertina RM. Monitoring heparin therapy by the activated thromboplastin time. The effect of preanalytical conditions. *Thromb Haemostas* 1987; 58: 226-31.

- Wesman JA. Medical Genetics for the Modern Clinician. Lippincott Williams & Wilkins 2005.
- World Health Organization. Guidelines for the Safe Transport of Infectious Substances and Diagnostic Specimens. WHO/EMC/97.3. WHO Genève 1997.

3.2. Prácticas de seguridad

- Manual de seguridad para operaciones en laboratorios de biotecnología y de tipo biológico del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales de la Universidad Politécnica de Valencia.

3.3. Gestión de calidad

- ENAC (Entidad Nacional de Acreditación y Certificación): www.enac.es.
- ISO/TC 176/SC 2/N 544R. Orientación acerca del enfoque basado en procesos para los sistemas de gestión de la calidad. Mayo 2001.
- Norma UNE-ISO 9001:2000.
- Norma UNE-ISO 9000:2000. Términos y definiciones.

3.4. Aspectos éticos y jurídicos

3.4.A. Legislación

- Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos (BOE núm. 266 de 27 de octubre de 1979).
- Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la Biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 (BOE de 20 de octubre de 1999).
- Protocolo adicional al Convenio relativo a los derechos humanos y la Biomedicina, sobre trasplante de órganos y tejidos humanos, de 24 de enero de 2002.
- Protocolo adicional al Convenio relativo a los derechos humanos y la Biomedicina, sobre investigación biomédica, de 25 de enero de 2005.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE núm. 298, de 14 de diciembre de 1999).
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (BOE núm. 274, de 15 de noviembre de 2002).

- Real Decreto 411/1996, de 1 de marzo, por el que se regulan las actividades relativas a la utilización de tejidos humanos (BOE núm. 72, de 23 de marzo de 1996).
- Real Decreto 55/2002, de 18 de enero, sobre explotación y cesión de invenciones realizadas en los entes públicos de investigación, de conformidad con lo establecido en el artículo 20 de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes (BOE núm. 26, de 30 de enero de 2002).
- Real Decreto 62/2003, de 17 de enero, por el que se modifica el Real Decreto 1945/1985, de 9 de octubre, por el que se regula la hemodonación y los bancos de sangre (BOE núm. 25, de 29 de enero de 2003).
- Directiva 2004/23/CE, de 31 de marzo de 2004, sobre establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.
- Directiva 2001/20/CE, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
- Directiva 95/46/CE, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de esos datos.
- Acuerdo europeo sobre transporte internacional de mercancías peligrosas por carretera. ADR 2003 (Suplemento de BOE núm. 33, de 7 de febrero de 2003).
- Instrucciones técnicas para la seguridad en el transporte aéreo de mercancías peligrosas de la Organización Internacional de Aviación Civil (ICAO). Montreal: Asociación Internacional de Transporte Aéreo. IATA-DGR 2002.
- Reglamento de Transporte Internacional por Ferrocarril de Mercancías Peligrosas (RID). Contrato de transporte internacional por ferrocarril de las mercancías (CIM o COTIF 1997). 1 de febrero de 2003.
- Código Internacional de Transporte Marítimo de Mercancías Peligrosas (IMDG). International Maritime Organization (IMO). Londres 1995.
- Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

- Real Decreto 2132/2004, de 29 de octubre, por el que se establecen los requisitos y procedimientos para solicitar el desarrollo de proyectos de investigación con células troncales obtenidas de preembriones sobrantes.
- Real Decreto 413/1996, de 1 de marzo, por el que se establecen los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida.
- Real Decreto 2070/1999, de 30 de diciembre, que regula la obtención y utilización clínica de órganos humanos para donación y trasplante.
- Real Decreto 65/2006, de 30 de enero, por el que se establecen requisitos para la importación y exportación de muestras biológicas.
- Orden SCO/393/2006, de 8 de febrero, por la que se establece la organización y funcionamiento del Banco Nacional de Líneas Celulares.

3.4.B. Otros documentos

- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki (última versión de 2004).
- Australia Law Reform Commission. Essentially yours: the protection of human genetic information in Australia. 2003 Mar.
- Comisión Europea. Dirección General de Investigación. Veinticinco recomendaciones sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los test genéticos.
- Comisión Europea. Guía sobre la documentación que se debe presentar en el Comité Ético de Investigación Clínica para la aprobación del ensayo. Feb 2006.
- Comité Consultatif National D'éthique. Problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées: biobanques, biothèques. Avis Paris; núm. 77.
- Consejo de Europa. Recomendación núm. R (2006) 4 sobre investigación con material biológico de origen humano, de 15 de marzo de 2006.
- Consejo de Europa. Recomendación núm. R (97) 5, del Comité de Ministros, referente a la protección de datos médicos, de 13 de febrero de 1997.
- Detailed Guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion (version from April 2004) (http://eudract.emea.eu.int/docs/Detailed_guidance_Ethic_Committee.pdf). Accedido el 5 de diciembre de 2005.

- Detailed Guidance for the request for authorisation of a clinical trial to the competent authorities (http://eudract.emea.eu.int/docs/Detailed_guidance_CTA.pdf). Accedido el 5 de diciembre de 2005.
- European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE) to the European Commission. Ethical aspects on human tissue banking. 1998.
- European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE) to the European Commission. Opinion on the ethical aspects of umbilical cord blood banking. Opinion N° 19: Gunning J. A worldwide study of umbilical cord cell banking, consultant in bioethics and science affairs. Appendix: The secretariat of the European group on ethics. 2003 Jun.
- European Society of Human Genetics. Data storage and DNA banking for biomedical research: informed consent, confidentiality, quality issues, ownership, return of benefits. A professional perspective. 2000.
- European Society of Human Genetics, Data storage and DNA banking for biomedical research: technical, social and ethical issues. Recommendations of the European Society of Human Genetics. 2001.
- Human Genetics Commission. Balancing interests in the use of personal genetic data. London 2002 May.
- Le Réseau de Médecine Génétique Appliquée (RMGA). Énoncé de principes sur la conduite éthique de la recherche en génétique humaine concernant des populations. Canadá 2002.
- Martín Uranga A, Martín Ribas MC, Di Donato J-H, Posada de la Paz M. Las cuestiones ético-jurídicas más relevantes en relación con los biobancos. Una visión de la legislación de los Países miembros del proyecto EuroBioBank. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad. Madrid 2005.
- Medical Research Council. Good Research Practice. Medical Research Council Ethics Series. 2000 Dec.
- Medical Research Council. Human tissue and biological samples for use in research. London 2001.
- Medical Research Council. Personal Information in Medical Research. 2003 Jan.
- Medical Research Council. Interim guidance on ethics of research involving human material derived from the nervous system. 2003 Jun.
- Medical Research Council. Human Tissue Bill. Views of the Medical Research Council. Updated at the time of the Report Stage in the House of Commons. 2004 Jun 25th.

- National Bioethics Advisory Commission. Research involving human biological materials: ethical issues and policy guidance. Maryland 2000; vols. I y II.
- Nationaler Ethikrat, Alemania. Opinion: Biobanks for Research. 2004.
- Nuffield Council on Bioethics. Human tissue and biological samples for use in research. London 2001.
- Nuffield Council on Bioethics. Human Tissue. Ethical and Legal Issues. London 1995.
- Nuffield Council on Bioethics. Pharmacogenetics: Ethical Issues. London 2003.
- Organisation for Economic Co-Operation and Development. Biological resource centres 2001.
- Royal College of Physicians Committee on Ethical Issues in Medicine. Research based on archived information samples. Journal of the Royal College of Physicians of London 1999; vol. XXXIII: núm. 3.
- The European Agency for The Evaluation of Medicinal Products. Guideline for good clinical practice. 1996 May 1st. This guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH (This document includes the Post Step 4 corrections agreed by the Steering Committee on 1996 Jun 10).
- UNESCO. Declaración Internacional sobre datos genéticos humanos. 16 de octubre de 2003.
- Unión Europea. Carta de Derechos Fundamentales. DOCE 18 de diciembre de 2000.

3.4.C. Bibliografía

- Alpert S. Privacy and the analysis of stores tissues. Research involving human biological materials: ethical issues and policy guidance (commissioned papers). National Bioethics Advisory Commission. Maryland 2000; vol. II.
- Angoitia Gorostiaga R. Extracción de órganos y tejidos de donantes vivos con fines de trasplante y prohibición de lucro y utilización de una parte del cuerpo humano. En: Romeo Casabona CM (ed.). El Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina. Su entrada en vigor en el ordenamiento jurídico español. Cátedra Interuniversitaria, Fundación BBVA, Diputación Foral de Bizkaia de Derecho y Genoma Humano, Universidad de Deusto, Universidad del País Vasco/EHU, Editorial Comares Bilbao, Granada 2002.
- Annas G, *et al.* Drafting the Genetic Privacy Act: Science, Policy and Practical Considerations. Journal of Law, Medicine and Ethics 1995; vol. XXIII: núm. 4.
- Annas GJ, Glantz LH, Roche PA. The genetic privacy act and commentary. Health Law Department, Boston University School of Public Health. Boston 1995.

- Armitage E, Davis I. Patents and morality in perspective. Common Law Institute of Intellectual Property. Londres 1994.
- Beyleveld D, Brownsword R, Llewelyn M. The morality clauses of the Directive on the legal protection of biotechnological inventions: conflict, compromise and the patent community. En: Goldberg R, Lonbay J (ed.). Pharmaceutical medicine, biotechnology and european law. Cambridge University Press 2000.
- Beyleveld D. Regulating morality through patent law. Critique of the EC Directive. Revista de Derecho y Genoma Humano, enero-junio 2000: núm. 12.
- Beyleveld D (ed.). Data Protective Directive and Medical Research Across Europe. Ashgate 2004.
- Buchanan A. An ethical framework for biological samples policy. Research involving human biological materials: ethical issues and policy guidance (commissioned papers). National Bioethics Advisory Commission. Maryland 2000; vol. II.
- Crespi RS. Biotechnology patents and morality. TIBTECH abril 1997; vol. XV.
- Dworkin G, Kennedy I. Human tissue: rights in the body and its parts. Medical Law Review 1993: núm. 1.
- Fondacaro JD. Protecting patients' rights in the licensing of human cells. Patent world 2001 Oct: núm. 136.
- Furness P. Consent to using human tissue. British Medical Journal 2003: núm. 327.
- Gascon S. L'utilisation médicale et la commercialisation du corps humain. Les Editions Yvon Blais, Inc. Québec 1993.
- Hair JF, McNicol AM, Gusterson BA. Editorial Comment. Is research on human tissues at a crossroads? European Journal of Cancer 2003: núm. 39: 2253-5.
- Hoffmaster B. Between the sacred and the profane: bodies, property and patents in the Moore case. Intellectual Property Journal 1992; vol. VII.
- Holland N, *et al.* Biological sample collection and processing for molecular epidemiological studies. Mutation Research 2003: núm. 543.
- Hottois G. Banque de tissus humains. Dans: Hottois G, Nissa J-N (dir.). Nouvelle encyclopédie de bioéthique. Bruxelles: De Boeck 2001.
- King D. DNA banks and the future of medical research. Gen-Ethics 1998 Oct.
- Knoppers BM, Hirtle M. Bancos de materiales humanos, derechos de propiedad intelectual y cuestiones relativas a la titularidad: nuevas tendencias en la literatura

científica y posiciones en la normativa internacional. *Revista de Derecho y Genoma Humano* 1996 y 1997; vol. I y II: núm. 5 y 6.

- Knoppers BM, Nguyen MT. Stored tissue samples: through the confidentiality maze. *The Pharmacogenomics Journal* 2005: núm. 5.
- Martin P, Kaye J. *The use of biological sample collections and personal medical information in human genetics research*. London: The Wellcome Trust 1999.
- Martín Uranga A. *La protección jurídica de las innovaciones biotecnológicas. Especial consideración de su protección penal*. Granada: Ed. Comares 2003.
- Nicolás P. Los derechos de los pacientes sobre su muestra biológica. Distintas opiniones jurisprudenciales. *Revista de Derecho y Genoma Humano* 2003: núm. 19.
- Otero Lastres JM. *La patentabilidad del material genético humano en el Derecho español vigente. El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano* Ed. Fundación BBVA Bilbao 1994; vol. II.
- Pérez Bustamante G. *Patentes de invenciones biotecnológicas: un análisis jurídico-económico*. *Revista de Derecho y Genoma Humano* 1998: núm. 8.
- Quintana O. *La patentabilidad de las invenciones biotecnológicas: consideraciones éticas*. En: Casado M, González-Duarte R (ed.). *Los retos de la genética en el siglo XXI: genética y bioética*. Ediciones Universidad de Barcelona 1999.
- Romeo Casabona CM. *Anonymization and Pseudonymization: The Legal Framework at European Level*. En: *The Data Protection Directive and medical research across Europe*. Ashgate 2004.
- Romeo Casabona CM. *La protección jurídica del genoma humano y de las innovaciones biotecnológicas: la cuestión de su patentabilidad*. Comunicaciones IDEI. Diez conferencias magistrales sobre nuevas tecnologías y propiedad industrial. Núm. extraordinario 2001: 80-81.
- Romeo Casabona CM. *Los genes y sus leyes. El derecho ante el genoma humano*. Cátedra Interuniversitaria, Fundación BBVA, Diputación Foral de Bizkaia de Derecho y Genoma Humano, Universidad de Deusto, Universidad del País Vasco/EHU Comares, Bilbao, Granada 2002.
- Romeo Casabona CM. *Uso y abuso de las muestras biológicas*. *Jano* 2003; vol. LXIV: núm. 1.473.
- Sild T, Mullari T. *Population based genetic research: estonian answer to the legal challenge*. *European Journal of Health Law* 2001: núm. 8.
- Skene L. *Ownership of human tissue and the law*. *Nature Reviews Genetics* 2002; 3: 145.

- Smaglik P. Tissue donors use their influence in deal over gene patent terms. *Nature* 2000; núm. 407.
- Soler Matutes P, Sánchez Molero J. La patente de genes humanos: examen especial de la propuesta de directiva comunitaria relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas. *La Ley* dic 1998.
- Tallacchini M. El cuerpo y sus partes. La ubicación jurídica de los materiales biológicos humanos. *Medicina y Ética* enero-marzo 1999; vol. X: núm. 1.
- Teodorovica I, Therasseb P, Spatzc A, Isabelled M, Oosterhuis W. Position Paper. Human tissue research: EORTC recommendations on its practical consequences. *European Journal of Cancer* 2003; 39: 2256-2263.
- Zarraluqui Sánchez-Eznarriaga L. La naturaleza jurídica de los elementos genéticos. *Revista General de Derecho* 1986; vol. XLII: núm. 2.