



Instituto de Biología Molecular y Celular.

Programa de Doctorado: Biología Molecular y Celular.

Universidad Miguel Hernández

Alicante 2014

Alteraciones genéticas en donantes de ovocitos.

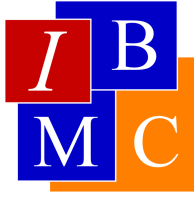
Memoria de Tesis Doctoral presentada por

Antonio Jesús Urbano Carrillo

Directores:

Dr. Joaquín Rueda Puente

Dra. Isabel Ochando Sánchez



Antonio Ferrer Montiel, Director del Instituto de Biología Molecular y Celular (IBMC) de la Universidad Miguel Hernández de Elche, da su **conformidad** a la lectura de la Tesis Doctoral titulada “Alteraciones Genéticas en Donantes de Ovocitos”, presentada por Don Antonio Jesús Urbano Carrillo.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firma el presente certificado, en Elche a 2 de Octubre de 2014.

El Director del Instituto de Biología Molecular y Celular:

Fdo.: Prof. Antonio Ferrer Montiel

JOAQUIN RUEDA PUENTE, Catedrático de Biología Celular de la Universidad Miguel Hernández y Director Académico de la Cátedra de Biomedicina Reproductiva Clínica Vistahermosa, de dicha universidad,

CERTIFICA

Que la memoria presentada para optar al grado de Doctor por la Universidad Miguel Hernández por D. Antonio Jesús Urbano Carrillo, Licenciado en Biología, titulada “Alteraciones Genéticas en Donantes de Ovocitos”, ha sido realizada bajo mi dirección y la de la Dra. Isabel Ochando Sánchez.

Que ha supervisado los contenidos científicos y aspecto formales del trabajo y da su conformidad para su presentación y defensa pública.

Alicante, 25 de septiembre de 2014

Fdo: Prof. Joaquín Rueda Puente



ISABEL OCHANDO SANCHEZ, Doctora en Biología, Responsable del Laboratorio en la Unidad de Genética del Hospital Clínica Vistahermosa de Alicante y Profesora de la Cátedra de Biomedicina Reproductiva Clínica Vistahermosa, de la Universidad Miguel Hernández,

CERTIFICA

Que la memoria presentada para optar al grado de Doctor por la Universidad Miguel Hernández por D. Antonio Jesús Urbano Carrillo, Licenciado en Biología, titulada “Alteraciones Genéticas en Donantes de Ovocitos”, ha sido realizada bajo mi dirección y la del Dr. Joaquín Rueda Puente.

Que ha supervisado los contenidos científicos y aspecto formales del trabajo y da su conformidad para su presentación y defensa pública.

Alicante, 25 de septiembre de 2014

Fdo: Dra. Isabel Ochando Sánchez



Este trabajo ha sido financiado, parcialmente, por la Unidad de Genética de la Clínica Vistahermosa y la empresa CITOLAB (proyecto BM0017AS de la UMH).

Trabajo realizado bajo el auspicio de la Cátedra de Biomedicina Reproductiva Clínica Vistahermosa, de la Universidad Miguel Hernández

A Lucía y a Beatriz

A mi Familia



"Las ideas no duran mucho. Hay que hacer algo con ellas."

Santiago Ramón y Cajal

Agradecimientos

En primer lugar me gustaría agradecer a mis directores de Tesis, Dra. Isabel Ochando y Dr. Joaquín Rueda, gracias a ellos este trabajo es una realidad, gracias por su paciencia, su tiempo y por animarme a seguir adelante en todo momento.

A Joaquín, por darme la oportunidad de trabajar a su lado, por guiarme, por motivarme y por compartir conmigo tantos momentos.

A Isabel, por enseñarme todo lo que se y ser siempre un ejemplo a seguir.

Gracias a Jessica, un apoyo fundamental tanto profesional como personalmente.

Gracias a la recién llegada Marina, sus ganas e ilusión son contagiosos, es un placer trabajar contigo.

Gracias también a los vecinos, Raquel, Dori, Elisa, Juan Manuel, Laura, Mireia, Yadira, Judith, Carmen, Dr. Lloret y Dr. López Gálvez.

Y por supuesto muchas gracias a Bernardo, que me ha ayudado en la realización de un apartado muy importante de este trabajo.

Mi más sincero agradecimiento a las unidades de reproducción con las que hemos trabajado y sin las cuáles no se podría haber realizado este trabajo, gracias al grupo de la Unidad de Reproducción de la Clínica Vistahermosa, Clínica Tambre, CREA, FIV Valencia y TAHE Fertilidad.

A mis amigos, porque el tiempo que paso con vosotros siempre es poco.

A mis hermanos, aun estando lejos siempre os siento muy cerca de mí.

A mis padres, verdaderos artífices de que haya llegado hasta aquí, gracias a su paciencia, su amor y su dedicación. Gracias por no dudar nunca de mí y apoyarme en todo momento.

Y sobre todo a Beatriz, a ti no basta solo con darte las gracias, sin tu ayuda, tu apoyo simplemente no lo hubiera conseguido, gracias por hacerme tan feliz.

Índice

I. MOTIVACIÓN	1
II. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1 Planteamiento general del proceso reproductivo.....	4
2.1.1 Técnicas de Reproducción Asistida.....	8
2.1.1.1 Inseminación Artificial Intrauterina	8
2.1.1.2 Fecundación In Vitro.....	10
2.2 Necesidad de donación de gametos	13
2.2.1 Donación de Ovocitos	13
2.2.2 Donación de Espermatozoides.....	16
2.3 El gameto ideal es el gameto sano.....	18
2.4 ¿Cómo conseguir el mejor gameto?.....	21
2.4.1 Historia Clínica y Familiar.....	27
2.4.2 Anomalías Cromosómicas.....	29
2.4.3 Estudio de Mutaciones en el gen <i>CFTR</i>	33
2.4.4 Estudio de expansión del triplete CGG en el gen <i>FMR1</i>	36
2.4.5 Estudio de Mutaciones en el gen <i>HBB</i>	39
2.5 Legislación	41
2.6 Biobanco	43
III. OBJETIVOS.....	45
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	48
4.1 Donantes estudiados en la unidad de genética.....	49
4.2 Estudio de Anomalías Cromosómicas.....	50
4.3 Extracción de ADN.....	52
4.4 Rastreo de mutaciones en el Gen <i>CFTR</i>	53
4.5 Estudio molecular de la expansión del triplete CGG en el gen <i>FMR1</i>	59
4.6 Rastreo mutaciones en el gen <i>HBB</i>	61
4.7 Tratamiento estadístico	65

V. RESULTADOS	66
5.1 Donantes de ovocitos y criterios de inclusión	67
5.2 Estudio de Anomalías Cromosómicas	69
5.3 Estudio Mutaciones en el gen <i>CFTR</i>	73
5.4 Estudio molecular de la expansión CGG en el gen <i>FMR1</i>	79
5.5 Estudio del Gen <i>HBB</i>	81
5.6 Biobanco Vistahermosa.	85
VI. DISCUSIÓN	91
6.1 Tipos de pruebas genéticas.	94
6.2 Estudio citogenético	97
6.2.1 Anomalías Cromosómicas numéricas:	97
6.2.2 Anomalías cromosómicas estructurales en población general	99
6.2.3 Estudio cromosómicos en donantes de gametos.....	101
6.2.4 Variantes cromosómicas	105
6.3 Fibrosis quística	112
6.3.1 Prevalencia portadores mutaciones gen <i>CFTR</i>	112
6.3.2 Distribución de las mutaciones del gen <i>CFTR</i>	116
6.4 Expansión del triplete CGG en el gen <i>FMR1</i>	121
6.5 Estudio de mutaciones en el gen <i>HBB</i>	127
6.6 Pertinencia de realizar estas pruebas	133
6.7 Pertinencia de realizar otras pruebas	136
6.8 Bioética y herencia genética en hijos de donantes	140
6.9 Digresión económica.....	143
6.10 Biobanco como seguridad	144
6.11 La revolución de las nuevas tecnologías	146
6.12 Reflexión Final	148
VII.CONCLUSIONES.....	150
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	153

IX. ANEXOS	153
LEY 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. .	169
Real Decreto 412/1996 por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las TRA.....	170
LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.....	171
Real Decreto 1716/2011, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.....	172



Índice de Tablas:

Tabla 1: Reactivos Amplificación Innolipa	54
Tabla 2: Reactivos CFEU Elucigene	57
Tabla 3: Reactivos FRAXA-1	59
Tabla 4: Reactivos FRAXA-2	59
Tabla 5: Secuencia <i>Primers</i> gen <i>HBB</i>	63
Tabla 6: Reacción de amplificación gen <i>HBB</i>	63
Tabla 7: Reacción secuenciación gen <i>HBB</i>	64
Tabla 8: Localización Geográfica Unidades de Reproducción	67
Tabla 9: Estudios genéticos realizados	68
Tabla 10: Anomalías cromosómicas	69
Tabla 11: Alteraciones estructurales	70
Tabla 12: Polimorfismos encontrados	70
Tabla 13: Polimorfismos por grupos.....	71
Tabla 14: Mutaciones Gen <i>CFTR</i>	75
Tabla 15: Mutaciones en el gen <i>CFTR</i> encontradas	76
Tabla 16: Distribución Geográfica de mutaciones	78
Tabla 17: Distribución Geográfica de 5T	78
Tabla 18: Repeticiones gen <i>FMR1</i>	80
Tabla 19: Mutaciones gen <i>HBB</i>	82
Tabla 20: Mutaciones patogénicas gen <i>HBB</i> . <i>Nomenclatura HGVS</i>	83
Tabla 21: Polimorfismos gen <i>HBB</i> . <i>Nomeclatura HGVS</i>	84
Tabla 22: Distribución anual muestras recogidas en el Biobanco Vistahermosa	89
Tabla 23: Pruebas realizadas con muestras del Biobanco	90
Tabla 24: Anomalías cromosómicas numéricas	98
Tabla 25: Reordenamientos equilibrados	100
Tabla 26: Anomalías cromosómicas en donantes de gametos	102
Tabla 27: Polimorfismos de los cromosomas de los grupo D y grupo G.....	106

Tabla 28: Polimorfismos de los cromosomas 1, 9 y16	108
Tabla 29: Prevalencia de Portadores de mutaciones en el gen <i>CFTR</i>	114
Tabla 30: Prevalencia de alelos Zona Gris y Premutación en el gen <i>FMR1</i>	124
Tabla 31: Prevalencia de afectados y portadores de Beta Talasemia	129
Tabla 32: Prevalencia de portadores de Anemia Falciforme	130
Tabla 33: Enfermedades genéticas más comunes según Etnia	148



Índice de Figuras:

Figura 1: Edad media de Maternidad.....	5
Figura 2: Inseminación artificial intrauterina.....	9
Figura 3: Fecundación in vitro.....	10
Figura 4: Inyección intracitoplasmática ICSI.....	11
Figura 5: Ovario estimulado.....	11
Figura 6: Esquema general del proceso.....	11
Figura 7: Simbología básica del árbol genealógico.....	28
Figura 8: Translocación Robertosoniana 45,XX,der(13;14)(q10;q10).....	32
Figura 9: Esquema proteína CFTR.....	33
Figura 10: Panel de mutaciones en el gen CFTR recomendado por el ACMG.....	34
Figura 11: Cobertura secuenciación gen <i>HBB</i>	64
Figura 12: Muestras realizadas a las donantes de ovocitos.....	68
Figura 13: Anomalías Cromosómicas.....	69
Figura 14: Polimorfismos encontrados distribuidos por grupos.....	71
Figura 15: 45,XX,der(13;14)(q10;q10).....	72
Figura 16: 46,XX,inv(12)(p11.2;q13).....	73
Figura 19: Heteromorfismos Grupo G.....	74
Figura 17: Heteromorfismos Cromosoma 9.....	74
Figura 20: Mutaciones en el gen <i>CFTR</i> encontradas.....	75
Figura 21: Distribución mutaciones en el gen <i>CFTR</i>	76
Figura 22: Imagen Resultados gen <i>CFTR</i>	77
Figura 23: Tira Innolipa19 positiva para mutación F508del.....	77
Figura 24: individuo heterocigoto mutación G551D 5T/7T.....	77
Figura 25: Distribución geográfica de las mutaciones en el gen <i>CFTR</i>	78
Figura 26: Distribución geográfica mutaciones gen <i>CFTR</i>	79
Figura 27: Distribución geográfica de la premutación 5T.....	79
Figura 28: Alelos del gen <i>FMR1</i> encontrados.....	81

Figura 29: Alelos del gen <i>FMR1</i> 23/29 repeticiones	81
Figura 30: Mutaciones en el gen <i>HBB</i> encontradas	83
Figura 31: Distribución de las Mutaciones del gen <i>HBB</i>	84
Figura 32: c.9T>C en heterocigosis	85
Figura 33: HbS Heterocigoto detectada mediante hibridación reversa	85
Figura 34: Muestras almacenadas en el Biobanco.....	89
Figura 35: Número de unidades participantes en el Biobanco	90
Figura 36: Árbol genealógico del donante afecto	137



Abreviaturas:

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

INE: Instituto Nacional de Estadística

IAC: Inseminación Artificial Conyugal

IAD: Inseminación Artificial de Donante

OMS: Organización Mundial de la Salud

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas

hCGH: Gonadotropina Coriónica Humana

FIV: Fecundación in vitro

ICSI: Inyección Espermática Intracitoplasmática

FSH: Hormona Folículo Estimulante

LH: Hormona Luteinizante

TRA: Técnica de Reproducción Asistida

SEF: Sociedad Española de Fertilidad

DGP: Diagnóstico Genético Preimplantación

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

ARN: Ácido Ribonucleico

Kb: Kilobase

ABCD: Ausencia Bilateral de Conductos Deferentes

STR: Short Tandem Repeat

RD: Real Decreto

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

LIB: Ley de Investigación Biomédica

ECA: European Cytogeneticists Association

FXTAS: Ataxia asociada al Síndrome de X-frágil



I.MOTIVACIÓN



Debido al progresivo incremento en el número de ciclos realizados con ovocitos procedentes de donantes, es necesario diseñar una estrategia para evitar la transmisión de enfermedades hereditarias a los niños nacidos con esta técnica de reproducción asistida. Como no está estipulado por ley qué tipo de pruebas genéticas hay que realizar a los donantes de gametos, cada unidad de reproducción es responsable de los estudios genéticos que se le realizan a los donantes reclutados para cubrir los ciclos con gametos donados.

En nuestro equipo trabajamos, desde hace varios años, con distintas unidades de reproducción de toda España por lo que hemos recogido todos los datos de los estudios genéticos realizados en donantes de ovocitos para determinar qué estudios mínimos habría que realizar para garantizar una salud genética en los gametos que se van a utilizar en los ciclos con ovocitos de donantes. Además y no menos importante, el presente estudio nos ha permitido actualizar y conocer la incidencia real de alteraciones cromosómicas y tasa de prevalencia de mutaciones de los genes *CFTR*, *FMR1* y *HBB*, en nuestra población.

Por último, una parte del presente trabajo ha sido el diseño y puesta en marcha del BioBanco Vistahermosa, primer biobanco del ámbito privado español que ha recibido la autorización administrativa. Una de las colecciones de muestras del Biobanco es la de ADN de donantes de ovocitos.

II. INTRODUCCIÓN



2.1 Planteamiento general del proceso reproductivo

Los recientes cambios en el modelo de vida, han llevado consigo una modificación en la estrategia reproductiva de las parejas. El retraso de la maternidad, la aparición de nuevos núcleos familiares, los hábitos poco saludables y la contaminación ambiental, que conllevan un empeoramiento de la calidad de los gametos, son algunos de los motivos que han llevado a que cada vez más parejas encuentren mayores dificultades a la hora de concebir un hijo. Una pareja con deseo reproductivo, concibe un hijo durante el primer año de relaciones sexuales frecuentes y sin medios anticonceptivos en el 85% de los casos, llegando al 93% durante el segundo año de relaciones (Guttmacher 1956).

Entre los factores que hacen que no sea posible la concepción de un hijo, cabe destacar la importancia de la edad de los progenitores, en mayor medida la edad de la madre. Se ha demostrado que a partir de los 35 años disminuye la fertilidad (Menken, Trussell, and Larsen 1986), siendo esta disminución muy significativa a partir de los 40 años (Dunson, Colombo, and Baird 2002). La edad del varón afecta en menor grado, mostrando la fertilidad un descenso significativo a partir de los 40 años (Vanrell et al. 1999). La edad a la que las mujeres tiene su primer hijo ha ido aumentando en los últimos años, de esta forma nos encontramos que, mientras en el año 1991 el 36,7% de los nacimientos era en un rango de edad de 30 a 39 años, en el año 2009 hasta el 61,6% de los nacimientos son de mujeres que tienen entre 30 y 39 años (INE). La edad de inicio a la maternidad ha aumentado de los 27 años en 1975 a los 31,3 de 2010 y el índice de fecundidad, que mide el número de hijos por mujer, es de 1,27 (INE 2010). Este aumento es generalizado en toda Europa, estableciéndose en una media de 29,7 años en la Europa de los 27, España está entre los países con la edad

de gestación más avanzada junto a Irlanda con 31,2 años e Italia con 31,1 (Eurostat 2010)

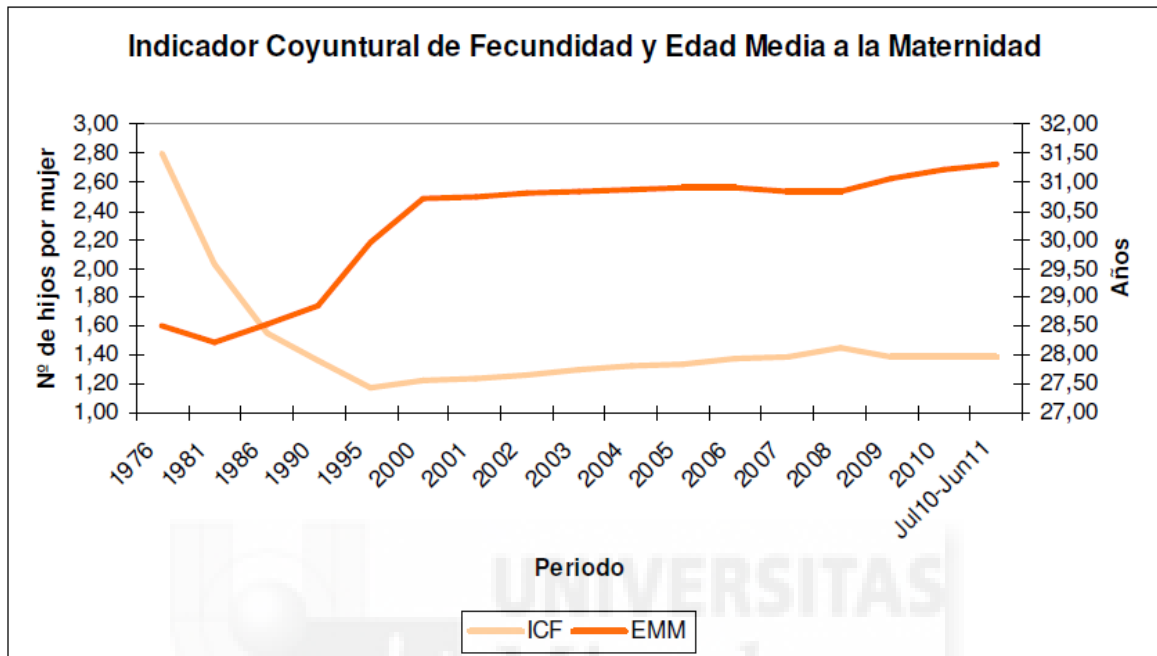


Figura 1: Edad media de Maternidad. INE 2011. ICF: número de hijos por mujer. EMM: Edad Media de Maternidad

Los hábitos de vida poco saludables, ampliamente extendidos en nuestra sociedad, como el sedentarismo y la exposición a productos químicos tóxicos, el alcohol y tabaco afectan de manera significativa a la reproducción. Son muchos los estudios que demuestran los efectos nocivos de estas sustancias. En los años 80 se demostraron los efectos nocivos del tabaco, se descubrió que en mujeres que consumían más de 16 cigarrillos al día, veían disminuida su fertilidad del 21% al 14% frente a las no fumadoras (Zavos 1989).

Un gran problema muy extendido en nuestra sociedad y difícil de evaluar es el de los disruptores endocrinos, que son sustancias que alteran la función hormonal del organismo. Están ampliamente distribuidos, como es el caso del Bisphenol A, que se encuentra en los plásticos que usamos en la vida diaria y que afectan de forma

negativa en la capacidad reproductiva masculina (Shelby 2008) provocando una disminución en la cantidad, concentración, movilidad y vitalidad de los espermatozoides (Li et al. 2011).

Las personas que han visto comprometida su fertilidad debido a un tratamiento oncológico y que han sufrido sesiones de radio o quimioterapia buscan en las técnicas de reproducción asistida, especialmente en los donantes de gametos, una solución a su esterilidad. Aunque se está avanzando enormemente en el campo de preservación de la fertilidad de estos pacientes, aún queda un largo camino que recorrer, y el uso de gametos de donantes es, todavía, la primera opción.

Con todos estos motivos expuestos, la esterilidad alcanza la cifra del 14-16% de las parejas (Leridon 1981), siendo el factor masculino responsable un 35% de las veces y el factor femenino el 55%, el resto es por motivos desconocidos, estas cifras van en aumento año tras año. En España, la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) ha establecido la cifra de parejas estériles entre el 10% y el 17% y cada año hay 16.000 nuevos casos.

Aunque no solo las personas con problemas de fertilidad son las que buscan, en las técnicas de reproducción asistida, una solución para conseguir descendencia: son los casos de los nuevos modelos de familia.

Desde la aprobación del matrimonio homosexual mediante la ley 13/2005, en España ha habido, hasta 2009, 3082 matrimonios entre personas del mismo sexo según datos del Instituto Nacional de Estadística, de los cuales la mitad de matrimonios es entre mujeres del mismo sexo, que buscan en los donantes de gametos una alternativa a la adopción para la maternidad.

A esto se le suma un nuevo modelo de familia que ha ido en aumento en los últimos años: el de mujeres que afrontan la maternidad sin necesidad de pareja masculina, haciendo uso de las técnicas de reproducción asistida, formando las familias uniparentales.

Por estos motivos, cada vez son más las personas que van a la consulta del especialista en reproducción asistida en busca de consejo. El avance de las técnicas de reproducción asistida en los últimos años ha permitido que muchas de estas parejas vean cumplido su deseo de maternidad.

Veamos brevemente las técnicas más utilizadas en estos momentos en las unidades de reproducción de nuestro país.



2.1.1 Técnicas de Reproducción Asistida

2.1.1.1 Inseminación Artificial Intrauterina

Es una técnica que consiste en la introducción de los espermatozoides, tratados en el laboratorio para mejorar su calidad, directamente en el útero de la mujer. En este caso se puede hacer una Inseminación con semen de la pareja (IAC), cuyas indicaciones son:

- **Esterilidad de origen masculino**, leve o moderada, se utilizará esta técnica siempre que la recuperación espermática supere los seis millones de espermatozoides y que tengan una morfología normal
- **Incapacidad de depositar el semen en la vagina**, por disfunción eréctil, eyaculación retrograda o disfunción vaginal.
- **Esterilidad de origen femenino**, disfunción ovárica, factor uterino o factor cervical
- **Esterilidad de origen desconocido**

Organismos internacionales como la OMS, ESHRE, ASRM, ACOG, recomiendan iniciar un ciclo de IAC cuando una pareja no consigue gestación mediante relaciones sexuales espontáneas o con coito dirigido durante 12-24 meses, ya que aumenta las posibilidades de gestación frente a una actitud expectante.

Una variante de esta técnica es el uso en vez de semen de la pareja, usar semen de donante (IAD), las indicaciones son:

- **Factor masculino severo o azoospermia**, con incapacidad de recuperar espermatozoides del testículo.

- **Evitar la transmisión de alguna enfermedad genética o infecciosa al feto.**
- **Mujeres sin pareja masculina.**

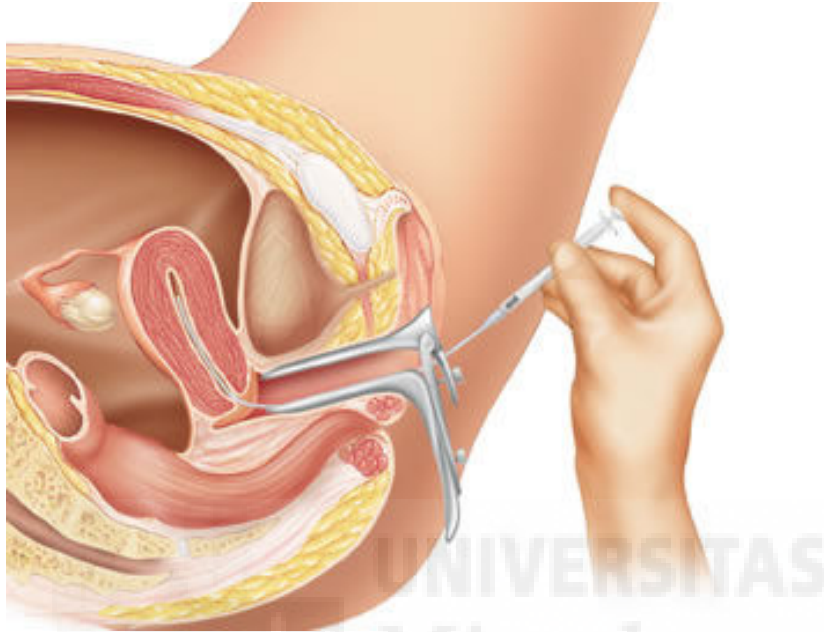


Figura 2: Inseminación artificial intrauterina

Esta técnica requiere la estimulación de la mujer con un tratamiento hormonal previo para que el día de la inseminación la mujer haya ovulado al menos un ovocito. Este tratamiento consiste en un frenado hipofisario con un análogo de la GnRH y una posterior estimulación ovárica con Gonadotropinas, a partir del 3-5 día del ciclo hasta la maduración de los folículos (1-4). Posteriormente se le administra hCGH para la liberación de los ovocitos que se encuentran en el interior de los folículos. Si durante la estimulación ovárica controlada se reclutarán más de 4 folículos habría que cancelar el ciclo o reconvertirlo a un ciclo de fecundación in vitro.

Una vez la mujer está preparada hormonalmente, unas 36 horas después de la administración de hCG, la pareja acude a la unidad de reproducción para realizar la inseminación. El semen es tratado en el laboratorio para seleccionar los

espermatozoides de mejor movilidad mediante un proceso conocido como capacitación, posteriormente se procede a la inseminación intrauterina introduciendo una cánula a través del cuello del útero, donde se liberan los espermatozoides, lo más cerca posible de las trompas de Falopio.

2.1.1.2 Fecundación In Vitro

Existen dos variantes de esta técnica, una es la Fecundación in vitro convencional, comúnmente conocida como FIV y la otra es la Inyección Intracitoplasmática de espermatozoides o ICSI (IntraCitolamatic Sperm Injection).

La Fecundación in vitro convencional consiste en la fecundación del ovocito en condiciones de cultivo in vitro previa obtención y preparación de los gametos para la posterior transferencia de los embriones al útero.

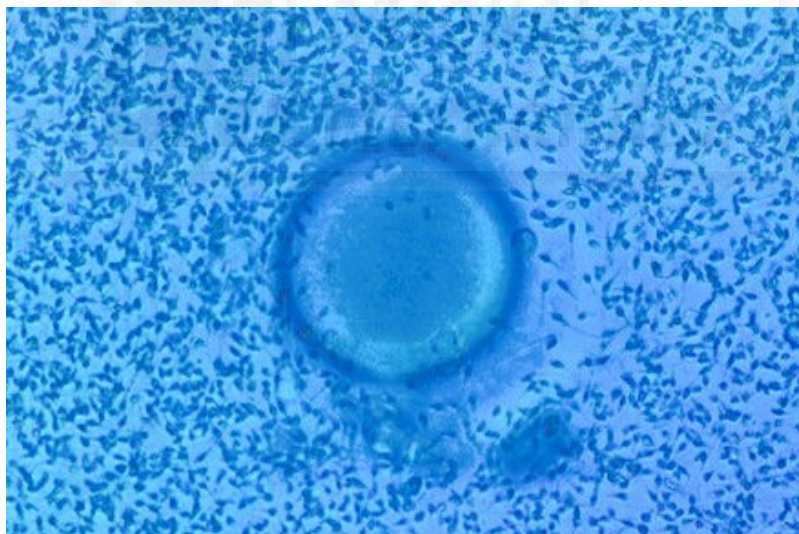


Figura 3: Fecundación in vitro

La ICSI consiste en la introducción de un espermatozoide en el interior del ovocito, mediante una microinyección, para conseguir un embrión y su posterior transferencia al útero de la mujer.

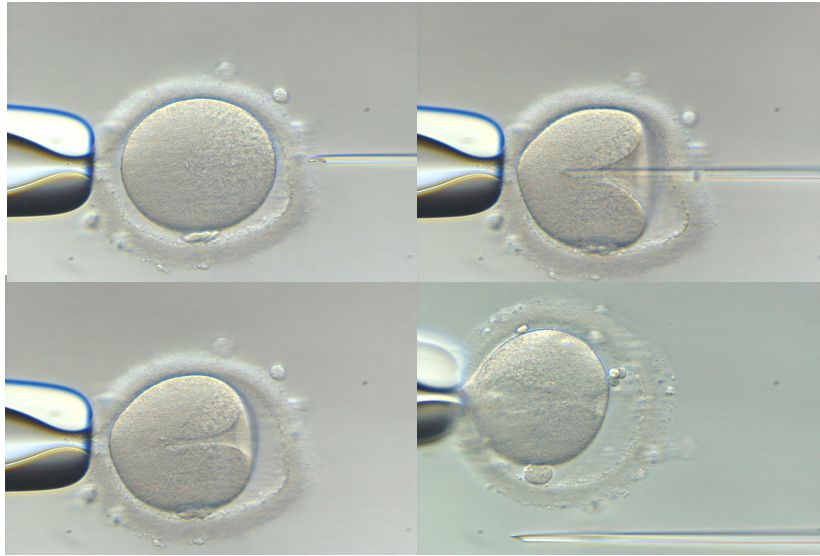


Figura 4: Inyección intracitoplasmática ICSI

La realización de cualquiera de estas dos técnicas requiere la estimulación del ovario de la paciente para que se produzca la maduración de cuantos más ovocitos mejor. Siguiendo un protocolo con unas pautas hormonales que producen un frenado hipofisario con análogos de GnRH, una estimulación ovárica con FSH, cuando haya un buen número de folículos maduros se suministrara bien CGH o bien un pico de LH 36 horas antes del rescate de ovocitos maduros. Pasado este tiempo, en el quirófano se hace una intervención para rescatar los ovocitos que aún están en el interior de los folículos, mediante aspiración guiada por ecógrafo.



Figura 5: Ovario estimulado

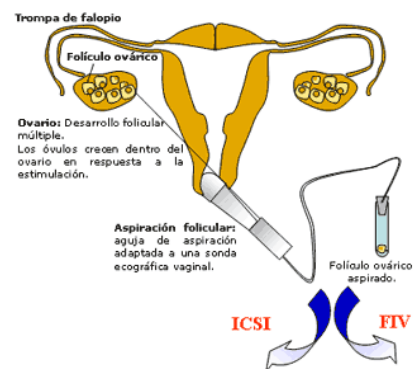
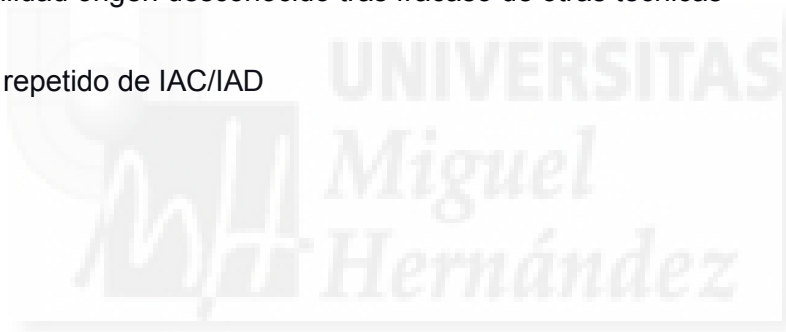


Figura 6: Esquema general del proceso

Estas técnicas pueden realizarse bien con gametos de los pacientes, bien con gametos de donantes. Cuando esta técnica se realiza con ovocitos de donantes recibe el nombre de ovodonación y hoy día es la técnica de reproducción asistida que mejores resultados ofrece.

Las indicaciones para esta técnica son:

- Factor femenino, obstrucción tubárica, endometriosis o problemas con el cuello del útero
- Factor masculino, oligoastenozoospermia severa
- Esterilidad origen desconocido tras fracaso de otras técnicas
- Fallo repetido de IAC/IAD



2.2 Necesidad de donación de gametos

Como hemos comentado antes cada vez un mayor número de parejas o personas solas inician un ciclo de reproducción con gametos de donantes.

Debido a las diferencias significativas entre un proceso de donación y otro, analizaremos la necesidad de donación de cada gameto por separado.

2.2.1 Donación de Ovocitos

La edad materna es de vital importancia en el proceso reproductivo. La edad gestacional ha sufrido un retraso debido a los cambios sociales que hemos experimentado en los últimos años, como son el uso de métodos anticonceptivos para el control de la maternidad así como el acceso de la mujer al mundo laboral y universitario, (Broekmans et al. 2007). Esta es la causa principal de los problemas reproductivos que presentan las parejas que consultan una unidad de reproducción.

Se ha demostrado una disminución de la reserva ovárica con el aumento de la edad de la mujer, siendo los 37-38 años, la edad en la que esta pérdida se hace más acusada, debido al aumento de la FSH y una disminución de la Inhibina (Klein et al. 2004).

No solo es importante la edad en lo referente a reserva ovárica, sino que es un factor clave en los índices de aneuploidías embrionarias, en mujeres menores de 35 años la tasa de aneuploidías es de 23,5% mientras que en mujeres con más de 40 años la tasa aumenta hasta el 46,4% (Munné et al. 2007).

Queda patente la importancia del uso de ovocitos de donante en mujeres con edad avanzada, y por supuesto en mujeres sin función ovárica, así como en pacientes que han perdido su fertilidad por un proceso oncológico. También está indicado el uso de

ovocitos de donantes en mujeres con alteraciones genéticas, dado que del 2,5% al 13,3% de las pacientes con fallo ovárico prematuro presentan alteraciones genéticas. La indicación del uso de ovocitos de donantes se extiende a mujeres con fallo repetido de FIV y para mujeres con ovarios inaccesibles para FIV.

Según la Sociedad Española de Fertilidad, con datos del 2009, el 14,9% de las Fecundaciones In Vitro son con ovocitos de donantes y el 12% de los ciclos en EEUU según el *Center for Disease Control*, en 2006 (Sunderam et al. 2012). Estas cifras son de esperar que vayan en aumento en los próximos años debido a los motivos expuestos anteriormente.

En lo que se refiere a la eficacia de las técnicas de reproducción en relación a la edad materna, medida en tasa de niño en casa por transferencia realizada, los datos del *Center for Disease Control*, demuestran que mientras que en mujeres a partir de los 35 años descienden de modo importante (del 40% a los 35 años, al 0% a los 45 años), si se utilizan ovocitos de donantes, las tasas se mantienen en cifras alrededor del 40% independientemente de la edad de la mujer en el intervalo mencionado (35-45 años) (Sunderam et al. 2012). Templeton incluso demostró que en los intervalos de edad de 30-34 años, 35-39 años, 40-44 años y por encima de 45 años, las tasas de embarazo son superiores con ovocitos de donante que con ovocitos propios (Templeton, Morris, and Parslow 1996). La técnica de donación de ovocitos es la técnica de reproducción asistida que mejores resultados ofrece. Según el último informe de resultados de la Sociedad Española de Fertilidad de 2010, el porcentaje de gestación por transferencia en ciclos de recepción de ovocitos de donantes se eleva hasta el 54,6% mientras que en ciclos con ovocitos propios es de 38,8% (SEF 2010)

Un factor clave para la obtención de buenos resultados en esta técnica es la elección de una adecuada donante de ovocitos. En España esta donación viene recogida en la ley de reproducción asistida de 2006 que señala que será una donación de carácter no lucrativo, con una donante mayor de 18 años y aunque en esta ley no dice nada del límite superior de edad, en el real decreto 412 de 1996 establece dicho límite en 35 años. También establece el protocolo básico obligatorio para el estudio de los donantes, que analizaremos más adelante.



2.2.2 Donación de Espermatozoides

El avance de las técnicas en reproducción asistida y sobre todo la aparición de la Microinyección Intracitoplasmática de Espermatozoides han hecho perder importancia a la Inseminación Artificial con semen de donante en casos de baja calidad espermática. Hoy día es posible obtener gestación con un semen que presenta oligoastenoteratozoospermia severa.

Incluso se han excluido muchos casos con azoospermia obstructiva o incluso secretora, con la aparición de las técnicas de extracción o aspiración de espermatozoides testiculares para su posterior microinyección en el ovocito. En el 40% de estos casos es posible recuperar del testículo espermatozoides aptos para fecundar mediante la ICSI.

Debido a esto, la donación de espermatozoide ha perdido importancia en los últimos años, por lo que las indicaciones para la IAD se relegan a:

- Parejas que tengan una azoospermia con incapacidad de obtener espermatozoides testiculares,
- Parejas que quieran evitar la transmisión de enfermedades genéticas que no se pueden detectar mediante Diagnóstico Genético Preimplantacional. En el caso de que el hombre posea una enfermedad genética detectable en el preembrión por DGP, la IAD sería indicada como segunda opción, y para,
- Mujeres sin pareja masculina

Aun así la SEF da unas cifras en su último registro publicado en 2010, de que un 19% de las inseminaciones tenían lugar con semen de donante.

El uso de la IAD no resuelve los posibles problemas de fertilidad de la mujer, dependiendo los resultados en gran medida su capacidad fértil, sobre todo, de su edad, como muestran los resultados en la tasa de gestación que la ESHRE publicó en 2001, en mujeres menores de 40 años fue del 17% frente al 8% de las mujeres mayores de 40 años. En España estos datos, publicados en el registro de la SEF de 2010, son de 21,8% de gestaciones por ciclo para mujeres menores de 40 años y del 12,3% de gestaciones por ciclo en mujeres de más de 40 años (SEF 2010).

Estas tasas varían según cada publicación, siendo siempre significativamente menor en las mujeres con más de 40 años, incluso no obteniéndose gestaciones algunas en dichas mujeres.

Debido a que el uso de la inseminación con semen de donante se está viendo cada vez más limitada, y cuando se produce, suele utilizarse un semen procedente de un banco de semen, donde han pasado todos los controles tanto serológicos como genéticos. Nuestro estudio se centra en los casos de donación de ovocitos, pues es cada unidad de reproducción la que se encarga de la búsqueda y selección de dichas donantes, por lo que hay una mayor heterogeneidad y menor consenso en las pruebas genéticas a realizar.

2.3 El gameto ideal es el gameto sano.

Una de las mayores preocupaciones de la pareja que inicia un ciclo de donación de gametos es la calidad del gameto que van a recibir. Es tarea de la Unidad de Reproducción la búsqueda y selección de los donantes de gametos más adecuados para incluirlos en los ciclos de donación.

Se trata de poner los medios tecnológicos disponibles y adecuados para garantizar la salud genética de los hijos nacidos mediante las técnicas de reproducción asistida que empleen gametos de donante. El concepto de “salud genética” está íntimamente relacionado con nuestro conocimiento actual de la genética y con el concepto de “salud”, pues la obtención de una “máxima salud genética” nos llevaría a la realización de una lista de pruebas, posiblemente interminable. Por ello, y aunque puede haber criterios economicistas que incidan en el proceso, debemos balancear aquellos estudios que “podemos” hacer frente a los que “debemos” hacer, teniendo en cuenta criterios científicos de prevalencia de enfermedades y portadores, así como la gravedad de poseer un cambio genético en la salud del portador (Soini et al. 2006).

Teniendo en cuenta estos criterios, debemos realizar unos estudios que serán necesariamente cambiantes a lo largo del tiempo, en relación directa con nuestro conocimiento genético.

Las enfermedades genéticas mendelianas poseen unos patrones de herencia que se pueden definir tras la observación de la enfermedad a lo largo de las distintas generaciones, mediante el estudio de la historia familiar. Estos patrones son:

- Autosómico dominante, la enfermedad aparece cuando hay una sola copia del alelo mutante, localizado en un cromosoma no sexual. Una pareja con un

progenitor que posea una enfermedad con este tipo de herencia tendrá una probabilidad de tener un hijo afecto del 50%

- Autosómico recesivo, la enfermedad aparece cuando hay dos copias del alelo mutante, localizado en un cromosoma no sexual, por lo que para que una persona herede la enfermedad necesita recibir dos alelos recesivos, uno de cada progenitor, las probabilidades de tener un hijo afecto de una pareja sana portadora es de un 25%.
- Dominante Ligado al X, en este caso el alelo mutante se localiza en el cromosoma X pero la presencia de una única copia provoca la enfermedad, por lo que las hijas de un padre afecto siempre tendrán la enfermedad, pero ninguno de sus hijos la heredará. En caso de mujeres heterocigotas el 50% de las niñas y de los niños serán afectados. Si la madre posee la mutación en homocigosis, el 100% de los niños y el 50% de las niñas heredarán dicha mutación, por lo que sufrirán la enfermedad.
- Recesivo ligado al X, la enfermedad es provocada por un alelo mutante localizado en el cromosoma X, la incidencia de estas enfermedades es mucho mayor en hombres que en mujeres, puesto que una mujer debe heredar dos cromosomas X con el alelo mutado. Los padres transmitirán el alelo mutado a todas sus hijas, siendo portadoras en el caso de la pareja no posea la mutación. Serán 50% de portadoras y 50% de niñas afectas por la enfermedad, en el caso de que la pareja sea heterocigota para dicha mutación. En el caso de los niños, el cromosoma X lo heredan de la madre, por lo que una mujer afecta siempre tendrá niños afectados y en caso de ser

heterocigota, tendrá una posibilidad del 50% de tener niños afectados y 50% niños sanos.

- Ligada al Y, en este caso la enfermedad es ocasionada por un gen mutado que se localiza en el cromosoma Y. Este cromosoma es muy pequeño y posee pocos genes y su herencia (solo se transmite de padres a hijos varones) hace que si el padre posee una enfermedad ligada al Y todos sus hijos la poseerán y ninguna de sus hijas.

Para estar totalmente seguros de que los donantes de gametos que se seleccionen no transmitan ninguna enfermedad recesiva es necesario realizar un estudio genético de cribado de mutaciones en enfermedades recesivas. Sería imposible, al menos en la actualidad, estudiar todas las enfermedades de este tipo, por lo que habrá que seleccionar de la forma más adecuada qué enfermedades se estudiarán, en base a la prevalencia que tengan dichas enfermedades en la población a la que pertenece el donante de gametos así como la pareja receptora, por lo que es de vital importancia realizar una historia clínica y familiar del candidato a donante.

2.4 ¿Cómo conseguir el mejor gameto?

El objetivo de una unidad de reproducción al iniciar un ciclo de donación de gametos es obtener un niño sano en casa, el primer paso para conseguirlo es la correcta elección del donante de dicho gameto. Existen guías que aconsejan como afrontar la selección del donante, como son las guías de buena práctica de The American Society for Reproductive Medicine (ASRM), The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), the United Kingdoms Guidelines, European Society for Human Reproduction (ESHRE) y Estudio y tratamiento de la pareja estéril (Recomendaciones de la SEF). En España, la donación de gametos está regulado por la Ley 14/2006, de Noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida y el Real Decreto 412/1996, de 1 de marzo, que establece los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios de técnicas de reproducción humana asistida.

Las diferentes guías ofrecidas por las asociaciones nacen con un doble objetivo, por un lado proteger a las receptoras de posibles enfermedades infecciosas que pudiera padecer el donante y por otro lado intentar que el individuo nacido de los procesos de donación de gametos nazca libre de enfermedades genéticas e infecciosas. Nos orientan sobre qué pasos seguir en los procesos de donación de gametos y definen de una manera concisa qué estudios mínimos hay que realizar a los donantes de gametos. Revisemos los diferentes documentos actuales:

Estados Unidos: Guidelines for gamete and embryo donation: a Practice Committee report (American Society for Reproductive Medicine 2008) propone que los candidatos a donantes tienen que ser mayor de 18 años, preferiblemente entre 21 y 34 años, tienen que pasar por un estudio psicológico y recibir consejo sobre las implicaciones del acto, una evaluación médica completa, que incluye, historia médica y reproductiva,

descartando cualquier enfermedad hereditaria, examen físico general, serología completa, grupo sanguíneo, Rh. y test de tóxicos. Debe realizarse un apropiado estudio genético basado en su historio familiar y en concordancia con su origen étnico, Deben descartarse las enfermedades mendelianas importantes, como son las autosómicas dominantes o las ligadas al cromosoma X con una edad de aparición posterior a la edad de donación (Enfermedad de Huntingtong) o las autosómicas recesivas en caso de ser homocigoto, si la donante posee alguna enfermedad en heterocigosis no debería ser susceptible de rechazo, sino que se puede excluir como portador a la pareja de la pareja receptora.

Las donantes no deben poseer o haber poseído ninguna malformación importante de causa compleja (poligénica o multifactorial) como la espina bífida o defectos cardiacos.

Las donantes de ovocitos no deben tener ninguna enfermedad familiar con un componente genético, particularmente en los familiares de primer grado.

No deben poseer ninguna anomalía cromosómica conocida que pueda resultar en gametos cromosómicamente desequilibrados. Como la probabilidad de que una joven sana posea una anomalía cromosómica es baja el cariotipo es opcional.

Todos los donantes de gametos deben ser sometidos a un cribado genético de Fibrosis Quística, examinando, al menos, el panel de 23 mutaciones recomendado por The American College of Medical Genetics.

Las donantes de gametos deben ser evaluadas como portadoras del síndrome de X-frágil a discreción de cada centro.

También señala que serán motivo de estudio algunas enfermedades dependiendo del grupo étnico al que pertenezca el donante, por ejemplo:

- Enfermedad de Tay-Sachs, Enfermedad de Canavan en donantes con ascendentes Judíos Centroeuropeos y Europeos del Este. En estas poblaciones son portadores para Tay-Sachs 1 de cada 27 personas (Scott et al. 2010) y portadores para Canavan 1:40 personas (Kronn et al. 1995; Matalon, Michals, and Kaul 1995)
- Enfermedad de Tay-Sachs a personas con ancestros Franco-Canadienses, tienen una prevalencia de 1:13
- Anemia Falciforme en donantes con orígenes Africanos.
- Talasemias en donantes con orígenes mediterráneos y del sudeste asiático y chinos.

Reino Unido: el documento UK guidelines for the medical and laboratory screening of sperm, egg and embryo donors (Association of Biomedical Andrologist, Association of Clinical Embryologists, British Andrology Society, British Fertility Society and Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2008) establece que la edad de los donantes estará, en hombres entre 18 y 40 años, y en mujeres, entre los 18 y 35 años. Todos los candidatos a donantes deben ser evaluados por un médico que realizará su historia médica, sexual y familiar, donde se descarten hábitos de vida peligrosos, como son la drogadicción o la exposición a relaciones sexuales de riesgo. Se debe descartar desordenes y enfermedades familiares con un componente genético, como labio leporino, albinismo o hemofilia. Si el donante resulta ser heterocigoto para algún gen autosómico recesivo puede continuar con la donación siempre que se informe exhaustivamente a la pareja receptora y después de descartar dicha mutación en la pareja de la mujer receptora. Todos los donantes deben pasar por un estudio serológico completo, pruebas de grupo sanguíneo y Rh, realizar un cariotipo y pruebas

genéticas sobre enfermedades recesivas prevalentes en la etnia de origen del donante, como:

- la alfa y beta talasemia en personas de origen mediterráneo, hindús o del medio oriente,
- Anemia falciforme en africanos y afro-caribeños,
- Tay-Sachs en judíos de Europa del Este,
- Mutaciones más comunes de Fibrosis Quística en caucásicos.

Esta guía, se hace eco y hace suya la recomendación de Gazvani et al (2002) de almacenaje de muestras de ADN procedentes de donantes para facilitar en un futuro, de ser necesario, información genética al individuo nacido de las técnicas de reproducción donde se usaron dichos gametos.

Unión Europea: El documento de consenso sobre donantes de gametos para la Unión Europea es, The CorSENDONK consensus document for the European Union (Barratt et al. 1998) incluye el tratamiento que hay que dar a los donantes antes de iniciar el proceso de donación. Deben ser informados sobre el uso que se va a dar a sus gametos y el número máximo de niños que podrían nacer de ellos. Esto debe quedar plasmado en un documento de consentimiento informado. El médico debe realizar una historia familiar y médica del donante para evitar la transmisión de enfermedades genéticas e infecciosas. Se debe realizar una serología completa, un cariotipo y un cribado de enfermedades genéticas recesivas más prevalentes dependiendo de la etnia del donante.

Establece que la receptora debe ser informada del cribado que se le ha realizado al donante de gametos.

España: En nuestro país, la Sociedad Española de Fertilidad recoge sus recomendaciones en el libro de Matorras , Estudio de la pareja estéril, la edad de las donantes tiene que ser de entre 18 y 35 años. Su estado psicofísico deberá cumplir los términos de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes, que tendrá carácter general e incluirá las características fenotípicas del donante, y con previsión de que no padezca enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles, se deberá garantizar que el donante tiene la máxima similitud fenotípica e inmunológica y las máximas posibilidades de compatibilidad con la mujer receptora y su entorno familiar.

Se debe realizar una historia clínica y familiar, donde descartaremos, entre otros, antecedentes de enfermedades cardiovasculares, ceguera, Alzheimer, esquizofrenia, diabetes juvenil, alcoholismo, artritis severa...

Hay que comprobar el grupo sanguíneo y el Rh, así como una serología completa, descartando entre otros el Virus de la Hepatitis y del SIDA.

Respecto a las enfermedades genéticas, recomienda el cariotipo, el estudio de mutaciones en el gen de la Fibrosis Quística, debido a su alta prevalencia y realizarlo obligatoriamente en caso de que uno de los pacientes sea portador, en cualquier caso hay que informar a la pareja de si la donante ha sido testada para fibrosis quística y los posibles riesgos para la descendencia si la padeciesen.

Por último recomienda la realización de un despistaje de Beta Talasemia en población de origen mediterráneo y descartar en población procedente de Europeos del Este de la enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Gaucher y X frágil.

Se deberá informar a la receptora de que el 2-3% de los niños nacen con malformaciones y que muchas enfermedades genéticas no se pueden detectar.

Todas las guías coinciden en que es muy importante conocer el origen étnico del donante de gametos para así poder diseñar de la manera más conveniente un abordaje del estudio de las enfermedades genéticas.

En esta tesis nos hemos centrado en el estudio de mutaciones en el gen de la Fibrosis Quística, mutaciones en el gen de la Beta Talasemia, alteraciones en el número de repeticiones del triplete CGG en el gen *FMR1* que provoca el síndrome X Frágil y las alteraciones cromosómicas detectadas por análisis citogenéticos convencionales, puesto que son las enfermedades más graves y de mayor prevalencia en la población Caucásica, a la que pertenecemos los Españoles.



2.4.1 Historia Clínica y Familiar

Es fundamental la realización de una correcta historia clínica y familiar del candidato a donante de gametos. Con ella podremos detectar muchas de las enfermedades mendelianas y malformaciones importantes, en especial los dominantes, así como muchos de los factores de riesgos de enfermedades de herencia compleja. El sujeto a estudio se denomina probando, y se recoge toda la información familiar en un árbol genealógico, donde se ilustra las relaciones entre los miembros de la familia, y muestra qué miembros de la misma están afectados o no con una enfermedad genética, esquematizado con una simbología establecida internacionalmente. Debe ser un estudio sistemático y dirigido por el genetista o persona entrenada, donde se irá preguntando caso a caso para evitar olvidos. El estudio familiar debe contener al menos tres generaciones e incluir información sobre los parientes del paciente en las diversas ramas familiares. La información debe incluir detalles como nombre, fecha de nacimiento y muerte, alteraciones médicas, muertes infantiles prematuras, mortinatos y abortos espontáneos. La consanguinidad de los padres y los antecedentes geográficos o étnicos también deben documentarse.

El estudio de la historia familiar de tres generaciones es el primer y más importante filtro que debe pasar el futuro donante, además de estar altamente recomendada por todas las sociedades profesionales, como hemos visto anteriormente. En la literatura encontramos que hasta el 66% de candidatos a donantes de gametos tiene algún familiar que presenta un riesgo genético para su posible descendencia (Fordham 2003)

También es importante realizar una valoración psicológica a la donante y descartar aquellas que presenten alguna alteración psicológica, así como a alcohólicas, fumadoras, puesto que se ha demostrado que tienen un fuerte componente genético

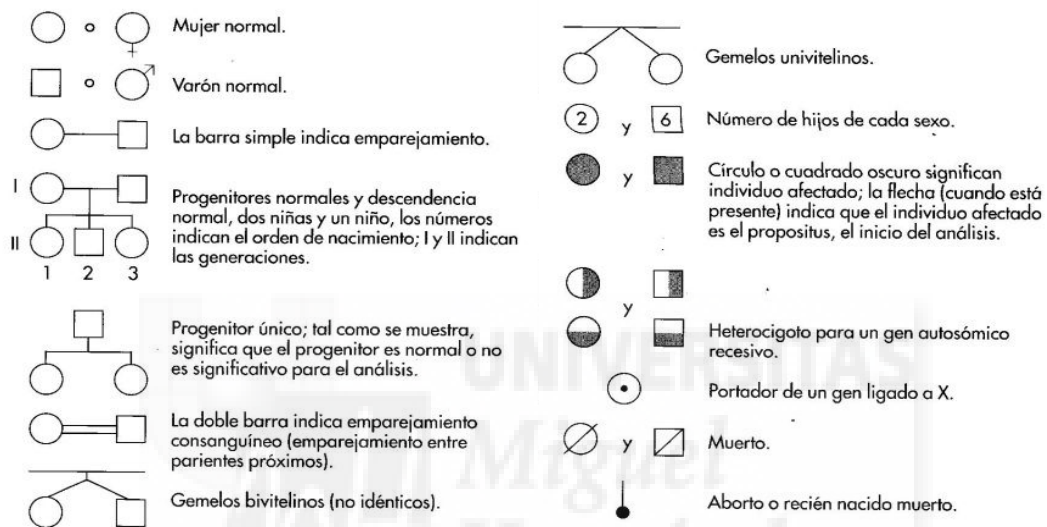


Figura 7: Simbología básica del árbol genealógico

2.4.2 Anomalías Cromosómicas

Las anomalías cromosómicas constituyen una categoría principal de la enfermedad genética, que genera una gran proporción de todas las pérdidas reproductivas, malformaciones congénitas y retraso mental. Las anomalías específicas de los cromosomas generan más de 60 síndromes identificables que en conjunto son más frecuentes que todos los trastornos mendelianos monogénicos juntos (Nussbaum, McInnes, and Willard 2008). Se hallan en aproximadamente el 0,7% de los recién nacidos vivos, en cerca del 2% de todos los embarazos en mujeres mayores de 35 años y en el 50% de los abortos espontáneos del primer trimestre (Nussbaum, McInnes, and Willard 2008)

Durante la meiosis pueden ocurrir fallos en la división celular que puede provocar una alteración en la formación de los gametos que dará lugar a una anomalía cromosómica en el individuo. Si la anomalía cromosómica ocurre durante la concepción y afecta a todas las líneas celulares es una anomalía constitucional, si la anomalía solo se presenta en alguna línea celular se denomina mosaicismo. Las anomalías cromosómicas se dividen en dos grupos, las alteraciones numéricas o aneuploidías y las anomalías estructurales.

Las aneuploidías son el tipo más frecuente y clínicamente significativo de trastornos cromosómicos, ocurre en al menos 3% de todos los embarazos clínicamente reconocidos. Consisten en la pérdida o ganancia de cromosomas. La especie humana tiene 46 cromosomas, 44 autosómicos y 2 cromosomas sexuales; si hay ganancia de un cromosoma se llama trisomía, por ejemplo 47, XXY o Síndrome de Klinefelter. Sin embargo, si hay pérdida de un cromosoma es una monosomía, por ejemplo 45, X o Síndrome de Turner. Existe un tercer tipo de anomalías cromosómicas, que son las

poliploidías donde el individuo tiene una dotación cromosómica completa adicional, por ejemplo triploide que tendría 69 cromosomas y se nombraría como $3n$; estos casos no son compatibles con la vida.

Las anomalías estructurales consisten en una reordenación de la estructura del cromosoma debido a una rotura cromosómica seguida de una reconstitución en una combinación anormal. Los reordenamientos pueden ocurrir de muchas maneras, todas las cuales son más raras que las aneuploidías.

Los reordenamientos estructurales se definen como equilibrados si los conjuntos de cromosomas tienen la información genética normal, o bien desequilibrados, si existe información adicional o pérdida. El tipo más común de reordenamiento es la translocación equilibrada, que aparece en 1 de cada 500 recién nacidos.

Los reordenamientos desequilibrados suele ocasionar un fenotipo anormal y son debidos a:

Deleciones, que es una pérdida de un segmento cromosómico, lo que provoca una monosomía parcial.

Duplicaciones, que es la ganancia de un segmento cromosómico, son menos nocivas que las deleciones, pero las duplicaciones generan desequilibrio cromosómico, que puede llevar a rotura cromosómica, que pueda alterar los genes, produciendo alguna anomalía fenotípica.

Nos centraremos en las reordenaciones equilibradas ya que el resto de anomalías, como hemos dicho, dan lugar a fenotipos claros, casi siempre con retraso mental severo, por lo que no nos encontraremos con ningún donante de gametos que posea alguna de estas anomalías. Por el contrario las reordenaciones equilibradas pueden

encontrarse en individuos adultos sanos e incluso fértiles, ya que no hay alteración de la información genética. El riesgo de estos reordenamientos equilibrados, es que darán lugar a gametos alterados, por lo que tienen un riesgo incrementado de tener descendencia anormal con cariotipos desequilibrados.

Los reordenamientos más comunes son:

Inversión, se produce cuando en un solo cromosoma ocurren dos roturas y se reconstituye con los segmentos entre las roturas invertidos, pueden ser paracéntricas, si ambas roturas ocurren en el mismo brazo o pericéntricas, si la rotura ocurre en cada brazo.

Translocación, consiste en el intercambio de segmentos cromosómicos entre cromosomas no homólogos. Existen dos tipos principales, las recíprocas y las robertsonianas.

Recíprocas, es un reordenamiento originado por la rotura de cromosomas no homólogos con intercambio recíproco de los fragmentos rotos.

Robertsonianas, son dos cromosomas acrocéntricos que se fusionan cerca de la región centromérica con pérdida de los brazos cortos. La pérdida de los brazos cortos no es deletérea. La principal importancia clínica de este tipo de translocación es que los portadores de una translocación robertsoniana que incluya determinados cromosomas, corren el riesgo de tener un hijo con anomalías (por ejemplo, una translocación robertsoniana que incluya al cromosoma 21 puede originar un hijo con síndrome de Down)

Inserciones, es una translocación no recíproca que ocurre cuando un segmento se retira de un cromosoma y se inserta en otro diferente, ya sea en su orientación original

o invertido. Debido a que se requieren tres roturas cromosómicas es relativamente infrecuente, si bien recientemente se ha descrito un tipo de reorganización cromosómica, la cromotripsis, con múltiples roturas. No sabemos la repercusión clínica real de esta manifestación (Pellestor 2014)

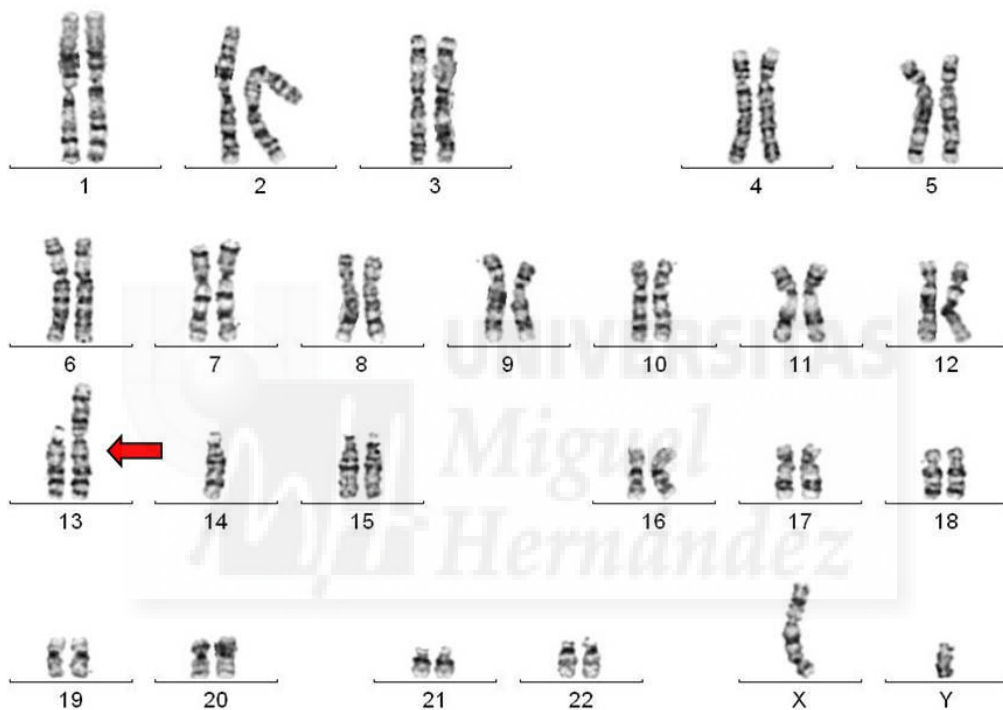


Figura 8: Translocación Robertsoniana 45,XX,der(13;14)(q10;q10)

2.4.3 Estudio de Mutaciones en el gen *CFTR*

Mutaciones en el gen *CFTR* son los responsables de la aparición de la enfermedad Fibrosis Quística (FQ) así como la ausencia bilateral de los conductos deferentes (ABCD). La FQ es una enfermedad grave que afecta a los epitelios del tracto respiratorio, del páncreas exocrino, intestino, tracto genital masculino, sistema hepatobiliar y glándulas sudoríparas. Da como resultado una enfermedad compleja multiorgánica, son las enfermedades pulmonares las que provocan mayor morbilidad y mortalidad entre los enfermos de FQ.

La FQ es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico recesivo, por lo que los descendientes de una pareja portadora de FQ tendrán un 25% de posibilidades de tener la enfermedad, un 50% de ser un portador asintomático y un 25% de ser una persona sana.

El gen *CFTR* se localiza en el cromosoma 7 en la posición 7q31.2 y contiene 27 exones codificantes y unas 230 kb. Los alelos normales producen un ARN mensajero de 6.5 kb que se traduce en una proteína de 1480 aminoácidos, que forma un canal de cloro en la membrana apical de las células de algunos epitelios.

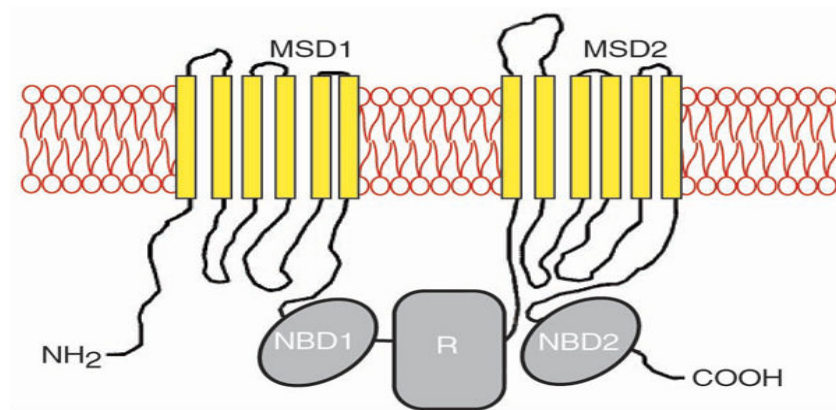


Figura 9: Esquema proteína CFTR

Se conocen más de 1400 mutaciones (Cystic Fibrosis Mutation DataBase) en el gen *CFTR* que pueden causar CF y ABCD, la mayoría de ellas son mutaciones puntuales de un solo nucleótido. Dependiendo del efecto que estas mutaciones tengan en la función de la proteína se pueden dividir en cinco grupos:

- I. Mutaciones que impiden la síntesis de la proteína
- II. Mutaciones que impiden la maduración de la proteína.
- III. Mutaciones que originan proteínas maduras y que se inserta en la membrana apical pero que regula de una forma anormal los canales de cloro
- IV. Mutaciones que originan proteínas con propiedades de conducción anormales, ya que afectan al poro del canal de cloro
- V. Mutaciones que origina proteínas con cierta funcionalidad

La ACMG ha elaborado un panel con las 23 mutaciones más comunes que se deben estudiar en las pruebas de cribado de portadores en la población general:

Intronic mutations	Exonic mutations		
	Missense	Nonsense	In-Frame Deletion
621 + 1G>T	G85E	G542X	Δ1507
711 + 1G>T	R117H	R553X	ΔF508
1717 - 1G>A	R334W	R1162X	
1898+ 1G>A	R347P	W1282X	
2184delA	A455E		
2789+5G>A	G551D		
3120+ 1G>A	R560T		
3659delC	N1303K		
3849+10kbC>T			

Figura 10: Panel de mutaciones en el gen *CFTR* recomendado por el ACMG

Es recomendable añadirle al estudio de estas mutaciones el estudio del intron 8. Este intron posee unas repeticiones del nucleótido timina llamado cola de poliT, estas repeticiones pueden ser de 9, 7 ó 5 repeticiones. Cuando hay 5 repeticiones de Timina, se considera una premutación de penetrancia variable pues, en presencia de otra mutación en el propio gen *CFTR*, puede causar ABCD y formas no clásicas de FQ.



2.4.4 Estudio de expansión del triplete CGG en el gen *FMR1*

Los desórdenes genéticos relacionados con el gen *FMR1* incluyen el Síndrome del X frágil, el Síndrome de ataxia relacionada con el X frágil y Fallo ovárico prematuro.

El síndrome de X frágil es la causa más común de retraso mental y autismo en recién nacidos (Bardoni and Mandel 2002), los afectados con este síndrome muestran síntomas que van de graves a leves, siendo los más graves en varones. Cursa con retraso mental de grado variable, retraso del desarrollo, dificultad en el aprendizaje, conductas autistas, problemas de habla y fenotipo característico con orejas grandes, rostro estrecho y alargado, pies planos, paladar arqueado y articulaciones muy flexibles.

El síndrome de ataxia relacionada con el X frágil aparece en individuos con la premutación y a una edad avanzada, aumentándose el riesgo de padecerla al aumentar la edad, siempre en una edad más temprana en hombres que en mujeres. Se caracteriza por la aparición de ataxia cerebelosa progresiva y temblor (Sébastien Jacquemont et al. 2004; Sebastien Jacquemont et al. 2006). Otras alteraciones que pueden aparecer son, pérdidas de memoria, pérdida cognitiva, parkinsonismo, demencia, neuropatía periférica, debilidad muscular y disminución de la autonomía (Loesch et al. 2005; Bacalman et al. 2006; Grigsby et al. 2006; Louis et al. 2006; McConkie-Rosell et al. 2007; Kogan et al. 2008; Hunter et al. 2014). El Fallo ovárico prematuro es el cese de actividad ovárica antes de los 40 años, el 20% de las mujeres con una premutación en el gen *FMR1* puede sufrir este fallo ovárico frente al 1% de la población general (Sherman et al, 2005).

Las mutaciones que producen estas alteraciones son complejas producidas por la expansión de un triplete de nucleótidos CGG así como una metilación anormal del

gen, esta mutación está presente en el 99% de los casos de X Frágil, el 1% restante son mutaciones puntuales y deleciones.

El síndrome del X frágil sigue un patrón de herencia recesivo ligado al X, por lo que las mujeres que hereden un alelo mutante no manifestarán los síntomas, mientras que los hombres lo harán en el 100% de los casos.

El gen *FMR1* está situado en el cromosoma X, en la posición Xq27.3, posee unas 38 kb y 17 exones los cuales dan un ARN mensajero de 4kb, la expansión del trinucleótido CGG se produce en la región no codificante del extremo 5' del gen a unos 69 bases por encima del inicio de traducción de la proteína. Nos podemos encontrar con varios tipos de alelos según el número de repeticiones del trinucleótido que existan:

- 1) Alelos normales: entre 5 y 44 repeticiones, estos alelos producen una proteína normal y se transmiten sin ninguna variación en el número de tripletes repetidos puesto que no generan ninguna inestabilidad meiótica o mitótica. En estos alelos suelen aparecer un triplete AGG cada nueve tripletes CGG, se cree que este triplete mantiene la estabilidad de la hebra de ADN durante la replicación.
- 2) Alelos zona gris o intermedia: entre 45 y 54 repeticiones, se ha demostrado que madres con 54 repeticiones o menos dan lugar a descendencia no afectada, sin embargo este número de repeticiones del triplete aumenta la inestabilidad pudiendo aumentar el número de repeticiones en 1 ó 2 si hay entre 45 y 49 tripletes, esta inestabilidad aumenta cuando encontramos 50 o más tripletes (Sherman, Pletcher, and Driscoll 2005). En estos alelos intermedios, con más de 50 repeticiones hay que prestar atención al número de repeticiones seguidas del triplete CGG sin interrupción por un triplete AGG, lo cual incrementa la

inestabilidad del alelo, con 35 tripletes CGG ininterrumpidos aumentan las posibilidades de que aumenten las repeticiones hasta dar un alelo inestable (Eichler et al. 1994).

- 3) Alelos Premutados: entre 55 y 200 repeticiones, estos alelos no producirán retraso mental, pero aumentan el riesgo de padecer Síndrome de Ataxia de X frágil y de Fallo ovárico prematuro. Las mujeres con estos alelos tienen riesgo de tener descendencia con X frágil. Se ha reportado que mujeres con 56 repeticiones han tenido descendencia afectada con el síndrome de X frágil (Fernández-Carvajal et al, 2009)
- 4) Alelos mutados: más de 200, se pueden encontrar hasta miles de repeticiones, son los alelos responsables de la aparición del síndrome de X frágil. En estos alelos también aparece una hipermetilación del promotor del gen *FMR1*.

2.4.5 Estudio de Mutaciones en el gen *HBB*

Las alteraciones en el gen *HBB* producen globinopatías, las más comunes son la Beta Talasemia y la Anemia Falciforme.

La Beta Talasemia se caracteriza por una disminución de la síntesis de la subunidad Beta de la hemoglobina, lo que da como resultado una anemia hipocrómica microcítica. Las manifestaciones clínicas de la Beta Talasemia varían desde situaciones asintomáticas a graves anemias que pueden provocar la muerte del enfermo, encontramos 2 manifestaciones clínicas, la Beta Talasemia mayor y la Beta Talasemia intermedia.

La Beta Talasemia mayor debuta en niños desde 6 meses a 2 años, los niños presentan un retraso en el desarrollo y una piel muy pálida. Presentan problemas de alimentación, diarreas, irritabilidad, brotes de fiebre, anomalías óseas y una esplenomegalia que hincha su abdomen. Al crecer estos niños experimentan problemas por exceso de hierro, lo que puede dificultar el desarrollo sexual. Ya en adultos deriva en problemas de corazón, de hígado y de las glándulas endocrinas (tiroides, páncreas, paratiroides y glándulas adrenales) provocando, cirrosis, diabetes y cardiopatía. El paciente necesita de transfusiones periódicas.

La Talasemia intermedia se presenta con anemia, ictericia, palidez y hepatoesplenomegalia, anomalías esqueléticas, úlceras en las piernas y complicaciones trombogénicas por acumulación de hierro. Normalmente no necesitan de transfusiones.

La Beta Talasemia menor, o rasgo talasémico es la manifestación más común en el área mediterránea, corresponde con un genotipo heterocigoto por lo que pueden ser, o

un portador sin manifestaciones clínicas, o presentar una pseudopolicglobulia micrótica sin anemia o con una anemia leve.

La Beta Talasemia es una enfermedad que se hereda con un patrón autosómico recesivo, por lo que la descendencia de una pareja portadora tiene un 25% de posibilidades de tener un hijo con la enfermedad, un 50% de que sea un portador asintomático y un 25% de que sea sano.

En algunos casos los individuos heterocigotos presentan una anemia leve, aunque en la mayoría de casos son portadores asintomáticos.

La anemia falciforme se caracteriza por episodios intermitentes de eventos vaso oclusivo y anemia hemolítica. Los eventos vaso oclusivos producen isquemias, lo que conlleva un fuerte dolor crónico y daño en cualquier órgano del paciente. Las manifestaciones clínicas comienzan en los niños con datilitis (dolor en las manos y pies) junto con una esplenomegalia y anemia. La anemia severa puede producir un retraso en el desarrollo y en la maduración sexual del niño. La anemia falciforme sigue un patrón de herencia autosómico recesivo y está causada por la aparición de la mutación c.20A>T, también conocida como HbS. La enfermedad aparece si el individuo hereda la HbS de un progenitor y otra mutación cualquiera en el gen *HBB* del otro progenitor.

El gen *HBB*, se localiza en el cromosoma 11, en la posición 11p15.5, tiene unas 1.6 kb y posee 3 exones. Se han descubierto más de 200 mutaciones que son causantes de B-Talasemia (Huisman and Carver 1998), aunque cada población tiene su propio espectro de mutaciones. La mayoría de estas mutaciones son cambios de un único nucleótido, pequeñas deleciones o inserciones que interfieren en la pauta de lectura.

2.5 Legislación

En España la donación de gametos está regulada por la Ley 14/2006, de Mayo, sobre Técnicas de Reproducción Asistida y que se complementa por el Real Decreto 412/1996, de 1 de marzo, que establece los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios de técnicas de reproducción humana asistida. Además en el 2006, la Unión Europea publicó una normativa común plasmada en la directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo, relativa al 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, esta directiva Europea ha sido trasladada a nuestro ordenamiento jurídico con el RD 1301/2006 de 10 de noviembre, *por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.*

Analicemos los textos señalados en sus artículos específicos para la donación de gametos:

Respecto a la ley 14/2006, en el capítulo II, artículo 5, establece que:

Es en el Real Decreto 412/1996 donde se establece el protocolo que han de seguir los centros para el estudio de los donantes de gametos, donde se determina que los estudios a realizar son fijados por cada comunidad autónoma aunque establece unos estudios mínimos, como son, grupo sanguíneo, rH, sífilis, hepatitis, SIDA, toxoplasma, rubeola, citomegalovirus, herpesvirus, gonorrea y chlamidia. Las pruebas serológicas deben realizarse en cada donación. Respecto a los análisis genéticos no aclara mucho, solo dice que no pueden ser donantes aquellas personas que tengan

antecedentes familiares de malformaciones ligadas a cromosomopatías, genopatías o metabolopatías. No da ninguna orientación ni dicta ninguna prueba genética que se deban realizar a los donantes de gametos.

En los Anexos, establece que se debe realizar una historia personal y familiar al donante donde se debe descartar el Síndrome de Down y otras cromosomopatías, espina bífida, hemofilia, hemoglobinopatías (Talasemia, Drepanocitosis), metabolopatías congénitas, , neurofibromatosis, riñón poliquístico, ceguera congénita o progresiva desde el nacimiento, labio leporino, distrofia muscular, retraso mental, diabetes, infertilidad, entre otras.

Como acabamos de ver el RD y la normativa Europea mantiene la ambigüedad sobre las pruebas genéticas a realizar en el donante de gametos, dejando a criterio del facultativo responsable, y en función del estado del conocimiento actual y de la etnia del donante, el estudio de las enfermedades genéticas.

2.6 Biobanco

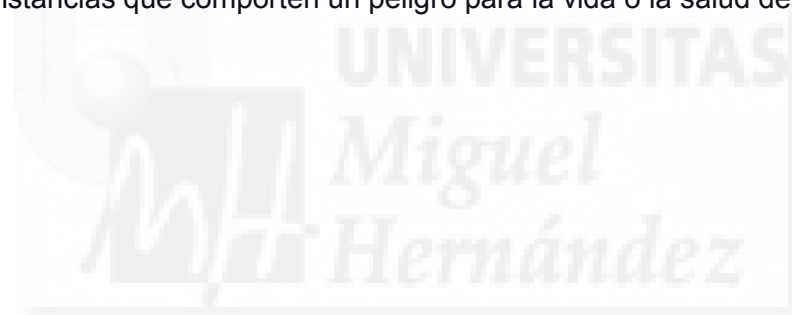
La ley de investigaciones biomédicas 14/2007 de 3 de julio define Biobanco como una entidad pública o privada sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino.

Los biobancos están formados por el personal técnico y científico cualificados para desarrollar todas las tareas propias de la instalación, así como, por un comité científico y un comité ético que tomarán las decisiones respecto a la cesión de las muestras almacenadas. Los biobancos se organizan en colecciones de donantes, que son un conjunto de muestras ordenadas que cumplen unos criterios dictados por el biobanco, un conjunto de biobancos con sus colecciones forman un nodo, cada uno con un ámbito concreto de la investigación, encontramos nodos de cáncer de hígado, de enfermedades raras, de población control, de enfermedades neurológicas y por supuesto de infertilidad.

La utilidad de esta herramienta en investigación es enorme, ya que en estas instalaciones se pueden encontrar muestras de una gran cantidad de individuos afectados por enfermedades a la que los investigadores pueden acceder. En este campo las unidades de reproducción pueden participar activamente pidiendo a sus pacientes, tras ofrecer la información necesaria, muestras para su inclusión en el biobanco y en un futuro poder avanzar en la investigación de las causas y posibles soluciones de la infertilidad.

Otra función del biobanco, más enfocada a procesos de donación de gametos, y que se aleja de la función puramente científica, es la de custodia de material biológico procedentes de los donantes de gametos para usarlo, si es necesario, en futuros

procesos diagnósticos del individuo nacido de un tratamiento de donación de gametos, sin necesidad de tener que acudir al donante. Esta función daría una garantía a las parejas y a los centros de reproducción asistida, de que si en un futuro se detectara algún problema con el individuo nacido del proceso de donación de gametos se podría acceder a muestra de ADN del donante usado en el ciclo solamente recurriendo al Biobanco donde se han almacenado dichas muestras y no tener que recurrir al donante, siendo esto último muchas veces tarea bastante difícil y que además, nos serviría para acceder al ADN del paciente manteniendo su anonimato y así cumplir el punto 5 del artículo 5 del capítulo II de la ley 35/1988, por el que se garantiza el anonimato y la confidencialidad de los datos de los donantes de gametos a excepción de las circunstancias que comporten un peligro para la vida o la salud del hijo.



III.OBJETIVOS



El **objetivo general** del presente trabajo es doble:

- a) Determinar los estudios genéticos que, con los conocimientos y técnicas de los que disponemos hoy día, se deberían realizar a las donantes de ovocitos para asegurar la mayor “calidad genética” de los mismos, y conocer la prevalencia de las alteraciones genéticas estudiadas en nuestra población. Para ello, hemos revisado los datos obtenidos de los estudios genéticos en los donantes de ovocitos en nuestra unidad durante los años 2008 hasta 2013.
- b) Realizar las acciones necesarias para la creación del BioBanco Vistahermosa, al amparo de la legislación actual

Objetivos específicos:

1. Establecer las prevalencias de las anomalías cromosómicas en una población donantes de ovocitos.
2. Establecer la prevalencia de mutaciones en el gen de la Fibrosis Quística en una población de donantes de ovocitos.
3. Definir cuáles son las mutaciones en el gen de la Fibrosis Quística más comunes en la población de donantes de ovocitos.
4. Establecer la prevalencia de portadores de alelos alterados en el gen *FMR1*, relacionado con el síndrome de X Frágil.
5. Establecer la prevalencia de portadores de mutaciones en el gen *HBB*, relacionado con globinopatías.
6. Crear el BioBanco Vistahermosa, con una colección de muestras de ADN de donantes de gametos.
7. Discutir el uso de Biobanco como herramienta en la donación de gametos.

8. Discutir la necesidad de realizar las pruebas genéticas a las donantes de ovocitos.
9. Analizar el coste de los estudios genéticos de una donante de ovocitos.



IV.MATERIALES Y MÉTODOS



4.1 Donantes estudiados en la unidad de genética.

Para la realización de esta tesis se han analizado un total de 2960 candidatas a donantes de ovocitos caucásicas de entre 18 y 35 años procedentes de diversos centros de reproducción asistida de distintas partes España, divididos en tres zonas geográficas, el Norte (Asturias), el centro (Madrid) y el Levante (Valencia, Alicante, Murcia, Almería y Granada). No a todos los donantes se les ha realizado los mismos estudios genéticos, solo los solicitados por las respectivas unidades de reproducción. Se han realizado 2960 cariotipos, 1857 cribado para el gen *CFTR*, 851 estudios para la repetición del trinucleótido CGG en el gen *FMR1* y 547 estudios de gen *HBB*.

Criterios de Inclusión

Para la inclusión en el estudio, las donantes de gametos debían tener entre 18 y 35 años. A todas se les ha hecho, en su correspondiente centro de reproducción asistida, una historia clínica y familiar, así como los estudios analíticos que indica la legislación vigente, de modo que los estudios genéticos de laboratorio son los últimos en realizarse. Los responsables del asesoramiento y la realización del Documento de Consentimiento Informado, son los propios centros de reproducción asistida, que garantizan el derecho del donante a conocer todos los riesgos y consecuencias de la donación de gametos. Las muestras se acompañan de datos de la historia como la edad y grupo étnico al que pertenecen las donantes, en nuestro caso de etnia caucásica.

4.2 Estudio de Anomalías Cromosómicas

Para el estudio de anomalías cromosómicas se han utilizado linfocitos procedentes de sangre periférica. Para ello se cultivan estas células a 37°C y tras 72 horas se realiza el sacrificio de las mismas para obtener metafases que podemos estudiar.

Protocolo de Cultivo de sangre periférica:

Siembra

En el frasco se añade 5 ml del medio de cultivo y 0.5 ml de muestra, agitar con vortex e incubar 72 horas a 37°C. Agitar diariamente el frasco hasta el sacrificio de las células. Para la sincronización de las células se usa Synchronet® (Euroclone), se tiene que añadir la solución A (100ml) el día antes del sacrificio (12-16horas).

Al día siguiente añadir la solución B (100ml) 5 horas antes del sacrificio.

Sacrificio

Añadir 0.1 ml de colcemed® (colchicina) e incubar 1 hora en estufa a 37°C. Centrifugar 6 minutos a 1.500 rpm. Aspirar sobrenadante y resuspender pellet. Realizar el choque osmótico añadiendo 5 ml de cloruro potásico 0,56% precalentado a 37°C y dejar 15 minutos a temperatura ambiente. Añadir 1ml de Carnoy y resuspender, centrifugar 6 minutos a 1.500 rpm, decantar sobrenadante, resuspender pellet y añadir 5 ml de Carnoy. Dejar a temperatura ambiente 10 minutos, centrifugar 6 minutos a 1.500 rpm. Decantar sobrenadante, resuspender pellet y añadir 5 ml de carnoy, dejar a temperatura ambiente 10 minutos. Centrifugar 6 minutos a 1.500 rpm. Decantar el sobrenadante, resuspender el pellet y añadir 5 ml de Carnoy. Dejar 20 minutos en nevera (4°C-8°C). Pasados los 20 minutos realizar la extensión de las muestras.

Tinción de Giemsa

Una vez extendidas las sangres se tiñen los portas con una solución de Giemsa.

Materiales:

Agua destilada y Giemsa (Sigma®, Accustain, Giemsa modified)

Modo de preparación de la solución:

Agua destilada: 50 ml, Giemsa: 2,5 ml, mezclar bien

Modus operandi:

Introducir los portas en una jarra coplin con la solución de Giemsa durante 8 minutos, pasado este tiempo se realiza un lavado con agua corriente fría y dejar secar en vertical

Estudio de la Extensión.

Sin cubrir la extensión se analizan 20 metafases procedentes de cultivos de la muestra de sangre periférica mediante la técnica citogenética de bandas G (GTL), con una resolución de 500-550 bandas y nomenclatura ISCN 2013 (An International system for human Cytoogenetic 2013)

Se han identificado las alteraciones citogenéticas como numéricas y estructurales, además de los polimorfismos. Un polimorfismo o heteromorfismo cromosómico es una región cromosómica identificable al microscopio, variable en tamaño, morfología o propiedades tintoriales (Wyandt, Tonk, and Vijay 2004). Para el presente trabajo se han considerado los siguientes polimorfismos: variaciones de longitud en los bloques de heterocromatina de los cromosomas 1, 9 y 16 (denominado qh+), incremento de tamaño de los satélites de los cromosomas de los grupos D y G (denominado ps+), además de la inversión pericéntrica del cromosoma 9 (p11q13).

4.3 Extracción de ADN.

La extracción de ADN se lleva a cabo mediante el kit comercial DNA mini Blood, de QIAGEN, según las recomendaciones del fabricante:

El kit consta de proteasa, tampón de lisis (AL), tampón de lavado 1 (AW1), tampón de lavado 2 (AW2) y tampón de elución (AE). La muestra lisada se filtrará en una columna para purificar el ADN.

Antes de comenzar debemos calentar el termobloque a 56°C, atemperar los reactivos a 25°C, si el buffer AL tiene precipitados incubarlo a 56°C y descongelar la proteasa. Pipetear 20 µl de Proteasa en un eppendorf de 1.5 ml, añadir 200 µl de muestra, añadir 200 µl de buffer AL, mezclar bien durante al menos 15 segundos hasta homogenizar bien, incubar 10 min. a 56°C. Posteriormente añadir 200 µl de etanol 100% y damos vortex durante 15 segundos y damos un pulso de centrifuga, pasar la mezcla a una columna y centrifugar 1 min. a 8.000 rpm, colocamos la columna en un tubo colector nuevo y deseamos el anterior, añadimos 500 µl de AW1 centrifugamos 1min. 8.000 rpm. Colocamos la columna en un tubo colector nuevo, desechar el otro tubo colector, añadir 500 µl de AW2 centrifugar 5 min. a 13.000 rpm, Colocar la columna en un eppendorf de 1.5 ml y desechar el tubo colector, eluir la muestra añadiendo 200 µl de buffer AE o agua destilada, incubar 5 min. a temperatura ambiente y centrifugar 1 minuto a 8.000 rpm.

4.4 Rastreo de mutaciones en el Gen CFTR

La prueba genética de rastreo de mutaciones se lleva a cabo con dos kits comerciales de la casa Innogenetics, INNO-LiPA CFTR 19 y INNO-LiPA CFTR 17 +Tn, basado en una hibridación reversa sobre tira de nitrocelulosa. Detecta 36 mutaciones causantes de Fibrosis Quística y sus respectivas secuencias silvestres. Estas mutaciones están reflejadas en el panel de 23 alelos a estudiar según el American College of Medical Genetics para el diagnóstico rutinario así como el estudio de portadores. Con el estudio de estas 36 mutaciones detectamos el 80% de las mutaciones más frecuentes en población caucásica. Las mutaciones son las que se describen a continuación:

F508del, N1303K, G542X, W1282X, G551D, 1717-1G>A, R553X, CFTRdel2,2(21kb), I507del, 711+1G>T, 3272-26A>G, 3905insT, R560T, 1898+1G>A, S1251N, I148T, 3199del6, 3120+1G>A, Q552X, 621+1G>T, 3849+10kbC>T, 2183AA>G, 394delITT, 2789+5G>A, R1162X, 3659delC, R117H, R334W, R347P, G85E, 1078delT, A455E, 2143delT, E60X, 2184delA, 711+5G-A. También se ha amplificado la secuencia poliT del intrón 8.

La prueba se realiza con una muestra de ADN obtenida de 10 c.c. de sangre periférica anticoagulada con EDTA, la extracción de ADN se realiza mediante kit comercial de la casa de Qiagen, DNA mini Blood (protocolo anterior). Una vez obtenido el ADN se realiza el protocolo de la casa comercial:

Consta de 2 partes, una primera consiste en dos amplificaciones por PCR multiplex y una segunda que consiste en la hibridación de los productos de amplificación obtenidos en las reacciones del punto anterior. Esta tecnología de hibridación reversa consiste en inmovilizar las sondas de los alelos mutantes y silvestres sobre una tira de

nitrocelulosa, se le agrega una molécula de biotina durante la amplificación a los productos de la PCR, para después hibridarlos con las tiras que contienen las sondas, una vez hibridadas se realiza un lavado astringente para eliminar las uniones inespecíficas y posteriormente se le añade estreptavidina conjugada con fosfatasa alcalina que se unirá a cualquier híbrido biotinilado que se haya formado. La incubación con el sustrato que contiene un cromógeno dará lugar a un color morado allí donde estén presente los híbridos biotinilados.

Amplificación del Gen *CFTR*

Atemperar los reactivos, aproximadamente 30 minutos antes de comenzar, preparar los dos mix necesarios para la PCR, en una cantidad igual al número de muestras más uno siguiendo la siguiente tabla.

Reactivos	Mix 1 (µl/muestra)	Mix 2 (µl/muestra)
Agua destilada Autoclavada	24.15	24.15
Amplification Buffer (AB)	10	10
Solución de <i>Primers</i> (P1 o P2)	10	10
Taq Polimerasa	0.85	0.85

Tabla 1: Reactivos Amplificación Innolipa

Dar vortex a los Mix y alicuotar 45 µl en cada tubo de PCR, después añadimos 5 µl de ADN purificado, mezclar bien y dar un pulso de centrifuga (3 segundos). Poner las muestras en el Termociclador con el siguiente programa: 15 minutos de Desnaturalización inicial a 95°C, luego treinta ciclos de tres etapas cada uno, 1 minuto

de desnaturalización a 95°C, 1 minuto a 57°C para el anillamiento de los *primers* y 1 minuto a 68°C para la extensión. Tras los treinta ciclos se dejan una extensión final de 10 minutos a 68°C. Si no se van a usar los productos amplificados inmediatamente, congelar a -20°C

Hibridación

Necesitaremos un baño con agitación que alcance los 47°C, atemperar la solución de hibridación, y la solución de lavado astringente. Sacar Tiras CFTR 17 + tn y Tiras CFTR19 y rotularlas con lápiz añadir a cada calle 10 µl de solución de desnaturalización, añadir a cada calle 10 µl de producto amplificado P1 y P2 y homogeneizar bien, incubar 5 minutos a temperatura ambiente y con la cubeta tapada. Añadir a cada calle 2 ml de HS gota a gota, homogenizar poner en cada calle una tira CFTR 17 y una tira CFTR 19. Incubar 90 minutos a 47°C y con agitación aproximadamente 70 rpm. Atemperar la solución de lavado astringente 6 ml por muestra. Transcurridos los 90 minutos, retirar la solución de hibridación y lavar con 2 ml de solución astringente durante 10 segundos, repetir este paso. Añadir 2 ml a cada calle e incubar a 47°C durante 30 min. en agitación. Preparar la solución de lavado y conjugado (la solución de lavado lleva 6.4 ml de agua destilada y 1.6 ml de Rinse Solution para cada una de las tiras; la solución de conjugado lleva 2 ml de diluyente de conjugado y 20 µl de conjugado). A partir de ahora todos los pasos son a temperatura ambiente con agitación

Hacer 2 lavados con 2 ml de solución de lavado por calle, durante 1 minuto cada uno, retirar la solución de lavado y añadir 2 ml de solución de conjugado, incubar 30 minutos. Preparar Solución de sustrato poniendo 2 ml de tampón de sustrato y 20 µl de sustrato, retirar la solución de conjugado y hacer 2 lavados con 2 ml de solución de lavado durante 1 minuto cada uno, hacer un lavado con el tampón de sustrato SB 2 ml

durante 1 minuto, retirar el tampón de sustrato y añadir 2 ml de solución de sustrato, incubar durante 30 minutos hasta que aparezcan las bandas. Lavar con 2 ml de Agua destilada 2 veces

A lo largo de estos años se ha incorporado tecnología más novedosa en el laboratorio, por lo que el cribado de mutaciones en el gen *CFTR* se empezó a realizar con un kit de la casa Elucigene, llamado CFEU, que permite detectar 50 mutaciones mediante la técnica ARMS (Sistema de detección de mutaciones refractarias a la amplificación) basada en la técnica de amplificación específica. El kit consta de mezcla de *primers* A, que contienen *primers* para amplificar los siguientes alelos mutantes R347H, R347P, 2789+5G>A, 3120+1G>A, 711+1G>T, R334W, I507del, F508del, 3849+10kbC>T, 1677delTA, 1078delT, V520F, L206W, W1282X, R560T, 2347delG, Q890X, R553X, G551D, S549N, M1101K, G542X, 3905insT, Y1092X(C>A), S1251N, 444delA, 1811+1.6kbA>G, 1717-1G>A, R117H, R117C, N1303K, Y122X, 394delTT, G85E, R1066C, 1898+1G>A, W846X, 2184delA, D1152H, CFTRdele2,3, P67L, 2143delT, E60X, 3659delC, 3272-26A>G, 621+1G>T, A455E, R1162X y R1158X. Esta mezcla también contiene iniciadores naturales para la detección del alelo F508del normal, iniciadores para la detección de las variantes de la politimidina, IVS8-5T, IVS8-7T, IVS8-9T e iniciadores para la identificación de 2 marcadores hipervariables de repeticiones en tándem cortos (STR, short tandem repeat).

También incluye una mezcla de *primers* B, que contienen *primers* naturales para amplificar los alelos normales de los mutantes amplificados mediante la mezcla de iniciadores A con la excepción del F508del, el alelo normal, que es amplificado mediante los *primers* incluidos en la mezcla de iniciadores A. Esta mezcla también contiene iniciadores para la identificación de 2 marcadores STR.

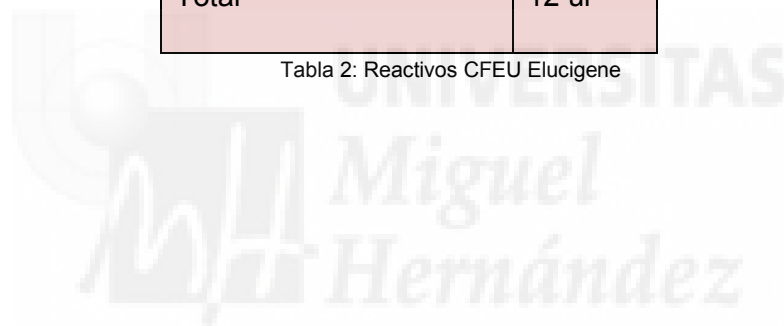
La detección de los productos de amplificación se realiza tras un análisis de fragmentos mediante electroforesis capilar en un analizador genético. Con esta técnica se han analizado 153 donantes del total.

Protocolo:

Preparar una mezcla con el mix de iniciadores A y B y el mix para PCR incluidos en el kit según la siguiente tabla:

Reactivo	Volumen
Mezcla Iniciadores A o B	4,5 ul
Mezcla PCR	7,5 ul
Total	12 ul

Tabla 2: Reactivos CFEU Elucigene



Pipetear 10 ul de la mezcla preparada en el paso anterior y añadir 2,5 ul de la muestra ADN, centrifugar brevemente para recoger todo el volumen en el fondo del tubo.

Colocar el tubo en el termociclador con el siguiente programa:

94°C 20 minutos

94°C 1 minuto; 58°C 2 minutos; 72°C 1 minuto; un total de 30 ciclos

72°C 20 minutos.

Una vez terminada la PCR se procede a la electroforesis capilar en el analizador genético, para ello se combina 6,8 ul de estándar de tamaño (600liz) con 250 ul de formamida HiDi y dispensar 15 ul en cada pocillo de la placa de 96 pocillos que vamos a utilizar. Añadir 3 ul de producto de PCR a la mezcla dispensada y desnaturalizar la muestra a 94°C durante 4 minutos seguido de 4 minutos a 4°C. Cargar la placa en el analizador genético y seleccionar el módulo de análisis de fragmentos adecuado para la carrera según el aparato, polímero y tamaño de capilar utilizado.

Ejemplo para secuenciador ABI 3100 con POP 6 y capilar de 50 cm:

Voltaje de inyección 3 kv

Tiempo de inyección: 15 segundos

Tiempo de Carrera: 3900 segundos

4.5 Estudio molecular de la expansión del triplete CGG en el gen *FMR1*.

Se utiliza el kit comercial FRAXA 1 de la casa Experteam, siguiendo el siguiente protocolo:

Preparar dos master mix, uno al que llamaremos FMR1 master mix y otro P master mix:

Reactivos	Volumen por reacción
6-FAM FRAXA MIX	16 ul
Agua libre de DNasa	2 ul
Volumen Total	18 ul

Tabla 3: Reactivos FRAXA-1

Reactivos	Volumen por reacción
P DNA POLIMERASA	0,5 ul
Agua libre de DNasa	0,5 ul
Volumen total	1 ul

Tabla 4: Reactivos FRAXA-2

Mezclar las master mix y pipetear 18 ul de la mezcla FMR1 a cada tubo que contiene 6 ul de muestra de ADN. Añadir 1 ul de la mezcla P master mix a cada tubo.

Programar un termociclador con el siguiente programa de temperaturas:

96°C 5 minutos

96°C 45 segundos, 60°C 20 segundos, 68°C 1 minuto con un total de 30 ciclos

68°C 5 minutos

Los productos de PCR se pueden analizar inmediatamente mediante electroforesis capilar, para ello preparamos una mezcla de 14,5 ul de formamida HiDi más 0,5 ul de estándar de tamaño (600liz), añadir a esta mezcla 0,5 ul del producto de PCR obtenido anteriormente. Desnaturalizar las muestras durante 3 minutos a 94°C seguido de 10 minutos a 4°C.

Programar el analizador genético con un programa estándar de análisis de fragmentos según el capilar y el polímero utilizado, teniendo en cuenta que el fragmento de mayor tamaño que puede aparecer es de 581 pares de bases.

Ejemplo para secuenciador ABI 3100 con POP 6 y capilar de 50 cm:

Voltaje de inyección 3 kv

Tiempo de inyección: 1 segundo

Tiempo de Carrera: 3900 segundos

4.6 Rastreo mutaciones en el gen *HBB*

Este método se basa, al igual que el estudio utilizado para la el gen *CFTR*, en el método PCR-SSP o Reacción en Cadena de la Polimerasa con Sondas de Secuencias Específicas, el cual consta de dos partes, una primera amplificación multiplex con varias parejas de *primers* que amplifican las zonas donde se localizan las mutaciones más frecuentes, seguido de una hibridación en una tira de nitrocelulosa donde están inmovilizadas las sondas para cada una de las secuencias específicas de las mutaciones estudiadas. Estas mutaciones estudiadas son:

101 [C>T], - 87 [C>G], - 30 [T>A], codón 5 [-CT], codón 6 [G>A] HbC, codón 6 [A>T] HbS, codón 6 [-A], codón 8 [-AA], codón 8/9 [+G], codón 15 [TGG>TGA], codón 27 [G>T] Knossos, IVS 1.1 [G>A], IVS 1.5 [G>C], IVS 1.6 [T>C], IVS 1.110 [G>A], IVS 1.116 [T>G], IVS 1.130 [G>C], codón 39 [C>T], codón 44 [-C], IVS 2.1 [G>A], IVS 2.745 [C>G], IVS 2.848 [C>A].

Estas 22 mutaciones representan aproximadamente el 90% de las mutaciones más comunes en la Beta Talasemia. También analiza mutaciones del gen *HBB* que se manifiestan con otro fenotipo clínico como la HbS y la HbC relacionandas con Anemia Falciforme

Amplificación gen *HBB*

Añadir, por muestra: 15 µl de Amplification Mix, 5 µl de Taq ADN pol. Diluida (0.2 U/µl) y 5 µl ADN. En el termociclador programar el siguiente perfil de temperaturas: 94°C durante 12 min, para un ciclo único de prePCR y después continuar con 94°C durante 15 segundos, 58°C durante 30 segundos y 72°C durante 45 segundos, repetido 35 veces, por último dejar una extensión final a 72°C durante 3 minutos.

Hibridación

Calentar el baño a 45°C, precalentar la solución Hybridization Buffer y Wash solution A. Sacar las tiras y marcarlas con lápiz no tocar las tiras sin guantes y mantener en oscuridad. Pipetear 10 µl en cada calle de DNAT (azul) añadir 10 µl del producto amplificado y homogeneizar bien dejar reposar 5 minutos a temperatura ambiente tapando la cubeta. Añadir 1 ml de Hybridization Buffer y homogeneizar. Introducir una tira en cada calle, Incubar 30 minutos con agitación (aprox. 50 rpm) a 45 °C.

Aspirar los líquidos y añadir 1 ml de Wash solution A agitar 10 segundos y aspirar el líquido añadir 1 ml de Wash solution A e incubar 15 minutos. Aspirar el líquido y añadir 1 ml de Wash solution A incubar 15 minutos y aspirar el líquido.

Con agitación y a temperatura ambiente añadir 1 ml de Conjugate solution e incubar 15 minutos.

Aspirar el líquido y añadir 1 ml de Wash solution B, agitar 10 segundos y aspirar el líquido añadir 1 ml de Wash solution B e incubar 5 minutos aspirar el líquido y añadir 1 ml de wash solution B. Incubar 5 minutos y aspirar el líquido añadir 1 ml del reactivo Color Developer e incubar 15 minutos en oscuridad. Lavar varias veces con agua destilada.

A lo largo de estos años se ha incorporado tecnología más novedosa en el laboratorio, por lo que el cribado de mutaciones en el gen *HBB* se realiza mediante secuenciación completa del mismo, de modo que en parte de los datos ésta es la técnica utilizada.

Se diseñaron dos parejas de *primers*, una que cubre la región promotora 5', el exón 1, el intrón 1, el exón 2 y parte del intrón 2 y una segunda pareja que cubre parte del intrón 2 y el exón 3. Ambas parejas de *primers* fueron diseñadas con la secuencia de

referencia NG_000007.3 y con la aplicación primer3 (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>).

<i>Primers</i>	Secuencia
Exón 1-2 Forward	ACTCCTAAGCCAGTGCCAGA
Exón 1-2 Reverso	ACGATCCTGAGACTTCCACACT
Exón 3 Forward	CTTCCCTAATCTCTTTCTTTCAGG
Exón 3 Reverso	GACCTCCCACATTCCCTTTT

Tabla 5: Secuencia *Primers* gen *HBB*

Para la reacción de amplificación se preparan dos mezclas de PCR, una para la pareja de *primers* de los exones 1-2 y otra para la pareja de *primers* del exón 3, añadimos los siguientes volúmenes:

Reactivo	Exón 1-2	Exón 3
Master Mix	19,9 ul	19,9 ul
Taq polimerasa	0,1 ul	0,1 ul
<i>Primer</i> exones 1-2	2,5 ul	-
<i>Primer</i> exón 3	-	2,5 ul

Tabla 6: Reacción de amplificación gen *HBB*

Dispensar 22,5 ul de cada mezcla a dos tubos bien señalados y añadir 2,5 ul de ADN. Introducir las muestras en un termociclador con el siguiente programa de temperaturas:

95°C 10 minutos

95°C 30 segundos; 60 °C 30 segundos; 72°C 45 segundos; durante 30 ciclos

72°C 10 minutos

Acabada la reacción de amplificación se procede a la purificación de esta reacción mediante ExosapIT®. Añadimos 5 ul del producto de PCR y 2 ul de ExosapIT® e incubamos a 37°C durante 15 minutos y a 80°C durante 15 minutos.

A partir de estos productos purificados se preparan las reacciones de secuenciación por separado para el *primer* directo o forward y otra para el *primer* reverso o reverse, tanto para la PCR de exones 1-2 como para la PCR del exón 3, utilizando el siguiente esquema:

Reactivos	Volúmenes
Big Dye terminator®	0,5 ul
Buffer BDT®	2 ul
Primer F o R	0,5 ul
Agua	7,8 ul
Producto de PCR	1 ul

Tabla 7: Reacción secuenciación gen *HBB*

Una vez preparadas las reacciones de secuenciación se llevan a un termociclador con el siguiente programa de temperaturas:

96°C 1 minuto

96°C 10 segundos; 50°C 10 segundos; 60°C 4 minutos; durante 30 ciclos

Por último se purifican las reacciones de secuenciación mediante precipitación y se someten a electroforesis capilar utilizando las condiciones adecuadas para el aparato, el polímero y el capilar utilizado.

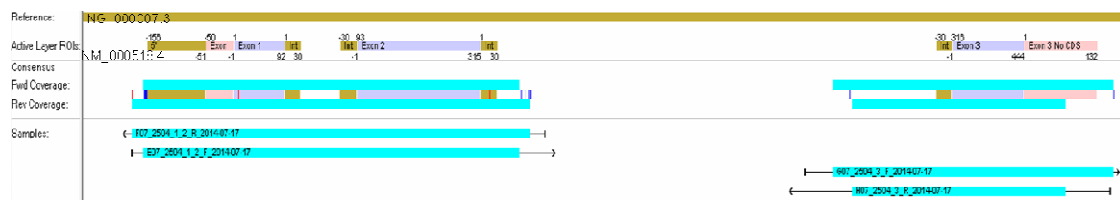


Figura 11: Cobertura secuenciación gen *HBB*

4.7 Tratamiento estadístico

Para el tratamiento estadístico utilizado en el enfrentamiento de datos de poblaciones diferentes, se ha realizado utilizando un contraste mediante chi-cuadrado utilizando el programa informático R, con un intervalo de confianza del 95%.



V.RESULTADOS



5.1 Donantes de ovocitos y criterios de inclusión

En el presente estudio se han incluido 2960 donantes de ovocitos procedentes de distintos centros de reproducción asistida distribuidos en tres zonas geográficas españolas: Norte, Centro y Levante. Las muestras del Norte proceden de Asturias, las del Centro, de Madrid y las de Levante, de las provincias de Valencia, Alicante, Murcia y Granada.

Localización Geográfica	Provincia
Norte	Asturias
Centro	Madrid
Levante	Alicante, Valencia, Murcia y Granada

Tabla 8: Localización Geográfica Unidades de Reproducción

Criterios de Inclusión

Como se ha comentado antes, para la inclusión en el estudio, las donantes de gametos debían tener entre 18 y 35 años, una historia clínica y familiar, así como los estudios analíticos que indica la legislación vigente. Los responsables del asesoramiento y la realización del Documento de Consentimiento Informado, son los propios centros de reproducción asistida, que garantizan el derecho del donante a conocer todos los riesgos y consecuencias de la donación de gametos. Las muestras se acompañan de datos de la historia como la edad y grupo étnico al que pertenecen las donantes, en nuestro caso de etnia caucásica.

Cada centro de reproducción asistida tiene un programa determinado de estudios genéticos a realizar, de modo que no a todas las donantes se les realizan todos los estudios genéticos. La distribución de muestras por prueba realizada es la siguiente:

Estudio Genético	n
Estudio Citogenético	2960
Cribado de Mutaciones en el gen <i>CFTR</i>	1857
Detección de Expansiones CGG en el gen <i>FMR1</i>	851
Cribado de Mutaciones en el gen <i>HBB</i>	547

Tabla 9: Estudios genéticos realizados

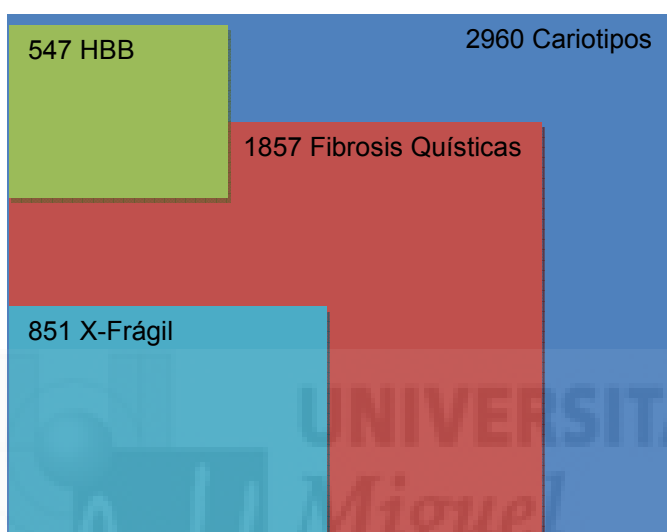


Figura 12: Muestras realizadas a las donantes de ovocitos

Los estudios se llevaron a cabo desde Enero de 2008 hasta Diciembre de 2013 en la Unidad de Genética de la Clínica Vistahermosa

5.2 Estudio de Anomalías Cromosómicas

Se han estudiado las anomalías cromosómicas mediante cariotipo a un total de 2960 donantes de ovocitos. Se han encontrado un total de 10 anomalías estructurales, lo que supone un 0,34% y una prevalencia de 1:296. También se encontraron un total de 239 variantes cromosómicas polimórficas, lo que supone un 8,07% y una prevalencia de 1:12.

Los datos se resumen en la siguiente tabla:

Anomalías Cromosómicas	Alt. Polimórficas	Alt. Estructurales	Normales	Total
n	239	10	2711	2960
%	8,07%	0,34%	91,59%	100%
Prevalencia	1/12	1/296		

Tabla 10: Anomalías cromosómicas

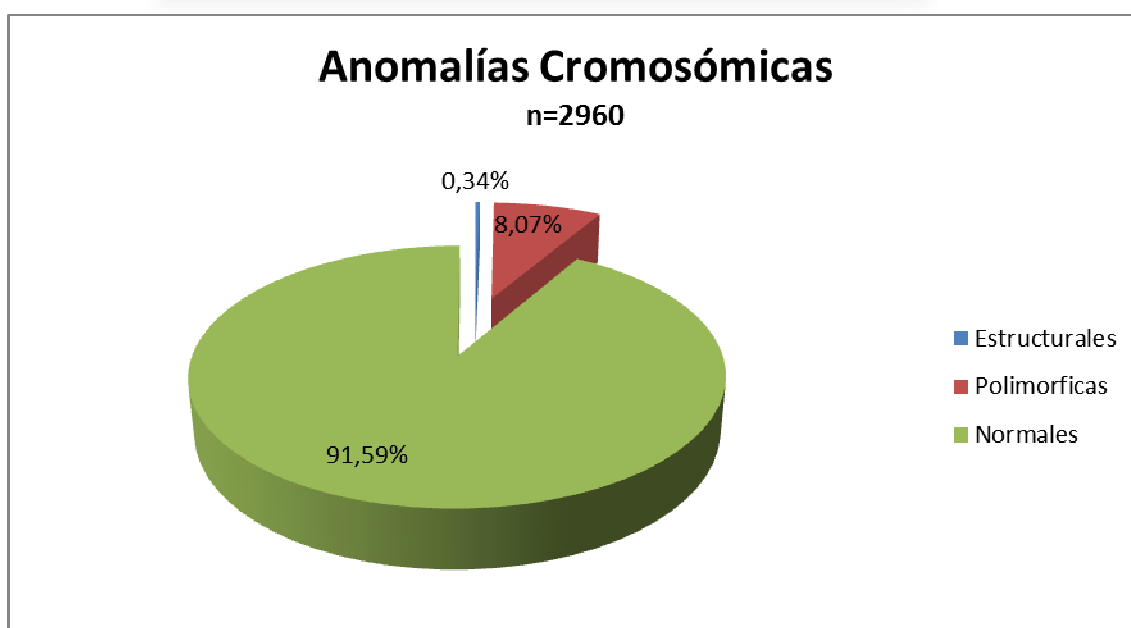


Figura 13: Anomalías Cromosómicas

Las anomalías cromosómicas estructurales encontradas fueron las siguientes:

Alteración Estructural	n	%
46,XX,t(4;17)(q25;q21)	1	10,00%
46,XX,t(6;21)(p22.2;q22.3)	1	10,00%
46,XX,inv(2)(p13;q21)	1	10,00%
46,XX,t(1;16)(p36.1;q22)	1	10,00%
46,XX,inv(12)(p11.2;q13)	1	10,00%
46,XX,inv(5)(p13.3;q13.3)	1	10,00%
46,XX,t(2;18)(p10;q10)	1	10,00%
45,XX,der(13;21)(q10;q10)	1	10,00%
45,XX,der(13;14)(q10;q10)	2	20,00%
TOTAL	10	100,00%

Tabla 11: Alteraciones estructurales

Los polimorfismos más frecuentes encontrados en la población de donantes de ovocitos son los relacionados con el aumento de la cromatina en los cromosomas acrocéntricos de los grupos D y G (51% del total de polimorfismos), seguido de los polimorfismos del cromosoma 9, el 9qh+ junto a la inversión pericéntrica del cromosoma 9 suponen el 35% del total de los polimorfismos encontrados.

Polimorfismos	n	%
9qh+	60	24,90%
22ps+	32	13,28%
21ps+	28	11,62%
14ps+	26	10,79%
1qh+	24	9,96%
inv(9)(p11q13)	23	9,54%
13ps+	23	9,54%
15ps+	14	5,81%
16qh+	9	3,73%
TOTAL	239	100,00%

Tabla 12: Polimorfismos encontrados

Polimorfismos por grupo	n	%
Aumento cromatina satélites D y G	123	51,46%
Cromosoma 9	83	34,73%
Otros cromosomas 1qh+/16qh+	35	10,04%
16qh+	9	3,77%
Total	239	100,00%

Tabla 13: Polimorfismos por grupos

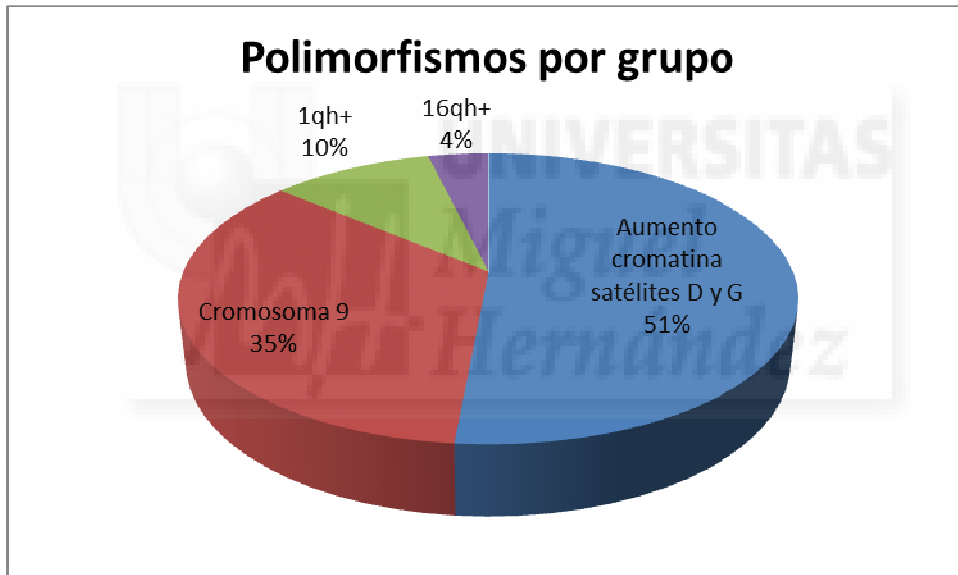


Figura 14: Polimorfismos encontrados distribuidos por grupos

En la siguiente imagen tenemos un cariotipo con una de las translocaciones robertsoniana 13;14 encontradas.

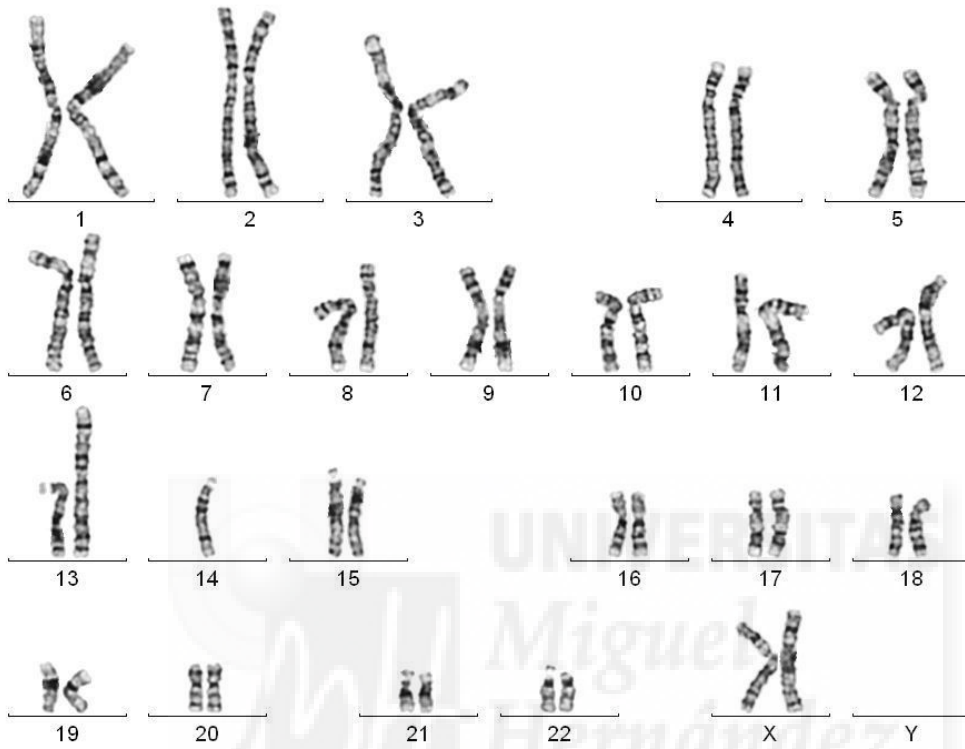


Figura 15: 45,XX,der(13;14)(q10;q10)

La siguiente imagen muestra el cariotipo de una donante con una inversión del cromosoma 12.

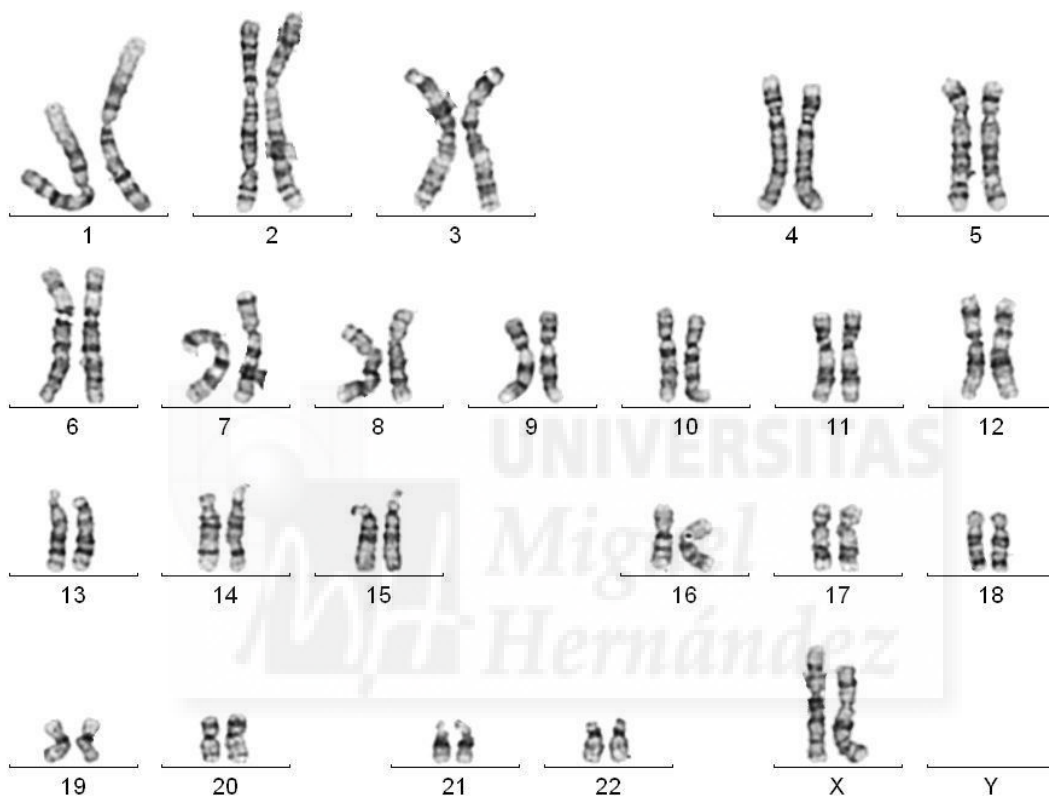


Figura 16: 46,XX,inv(12)(p11.2;q13)

Las siguientes imágenes muestran los diferentes heteromorfismos encontrados

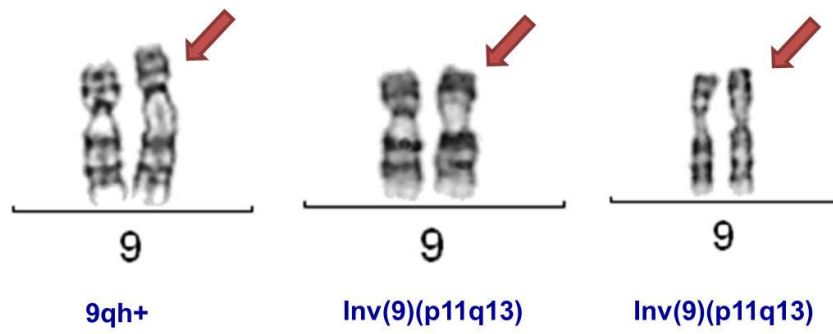


Figura 18: Heteromorfismos Cromosoma 9

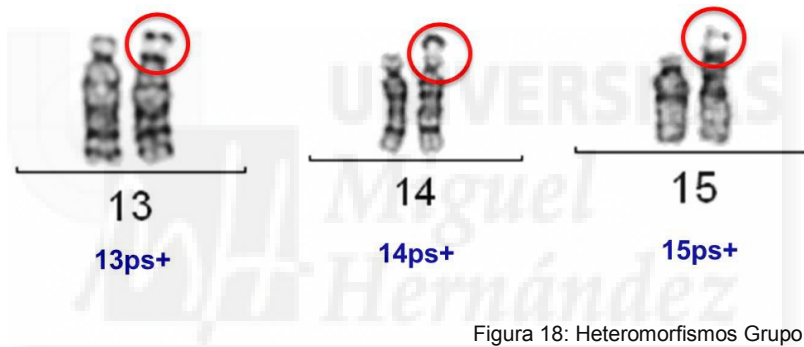


Figura 18: Heteromorfismos Grupo D

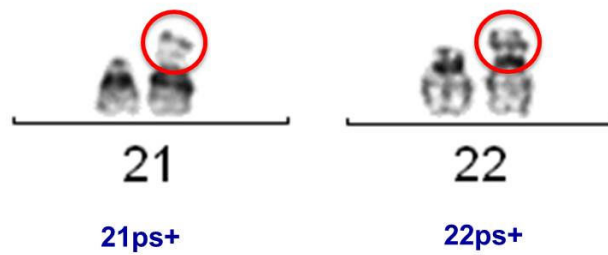


Figura 17: Heteromorfismos Grupo G

5.3 Estudio Mutaciones en el gen CFTR

El estudio molecular de mutaciones en el gen *CFTR* en 1857 donantes de ovocitos, 1704 con el kit de 36 mutaciones de Innolipa y 153 con el kit de 50 mutaciones de Elucigene. Se ha obtenido como resultado un total de 37 mutaciones y 144 premutaciones 5T en el intrón 8, lo que resulta en un 1,99% y 7,75% respectivamente y una prevalencia, en nuestra población, para mutaciones de 1:50 y una prevalencia para 5T de 1:13.

Los datos se resumen en la siguiente tabla:

Mut. Gen <i>CFTR</i>	Mutaciones	5T	Normal	Total
n	37	144	1676	1857
%	1,99%	7,75%	90,26%	100%
Prevalencia	1/50	1/13		

Tabla 14: Mutaciones Gen *CFTR*

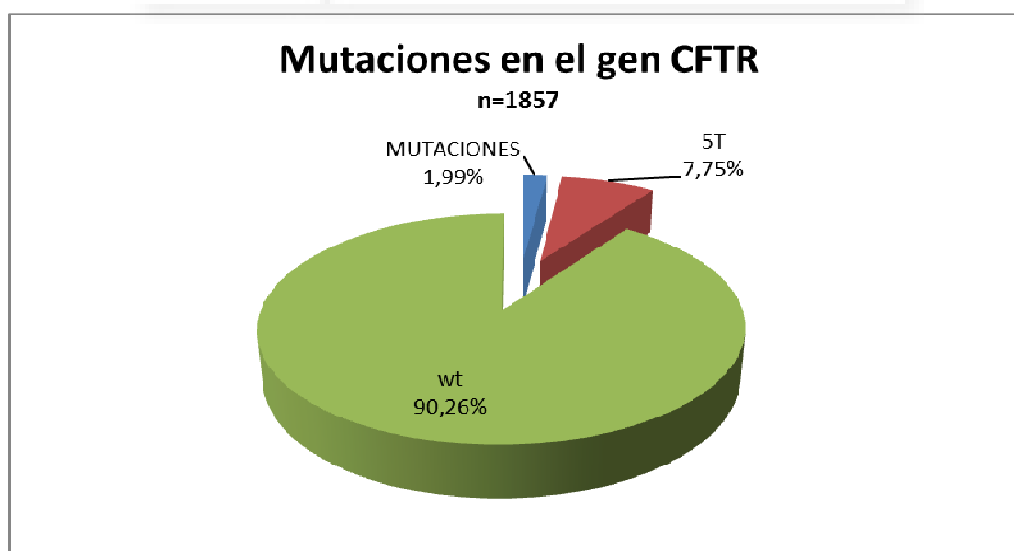


Figura 19: Mutaciones en el gen *CFTR* encontradas

Las mutaciones más comunes fueron la F508del y la G542X, con un 54% y un 8% respectivamente. El resto de mutaciones y sus frecuencias se muestran en la siguiente tabla:

MUTACIÓN	N	%
F508del	20	54,05%
G542X	3	8,11%
L206W	2	5,41%
N1303K	2	5,41%
del 2,3 (21 kb)	1	2,70%
D1152H	1	2,70%
R1162X	1	2,70%
R334W	1	2,70%
3849+10Kb	1	2,70%
W1282X	1	2,70%
I507del	1	2,70%
R347P	1	2,70%
621+1G-T	1	2,70%
G551D	1	2,70%
TOTAL	37	100,00%

Tabla 15: Mutaciones en el gen *CFTR* encontradas

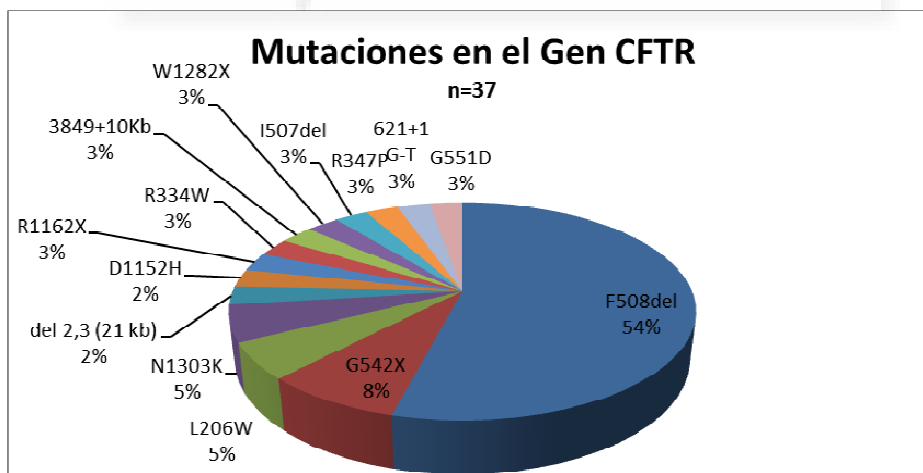


Figura 20: Distribución mutaciones en el gen *CFTR*

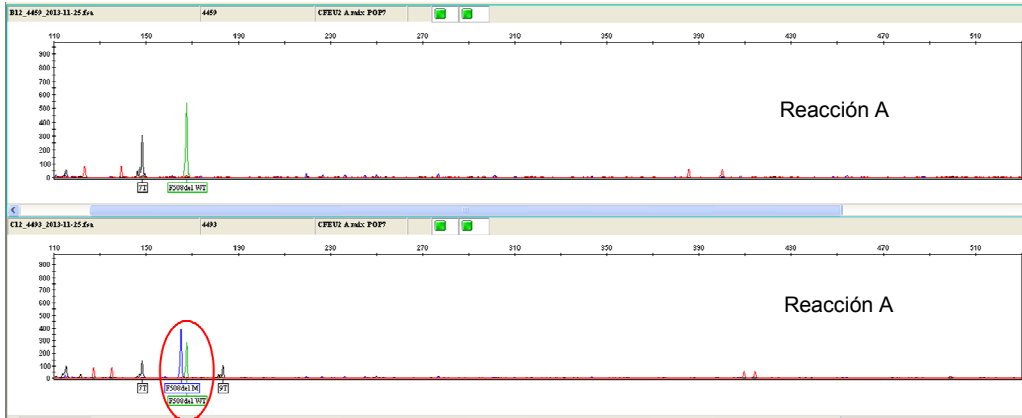


Figura 21: arriba individuo wt 7/7; abajo heterocigoto mutación F508del 7T/9T

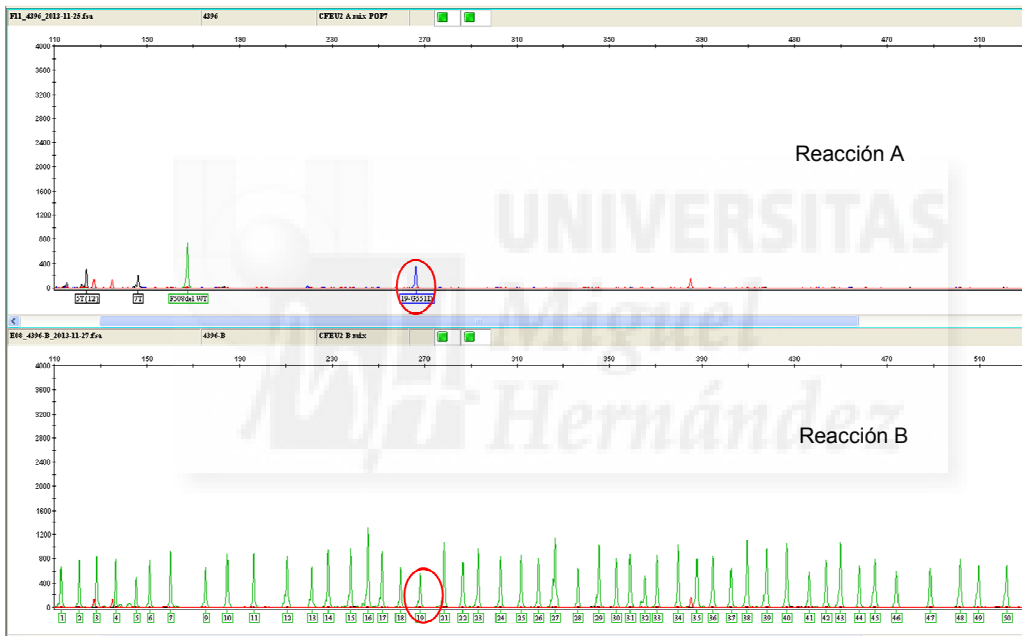


Figura 23: individuo heterocigoto mutación G551D 5T/7T

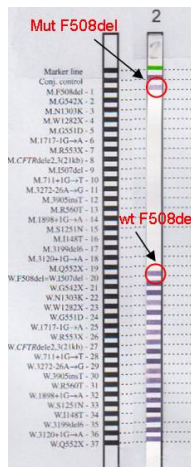


Figura 22: Tira Innolipa19 positiva para mutación F508del

Si analizamos la distribución geográfica de las mutaciones encontradas nos encontramos con los siguientes resultados:

PROCEDENCIA	MUTACIONES	% MUTACION	N
NORTE	14	2,30%	610
CENTRO	12	2,27%	528
LEVANTE	11	1,53%	719

Tabla 16: Distribución Geográfica de mutaciones

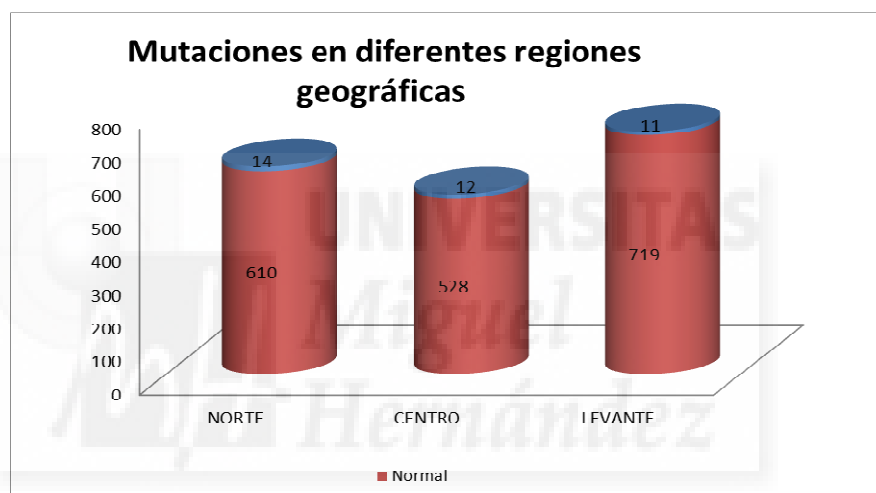


Figura 24: Distribución geográfica de las mutaciones en el gen *CFTR*

En lo que respecta a la premutación 5T según el área geográfica estudiada, los resultados son los siguientes:

PROCEDENCIA	5T	% 5T	Prevalencia 5T	N
NORTE	52	8,52%	12	610
CENTRO	41	7,77%	13	528
LEVANTE	51	7,09%	14	719

Tabla 17: Distribución Geográfica de 5T

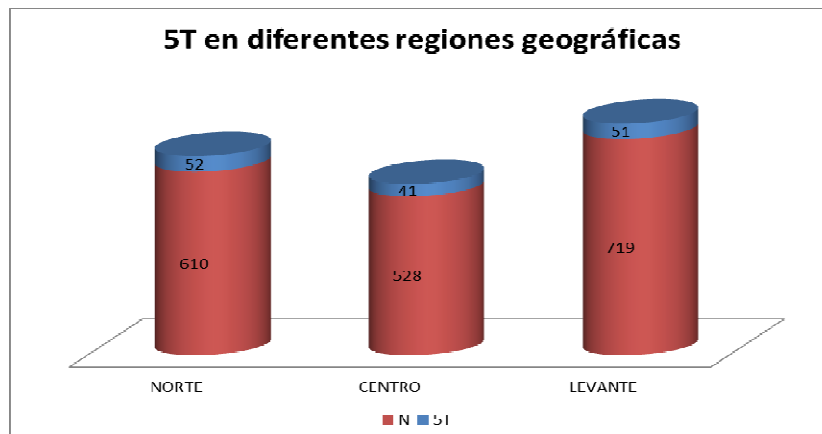


Figura 26: Distribución geográfica de la premutación 5T

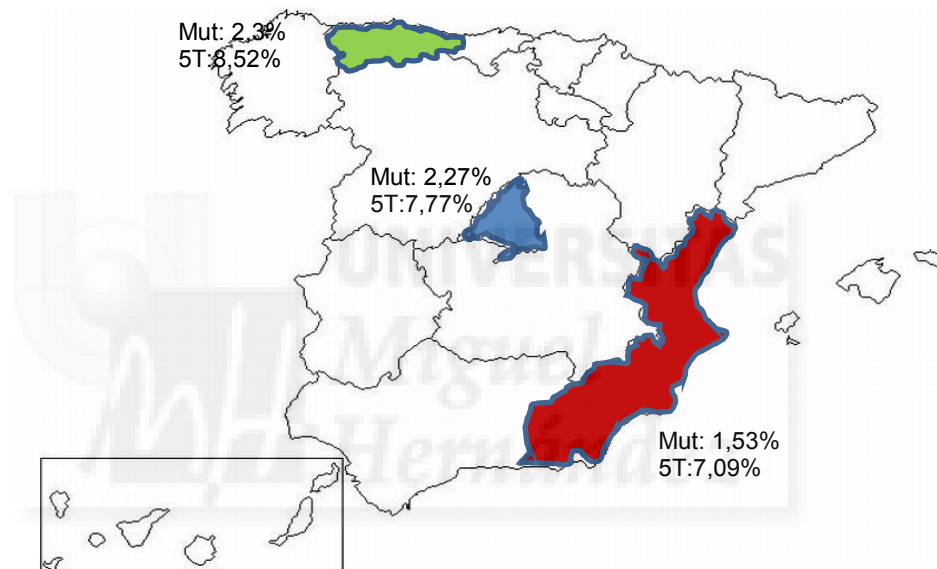


Figura 25: Distribución geográfica mutaciones gen *CFTR*

El porcentaje de portadores de mutaciones en el gen *CFTR* en las diferentes localizaciones geográficas fue de 2,3% en el norte, 2,27% en el centro y de 1,53% en el levante, para la premutación 5T estos resultados fueron de 8,52% en el norte, 7,77% en el centro y 7,09% en el levante. Se ha realizado el contraste chi-cuadrado para comprobar si las diferencias entre las distintas regiones geográficas estudiadas son estadísticamente significativas. El p-valor para la presencia de portadores de mutaciones fue de 0.44, para la diferencia entre la localización de la mutación F508del resultado 0.4484 y para la premutación 5T de 0,4133, por lo que se puede concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las diferente localizaciones geográficas.

5.4 Estudio molecular de la expansión CGG en el gen *FMR1*

Se han analizado un total de 851 muestras de candidatas a donantes de ovocitos.

Hemos encontrado 60 donantes de ovocitos con un número de repeticiones dentro de la zona gris o intermedia (45-54) y 5 en la zona de premutación (55-199).

La prevalencia encontrada en nuestra población de estudio es de 1/170 para la premutación y de 1/14 para la zona gris.

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

X Frágil	Zona Gris	Premutación	Mutación	No Alterados	Total
n	60	5	0	157	851
%	7,05%	0,59%	0%	92,36%	100%
Prevalencia	1/14	1/170	0		

Tabla 18: Repeticiones gen *FMR1*

En el siguiente gráfico se observa la distribución de las donantes de ovocitos estudiadas

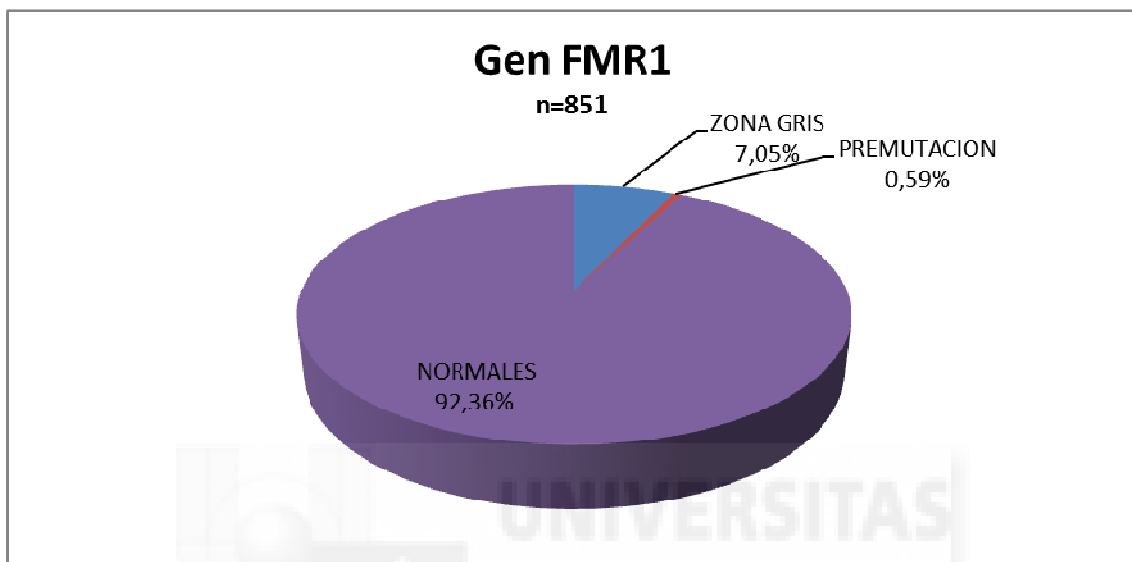


Figura 27: Alelos del gen *FMR1* encontrados

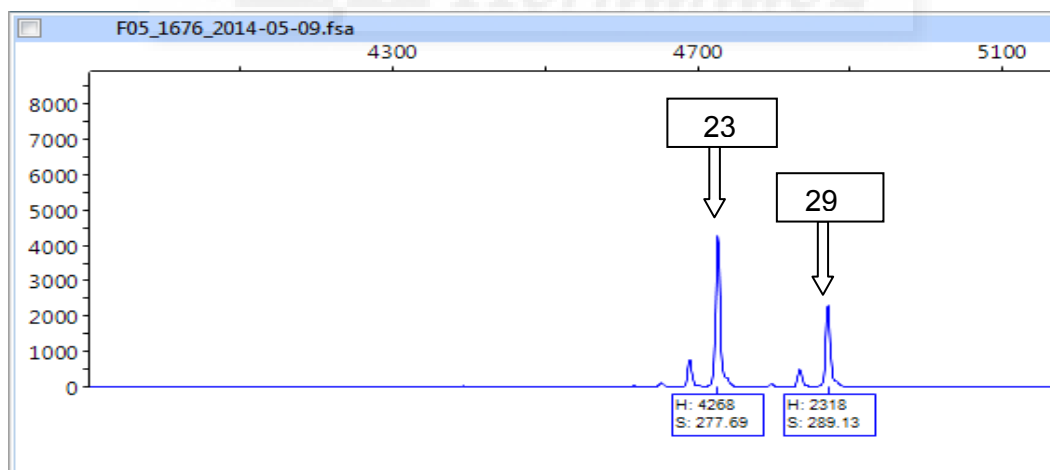


Figura 28: Alelos del gen *FMR1* 23/29 repeticiones

5.5 Estudio del Gen HBB

Se ha realizado el análisis del gen *HBB* en un total de 547 muestras de donantes de ovocitos. De estas muestras se analizaron 362 mediante técnica de hibridación reversa que detecta las 22 mutaciones más comunes en el gen *HBB* y 185 mediante secuenciación completa del gen *HBB* con la técnica Sanger.

Hemos encontrado un total de 9 mutaciones, 3 de ellas pueden producir en homocigosis Beta Talasemia y 6 pueden producir en homocigosis Anemia Falciforme. Esto supone una tasa de portadores de mutación en el gen *HBB* de 1,65% y una prevalencia de 1:61. Las mutaciones responsables de la Beta Talasemia suponen el 0,55% del total con una prevalencia de 1:182 y las mutaciones responsables de la Anemia Falciforme suponen el 1,10% y una prevalencia de 1:91.

También se encontraron 161 polimorfismos tipo SNP, lo que supone un 87%, puesto que se encontraron en la subpoblación de donantes analizadas mediante secuenciación completa del gen.

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos:

Mut. Gen <i>HBB</i>	Mutaciones	Polimorfismos	Normal	Total
n	9	161	377	547
%	1,65%	87%	11,35%	100%
Prevalencia	1/61			

Tabla 19: Mutaciones gen *HBB*

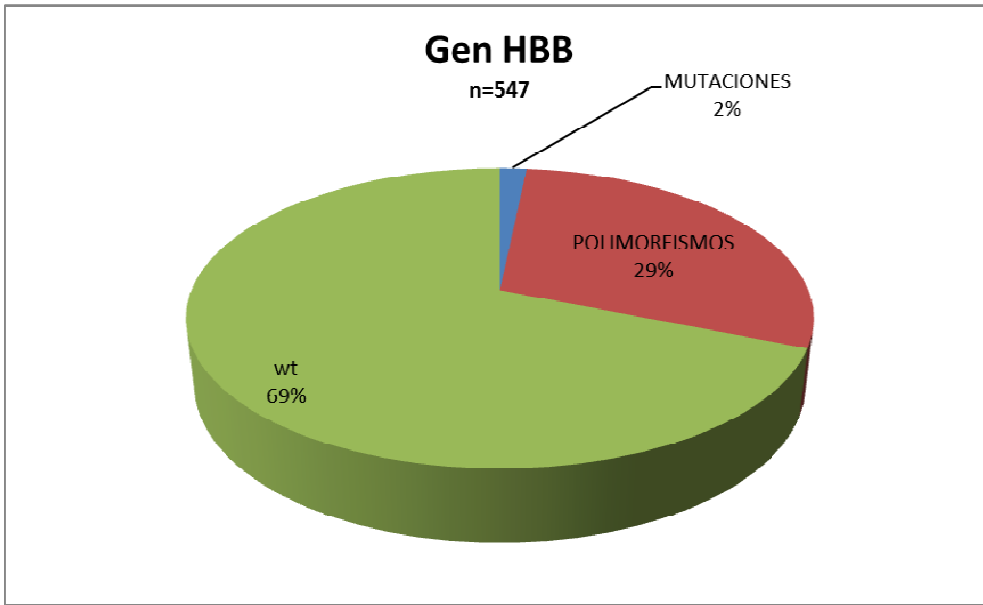


Figura 29: Mutaciones en el gen *HBB* encontradas

La siguiente tabla muestra las mutaciones patogénicas obtenidas:

PATOGÉNICAS	n	Referencia dbSNP
c.20A>G	6	rs334
c.93-23T>C	2	rs111851677
c.364G>C	1	rs33946267

Tabla 20: Mutaciones patogénicas gen *HBB*. Nomenclatura HGVS

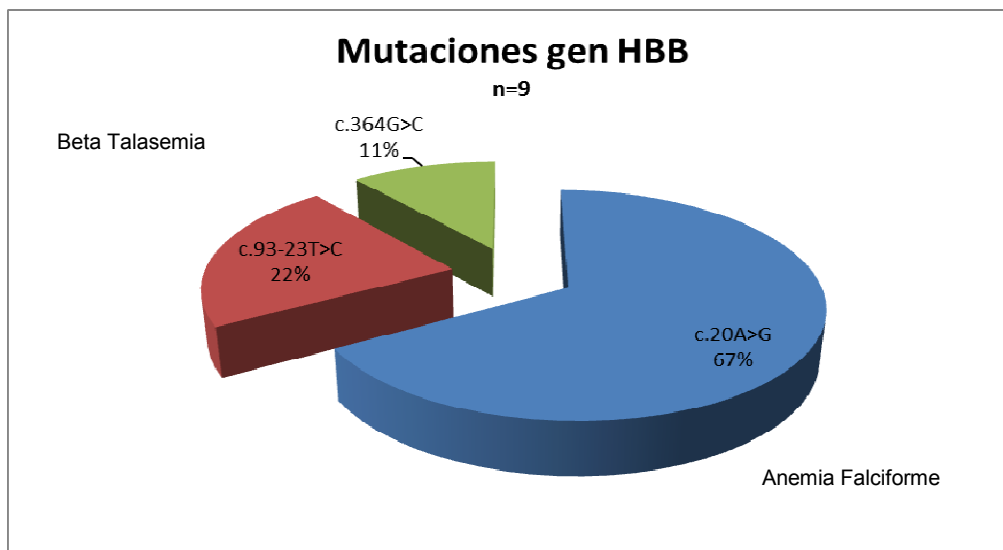


Figura 30: Distribución de las Mutaciones del gen *HBB*

Todas las mutaciones y polimorfismos encontrados estaban descritos en las bases de datos como variantes tipo SNP sin significado clínico (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).

Polimorfismos	n	Referencia dbSNP
c.402G>C	1	rs113082294
c.169G>A	1	rs33935983
c.316-185C>T	6	rs1609812
c.315+16G>C	150	rs10768683
c.9T>C	150	rs713040
c.315+81C>T	3	rs7946748

Tabla 21: Polimorfismos gen *HBB*. Nomenclatura HGVS

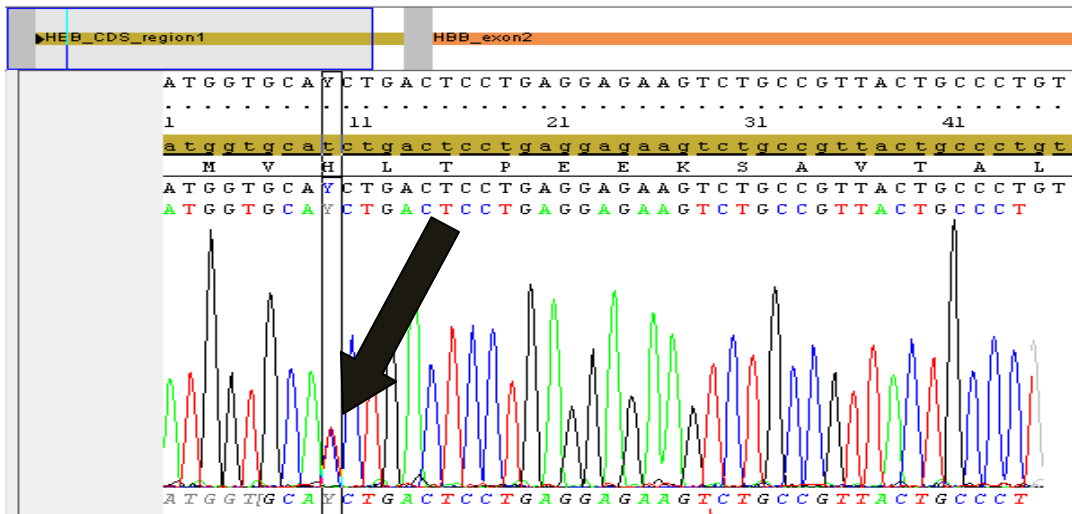


Figura 31: c.9T>C en heterocisosis

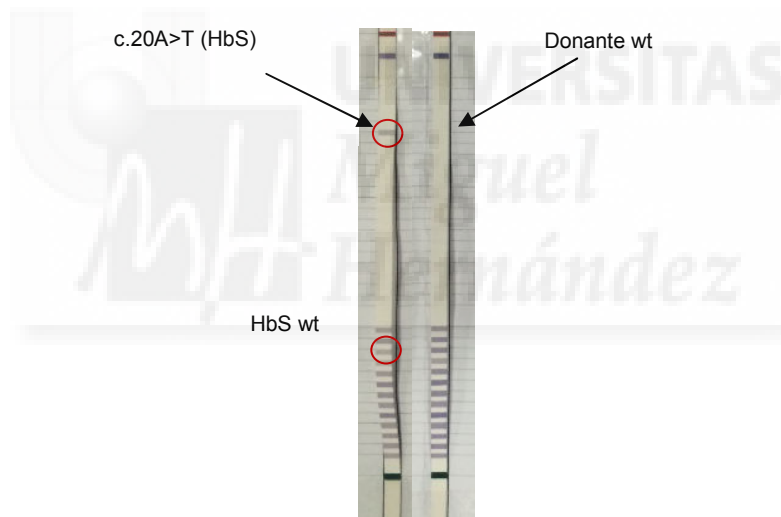


Figura 32: HbS Heterocigoto detectada mediante hibridación reversa

5.6 Biobanco Vistahermosa.

Con la intención de promover la investigación en infertilidad y ofrecer un servicio integral a las unidades de reproducción en su proceso de reclutamiento de donantes de gametos, la Unidad de Genética de la Clínica Vistahermosa se fijó como objetivo la creación de un biobanco. En este apartado se describe el proceso de creación del Biobanco Vistahermosa y, en particular, la colección de muestras de ADN procedente de donantes de gametos.

Para satisfacer dicha necesidad se iniciaron los trámites en el año 2010 para darlo de alta en la Consellería de Sanitat de la Comunidad Valenciana, tras cumplir con los requisitos establecidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y el Decreto 143/2008 de 3 de octubre de la Generalitat Valenciana.

En la ley 14/2007, de 3 de Julio, se define Biobanco como una entidad pública o privada sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino. Los biobancos están formados por el personal técnico y científico cualificados para desarrollar todas las tareas propias de la instalación, así como, por un comité científico y un comité ético que tomarán las decisiones respecto a la cesión de las muestras almacenadas. Los biobancos se organizan en colecciones de donantes, que son un conjunto de muestras ordenadas que cumplen unos criterios dictados por el biobanco, un conjunto de biobancos con sus colecciones forman un nodo, cada uno con un ámbito concreto de la investigación.

Proceso de Creación:

El Biobanco Vistahermosa desde su creación contiene dos colecciones perfectamente diferentes, una primera colección pública accesible a cualquier investigador que así lo solicite que incluye muestras de ADN de pacientes con problemas de fertilidad y/o esterilidad. Una segunda colección completa el Biobanco, ésta de uso privado para el tratamiento, manejo y almacenamiento de muestras de ADN procedentes de Donantes de gametos de las diferentes unidades de reproducción que así lo soliciten, en este caso las muestras están reversiblemente dissociadas, para poder mantener en todo

momento la trazabilidad que nos permita llegar hasta el donante que cedió su muestra biológica.

En un primer paso se desarrolló una memoria técnica donde se definieron:

- la motivación,
- finalidad,
- objetivo,
- procesos de trabajo,
- personal técnico y auxiliar,
- aspectos estructurales,
- sistema informático de gestión,
- seguridad y acceso a la información,
- estructuras cooperativas,
- actividades de formación y difusión y
- plan prevención de riesgos.

Se definieron los cargos de Director del Biobanco, Director Científico y Director Técnico, así como el responsable de calidad y el responsable del fichero.

Se fundó un comité científico, formado por cuatro científicos de prestigio y se adscribió el BioBanco al comité de ética del Hospital General Universitario de Alicante.

Se dio de alta en la agencia de protección de datos un archivo específico para el almacenamiento de los datos de carácter personal de los participantes en las diferentes colecciones del biobanco, en caso de que no se anonimizaran las muestras.

En este momento se empezó a desarrollar todo el programa de calidad que se certificó tras una auditoría externa realizada por AENOR (nº ER-1151/2011).

Tras una primera evaluación de la documentación presentada en la Consellería de Sanitat, se solicitó el documento relativo al control de calidad en el Biobanco, que una vez auditado y certificado en todos sus procesos se adjuntó a la documentación ya presentada.

Por último se presentó un plan de viabilidad económica para los cinco primeros años de funcionamiento del biobanco.

Tras la presentación de toda la documentación solicitada se realizó la inspección del Biobanco, por parte del Servicio de Inspección de Servicios Sanitarios de la Consellería de Sanitat, en Junio de 2011.

La resolución definitiva sobre la autorización del Biobanco por la Agència Valenciana se produjo el 31 de Agosto de 2011, fecha desde la cual queda creado legalmente el Biobanco Vistahermosa con el número de autorización AB/2/2010. En ese momento fue el segundo Biobanco Autorizado administrativamente en la Comunidad Valenciana y el primero del ámbito privado. Por ende, dado que no existía normativa específica en otras partes del territorio español, es también el primer biobanco del ámbito privado autorizado en España.

Dos meses más tarde, se publicó el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

Para adaptarnos a este nuevo RD, dimos de alta las colecciones en el Instituto de Salud Carlos III que centraliza todos los Biobancos de España, así como un nuevo plan de viabilidad para los siguientes 5 años de funcionamiento del Biobanco. También formalizamos la inclusión del Biobanco en la Red Valenciana de Biobancos, quedando bajo el amparo de ésta.

Se resolvió favorablemente la adaptación del Biobanco al nuevo RD 1716/2011 con fecha 28 de marzo de 2013 por la Agència Valenciana.

La colección de muestras de ADN de donantes de gametos del Biobanco disponía hasta diciembre de 2013 de 1012 muestras, procedente de 6 unidades de reproducción de toda España, distribuidas de la siguiente manera:

Año	Nº Muestras	Nº Unidades	Recuperadas
2010	99	1	0
2011	185	3	0
2012	367	4	0
2013	361	6	6
Total	1012	6	6

Tabla 22: Distribución anual muestras recogidas en el Biobanco Vistahermosa

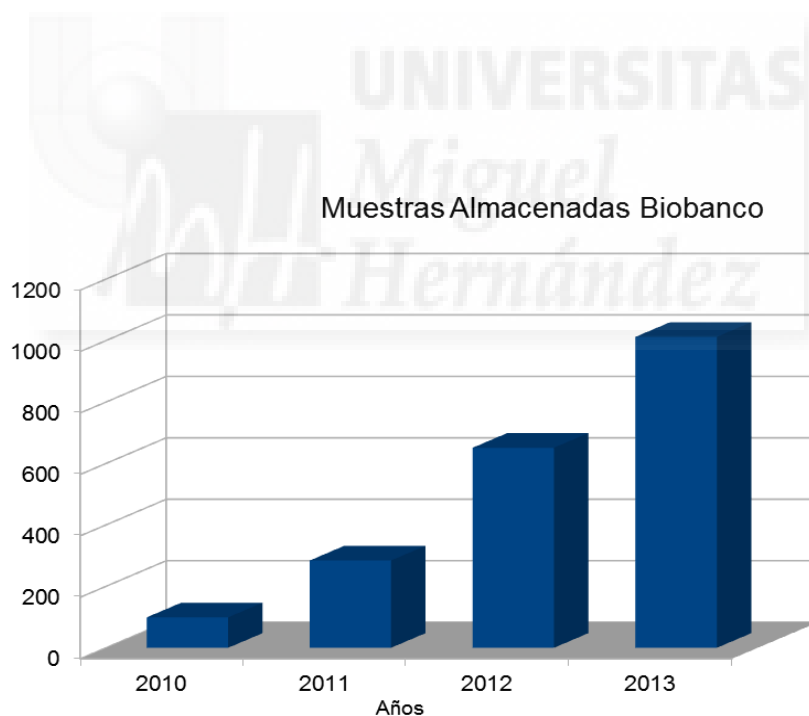


Figura 33: Muestras almacenadas en el Biobanco

La siguiente gráfica muestra el aumento de las unidades de reproducción participantes en el Biobanco Vistahermosa.

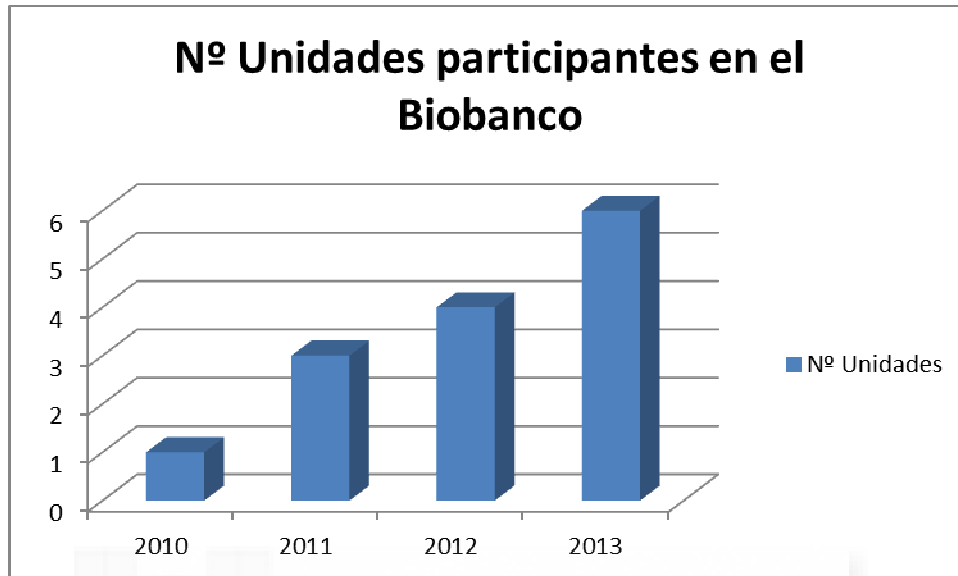


Figura 34: Número de unidades participantes en el Biobanco

Muestras recuperadas:

Durante el año 2013 se han recuperado 6 muestras para la realización de estudios moleculares complementarios a los donantes de gametos almacenados en la colección de donantes de gametos del Biobanco Vistahermosa, por lo que se pone de manifiesto el interés en la práctica clínica de la colección.

Estas pruebas fueron:

Prueba Realizada	n
Fibrosis Quística	1
Déficit 21-Hidroxilasa	1
Anemia Falciforme	6
Total	8

Tabla 23: Pruebas realizadas con muestras del Biobanco

VI.DISCUSIÓN



En el presente estudio se han analizado distintas pruebas genéticas realizadas a mujeres que solicitaron participar en programas de donación de ovocitos. Como no existe un criterio común de qué pruebas hay que realizar a las donantes de ovocitos, se han realizado diferentes pruebas dependiendo de la Unidad de Reproducción de origen.

Se realizaron 2960 cariotipos para el estudio de anomalías cromosómicas, encontrándose un total de 239 variantes polimórficas y 10 anomalías cromosómicas estructurales, no identificándose anomalías numéricas. Esto supone una prevalencia de variantes polimórficas del 8,07% (1:12) y del 0,34% (1:269) de anomalías estructurales equilibradas. De estas anomalías estructurales se encontraron 4 translocaciones recíprocas, 3 translocaciones robertsonianas y 3 inversiones cromosómicas.

Se realizó el estudio de mutaciones en el gen *CFTR*, causante de fibrosis quística, en 1857 candidatas a donantes de ovocitos, donde encontramos un total de 37 mutaciones, lo que supone un 1,99%. También se encontraron 144 premutaciones 5T, dando una prevalencia de 7,75%.

851 candidatas a donantes de ovocitos fueron testadas para la detección de la amplificación del triplete CGG en la región reguladora del gen *FMR1*, relacionado con el síndrome de X Frágil. Se obtuvieron 5 presentaban premutaciones, un 0,59% y 60 mujeres presentaban un número de repeticiones CGG que entraban dentro de la zona gris, lo que supone un 7,05%.

Se realizó el estudio del gen *HBB* responsable de la Beta Talasemia y de la Anemia Falciforme o drepanocitosis en 547 posibles donantes de ovocitos, se obtuvieron 9

mutaciones lo que representa el 1,67%, de las cuales 2 eran responsables de Beta Talasemias y el resto de Anemia falciforme.

Además se ha puesto en marcha el BioBanco Vistahermosa, primer biobanco del ámbito privado que ha recibido la autorización administrativa en nuestro país.



6.1 Tipos de pruebas genéticas.

La ley de investigación Biomédica manifiesta que los estudios genéticos se llevarán a cabo con criterios de pertinencia, calidad, equidad y accesibilidad. También establece que sólo podrán hacerse pruebas genéticas con fines médicos o de investigación médica, distinguiendo los siguientes tipos de pruebas:

- a. Análisis genéticos con finalidad clínica o asistencial.

Para realizar un análisis genético con finalidad clínica deben cumplirse dos requisitos, que exista una indicación médica y que se produzca un asesoramiento genético adecuado, por supuesto debe contar con el consentimiento informado. La ley de investigaciones biomédicas contempla los siguientes tipos de pruebas genéticas con finalidad asistencial:

- Pruebas predictivas de enfermedades genéticas. Son aquellas que se realizan en persona con antecedentes familiares de enfermedad genética y quieren confirmar o descartar su presencia en ellos mismos.
- Pruebas que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad para evitar su transmisión a la descendencia.
- Pruebas que permitan conocer predisposición a desarrollar una enfermedad, o la condición de portador de una variante genética que pueda condicionar un tratamiento concreto.

Estos supuestos aparecidos en la LIB, hace que los análisis genéticos no puedan realizarse a “la carta” o a petición de una persona. Así como descarta la posibilidad de

que estas pruebas las pidan las empresas para valorar a un posible trabajador o una compañía de seguros como requisito previo a la contratación de una póliza.

La LIB hace hincapié en el concepto de consejo genético, y dice que, cuando se lleve a cabo un análisis genético con fines sanitarios será preciso garantizar al interesado un asesoramiento genético apropiado, en la forma que reglamentariamente se determine, respetando en todo momento el criterio de la persona interesada. Además debe tenerse en cuenta que el consejo genético es un derecho del paciente, que está contemplado en la legislación vigente, tanto en la LIB, como en la ley de reproducción asistida de 2006. En esta ley se establece que la información y el asesoramiento sobre las técnicas, que deberá realizarse tanto a quienes deseen recurrir a ellas como a quienes, en su caso, vayan a actuar como donantes, se extenderá a los aspectos biológicos, jurídicos y éticos, así como los aspectos económicos del tratamiento.

La LIB concreta que el profesional que lleve a cabo el consejo genético deberá ofrecer una información y un asesoramiento adecuados, relativos tanto a la trascendencia del diagnóstico genético resultante, como a las posibles alternativas por las que podrá optar el paciente.

También existe obligatoriedad del asesoramiento genético en genéticas predictivas.

b. Cribados Genéticos:

Los cribados genéticos constituyen una herramienta para desarrollar epidemiología genética, dirigida a estudiar factores genéticos implicados en enfermedades complejas.

La LIB dice que los cribados genéticos estarán dirigidos a detectar una enfermedad o riesgo grave para la salud en el individuo participante o en su descendencia, con la finalidad de tratar precozmente la enfermedad u ofrecer el acceso a medidas preventivas.

Para su realización es necesaria la existencia de un consentimiento informado explícito y por escrito, la evaluación del programa de cribado por el comité de ética del centro donde se realice y la autorización administrativa de la autoridad sanitaria competente.



6.2 Estudio citogenético

6.2.1 Anomalías Cromosómicas numéricas:

La prevalencia de anomalías cromosómicas en individuos sanos mediante cariotipo, ha sido estudiada desde hace mucho tiempo por varios autores. Gracias a ellos hay establecidas unos índices de prevalencia tanto de anomalías numéricas, como estructurales en la población general. Las poblaciones de estudio en las que se establecieron estos índices son en recién nacidos, por lo que encontramos todo tipo de alteraciones, tanto numéricas como estructurales. A pesar de ser series grandes (entre 2000 y 14000 recién nacidos) los datos distan mucho de ser homogéneos, como se puede observar en la Tabla 244.

Según un Meta análisis realizado por Bhasin (2005), con un serie de 56952 recién nacidos, estas prevalencias se establecieron en 1:662 para las alteraciones en los cromosomas sexuales femeninos (45,X;47,XXX y otros), una prevalencia de 1:512 para las alteraciones cromosómicas equilibradas y de 1:813 para las alteraciones no equilibradas. Gardner y Sutherland (2012) también en una población de 34910 recién nacidos establecieron estas prevalencias en 1:714 para cromosomas sexuales femeninos, 1:120 para alteraciones cromosómicas equilibradas y 1:250 para desequilibradas.

La tasa de prevalencia para dichas anomalías está establecida según diversos estudios

Alteraciones numéricas	Jacobs et al. 1974	Nielsen 1975	Sergovich et al. 1969	Hamerton et al. 1975	Lubs and Ruddle 1970	Bashin et al. 2005
n	11680	11148	2081	13939	4353	56952
Cromosomas Sexuales	Femeninos 3831	Femeninos 5387	Femeninos 1015	Femeninos 6763	Femeninos 2177	Femeninos 19173
45,X	-	1(1:5387)	-	5(1:1352)	1(1:2177)	2(1:9586)
47,XXX	5(1:766)	7(1:769)	-	2(1:3381)	3(1:725)	20(1:958)
Otras (mosaicos)	2(1:1915)	3(1:3716)	-	-	-	7(1:2739)
Total n(x:xxx)	7(1:547)	11(1:489)	-	7(1:966)	4(1:544)	29(1:661)
Trisomías Autosomas						
+D	-	1(1:11148)	-	1(1:13939)	1(1:4353)	3(1:18984)
+E	2(1:5840)	1(1:11148)	-	3(1:4646)	1(1:4353)	7(1:8136)
+G	17(1:687)	16(1:696)	2(1:1040)	14(1:995)	3(1:1451)	52(1:1059)
Otros	1(1:11680)	-	-	-		1(1:56952)
Total n(x:xxx)	20 (1:584)	18(1:619)	2(1:1040)	18(1:774)	5(1:871)	18(1:904)

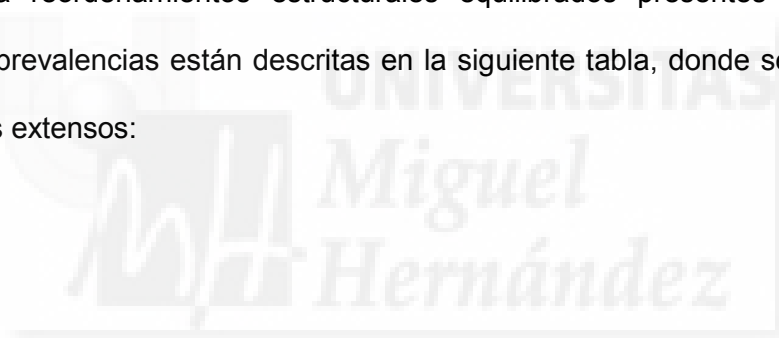
Tabla 24: Anomalías cromosómicas numéricas n;(x:xxxx)

En el presente estudio queda fuera el análisis de prevalencias de anomalías numéricas autosómicas y de anomalías estructurales no equilibradas porque en estos casos aparece un fenotipo claro, muchas veces con retraso mental, que por motivos obvios nunca llegarán a una unidad de reproducción para una selección de donantes de ovocitos.

6.2.2 Anomalías cromosómicas estructurales en población general

La mayor parte de estudios para conocer la prevalencia de anomalías cromosómicas lo son en recién nacidos. En adultos sólo hay estudios realizados en pacientes infértiles, por lo que la prevalencia de alteraciones cromosómicas en adultos fenotípicamente normales no está bien definida (C Ravel et al. 2006). Nuestra población de estudio puede considerarse, a priori, sin pérdida ni ganancia de material cromosómico, puesto que estas circunstancias cursan siempre con cambios fenotípicos (Gardner, Sutherland, and Shaffer 2012) y como ya hemos comentado más arriba, las donantes pasan antes por una criba de evaluación clínica.

En cuanto a reordenamientos estructurales equilibrados presentes en población general, las prevalencias están descritas en la siguiente tabla, donde se resumen los estudios más extensos:



Reordenamiento Equilibrado	Jacobs et al, 1974	Nielsen et al, 1975	Sergovich et al, 1969	Hamerton et al, 1975	Lubs & Ruddle, 1970	Bashin et al, 2005	Presente Estudio
n	11680	11148	2081	13939	4353	56952	2960
Tipo de Reord.							
Trans. Robertsonian a DqDq	6 (1:1946)	14(1:796)	1(1:2081)	12(1:1161)	2(1:2176)	40(1:1423)	2(1:1480)
Trans. Robertsonian a DqGq	4(1:2920)	2(1:5574)	-	1(1:13939)	1(1:4353)	11(1:5177)	1(1:2960)
Trans. Recíprocas	10(1:116)	15(1:743)	-	11(1:1267)	3(1:1451)	51(1:1116)	4(1:740)
Inversiones	2(1:5840)	1(1:11148)	-	1(1:13939)	-	8(1:7111)	3(1:986)
Total (n; x:xxx)	22 (1:530)	32 (1:348)	1 (1:2081)	25 (1:557)	6 (1:725)	110 (1:517)	10 (1:296)

Tabla 25: Reordenamientos equilibrados n;(x:xxxx)

Nuestros resultados de reordenamientos equilibrados encontrados se aproxima mucho a lo descrito en la bibliografía, exceptuando el resultado obtenido en inversiones, cuyo valor es casi diez veces superior al que encontramos en el metaanálisis de Bhasin (0,10% vs 0,014%). Esta diferencia es estadísticamente significativa con un p-valor de 0,0065, la cual puede explicarse por el bajo número de muestras estudiadas, es de suponer que al aumentar el número de casos estudiados, disminuya el porcentaje de inversiones encontradas.

6.2.3 Estudio cromosómico en donantes de gametos

Los estudios cromosómicos realizados en poblaciones de donantes de gametos establecen diferentes prevalencias según el autor.

Wallerstein et al. (1998) encontraron una prevalencia de anomalías cromosómicas en una población de donantes de gametos del 2,74% (1:36), pero el número de mujeres estudiadas era muy reducido, tan solo 73 mujeres.

En un estudio con 554 donantes de ovocitos realizado en España por Marina et al. (1999), a los cuales tras descartar por motivos de historia clínica, historia familiar y serología a 327 candidatas, se les realizó el cariotipo a 227 de ellas, encontraron un total de 3 anomalías, el 1,3% (1:109), dos de ellas estructurales (1:113) y una numérica (1:227). Respecto a las anomalías estructurales, una de ellas era una inversión del cromosoma 9, lo que se considera una variante cromosómica sin ninguna asociación clínica, por lo que se puede establecer la prevalencia de anomalías cromosómicas estructurales en 1:227.

Garrido et al. (2002) en un estudio con 1991 donantes de ovocitos, estudiaron el cariotipo a 563 mujeres. Encontraron nueve cariotipos alterados, el 1,4% (1:70) y diez variantes polimórficas lo que supone el 1,77% (1:56). Revisando los datos presentados por estos autores, podemos excluir de los cariotipos alterados, dos inversiones pericéntricas del cromosoma 9 y un 9ph, que hoy día se consideran variantes polimórficas, quedando la prevalencia de alteraciones cromosómicas en 0,89% (1:113); de ellas, son anomalías numéricas, por lo que la tasa de anomalías estructurales es del 0,53% de 1:188.

En un estudio con 1.196 donantes de ovocitos en Francia (Célia Ravel et al. 2007) se obtuvieron unos resultados de 14 anomalías (1:85), 6 de ellas estructurales (1:199), de

las cuales 5 eran translocaciones recíprocas, 1 robertsoniana y 1 inversión del cromosoma 1. Además en dicho estudio, se reportan 8 anomalías numéricas (1:149), una trisomía X y el resto eran mosaicos. Esta alta prevalencia de anomalías cromosómicas las explican los autores basándose en los motivos que llevan a las donantes a donar. En Francia la donación es voluntaria y gratuita, por lo que las donantes lo son por un acto de solidaridad con los que no pueden tener hijos, y muchas de estas donantes han sufrido en familiares dicha imposibilidad, lo que les lleva a donar. La infertilidad está relacionada con las anomalías cromosómicas, por lo que puede que estas donantes portadoras provengan de familias con riesgo para dichas anomalías. (Ravel et al., 2007). Revisando los resultados de este estudio podemos excluir del mismo 1 de las 8 anomalías numéricas, pues es una situación en mosaico que afectan a menos del 5% de las células. De modo que la prevalencia de alteraciones numéricas sería del 1/171; aún con esta revisión de los resultados, sigue siendo una prevalencia para anomalías numéricas en población sana adulta muy alta respecto a población de recién nacidos. Podemos ver todos estos datos resumidos en la siguiente tabla:

Autor	n	Anom. Totales	Estructurales	Numéricas
Wallerstein, 1998	73	2 (1:36)	2 (1:36)	0
Marina et al, 1999	227	2 (1:113)	1 (1:227)	1 (1:227)
Garrido et al, 2002	563	4 (1:140)	2 (1:281)	2 (1:281)
Ravel et al, 2007	1196	14 (1:85)	6 (1:199)	8 (1:149)
Presente estudio	2960	10 (1:296)	10 (1:296)	0

Tabla 26: Anomalías cromosómicas en donantes de gametos n;(%)

Los datos publicados en poblaciones de donantes de ovocitos tienen, como acabamos de ver, un número de casos bajo, salvo el estudio de Ravel et al (2007) y el presente estudio.

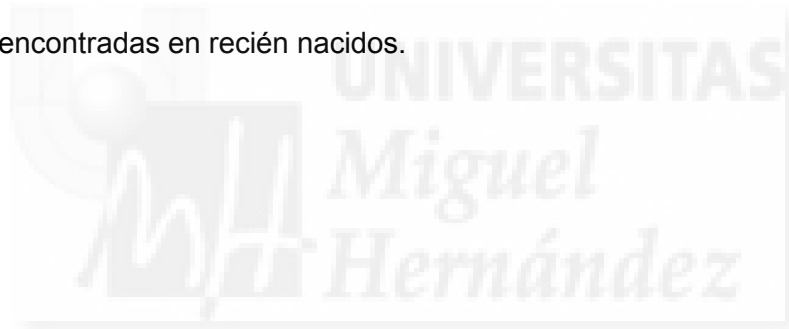
Tomadas en consideración todas las cifras expuestas, vemos que en recién nacidos, (Ver Tabla 24 y 25) la prevalencia de alteraciones cromosómicas numéricas de los cromosomas sexuales varía entre 1/489 y 1/966 y la de alteraciones estructurales entre 1/348 y 1/2081.

En nuestros resultados no hemos encontrados ninguna alteración numérica de cromosomas sexuales, ni siquiera en mosaico. Dicha ausencia se puede explicar, como se comentó anteriormente, porque se ha producido un cribado previo de candidatas a donantes mediante la entrevista personal, donde se recogen datos clínicos y familiares, por lo que si alguna candidata presentaba algún rasgo fenotípico, por mínimo que fuera, o antecedente familiar, era descartada de entrada. Incluso con esta selección mediante la historia, sería teóricamente posible que alguna mujer con niveles bajos de mosaicismo del cromosoma X no presentara fenotipo o estuviera enmascarado. No obstante, en un estudio recogido por Gardner et al (2012) en una población de 34910 recién nacidos en Dinamarca, se establece una prevalencia de variantes de síndrome de Turner de 1/2380, y en el metaanálisis de Bhasin et al, (2005) la prevalencia de dicha alteración en recién nacidos es de 1/2739. Por tanto es fácilmente explicable que en 2960 cariotipos de que consta nuestro estudio, no haya ninguno con alteraciones cromosómicas numéricas.

Respecto a las alteraciones cromosómicas estructurales nuestra cifra es consistente con lo publicado en la literatura (Ver Tabla 26), si bien de los cuatro estudios publicados, tres tienen un número muy bajo (Wallerstein et al. 1998; Marina et al.

1999; Garrido et al. 2002) y sólo el de Ravel et al (2007) tiene un número de casos a tener en cuenta y aun así, el presente estudio casi triplica el número de donantes estudiado respecto a Ravel et al (2007).

Nuestro estudio es el que indica una prevalencia menor de alteraciones cromosómicas estructurales, que se acerca a lo publicado en recién nacidos y que muy probablemente se debe al elevado número de casos estudiados. Apoyando esta interpretación, nos encontramos con el estudio de Ravel et al (2006) en más de 10.000 donantes de espermatozoides. Dichos autores encuentran una prevalencia de anomalías cromosómicas estructurales en varones sin fenotipo de 1:485. Es decir, que con mayor número de casos estudiados nos aproximaríamos a las tasas de prevalencia encontradas en recién nacidos.



6.2.4 Variantes cromosómicas

En ocasiones, existen una serie de cambios en la morfología, tamaño y propiedades tintoriales de regiones del cromosoma, que no conllevan ningún cambio fenotípico y que son relativamente frecuentes y heredables. Estos cambios del cromosoma se conocen como variantes cromosómicas, cromosomas heteromórficos o heteromorfismos (Conferencia de París 1975).

Las variantes cromosómicas se producen en la región heterocromática de algunos cromosomas y las podemos dividir en:

- a) Heteromorfismos en el brazo corto de los cromosomas de los grupos D y G
- b) Heteromorfismos pericéntricos en el brazo largo de los cromosomas 1, 9 y 16
- c) Variación en la longitud del cromosoma Y

Las prevalencias de las diferentes variantes cromosómicas varían dependiendo del estudio. En la siguiente tabla se resumen algunos de estos estudios:

Heteromorfismos que afectan a los cromosomas del grupo D (14,15 y 16) y G (21,22):

Población	N	%(x:xx)	Autor
Alemana	280	9,7 (1:10)	Zankl & Zang 1971
Italiana	298	7,04 (1:14)	Battaglia et al. 1971
Estadounidense	2444	23 (1:4)	Lubs et al, 1970
Caucásico (Americanos)	3476	21,32 (1:5)	Lubs et al, 1971
Estonia	203	18,72 (1:5)	Mikelsaar et al. 1975
Escocesa (Edimburgo)	1320	0,08 (1:1250)	Buckton et al., 1980
Escocesa	2291	4,1 (1:24)	Ferguson-Smith 1974
España (presente estudio)	2960	4,1 (1:24)	Urbano et al, 2014

Tabla 27: Polimorfismos de los cromosomas de los grupo D y grupo G %(x:xxxx)

La frecuencia de la prevalencia de heteromorfismos que afectan a los cromosomas de los grupos D y G va desde el 0,08%(1:1250) en recién nacidos de Edinburgo (Buckton et al. 1980) hasta el 23% (1:4) en población Estadounidense (Lubs and Ruddle 1970). Los estudios demuestran una gran heterogeneidad respecto a las prevalencias encontradas, nuestros datos reflejan una prevalencia similar a la descrita en población escocesa por Fegurson-Smith et al, 1974.



Respecto a las variantes que afectan a los cromosomas 1,9 y 16, nos encontramos con los siguientes datos:

Población	N	1qh+	9qh+	Inv 9	16qh+	Autor
Británico	467	3 (1:33)	2.2 (1:45)			Buckton et al. 1976
Italiana	469	0	0	-	0	Simi & Tursi 1982
Estadounidense	376	8,10 (1:12)	8	0,6	0	Müller et al. 1975
Caucásico	35	4,28 (1:23)	5	2,5	-	Craig-Holmes 1977
Grecia	600	-	12,9	2	-	Metaxotou et al. 1978
Estonia	40	0,01 (1:10000)				Kivi & Mikelsaar 1980
Escocesa	101	5,4 (1:18)	3,5			Buckton, 1976
España (presente estudio)	2960	0.81 (1:123)	2 (1:49)	0,78 (1:128)	0,30 (1:329)	Urbano et al, 2014

Tabla 28: Polimorfismos de los cromosomas 1, 9 y 16 n(%:x:xx)

La prevalencia de 1qh+ en población Europea va desde 0% en población Italiana (Simi and Tursi 1982) hasta 8,10% (1:12) en recién nacidos de Nueva York (Müller, Klinger, and Glasser 1975).

La prevalencia de 9qh+ en población Europea varía desde la ausencia en población Estonia (Kivi and Mikelsaar 1980) al 12% (1:8) en población Griega (Metaxotou et al. 1978)

La prevalencia de la inversión del cromosoma 9 va desde 0% en población de la Isla de Barras (Escocia) (Buckton et al. 1976), Caucásicos de Colorado (Verma, Dosik, and Lubs 1978) hasta el 6,3% (1:16) presente en población de Estonia (Kivi and Mikelsaar 1980).

Por último, el cromosoma 16qh+ está presente en población Europea en un rango de 0% en la Isla de Barras (Buckton et al, 1976) hasta 6% (1:17) en caucásicos de Indiana (Palmer et al. 1975)

Existe una gran heterogeneidad en los estudios de prevalencias de heteromorfismos, tanto en población sujeta a estudio como los datos obtenidos. Es difícil observar unos valores similares de un estudio a otro, nuestros datos aportan prevalencias sobre población Española adulta sana, no definidas hasta ahora. Si sumamos todos los heteromorfismos encontrados en nuestro estudio, la tasa de prevalencia llega hasta el 8,07% (1:12), lo que indica que es hallazgo bastante común en la población. Los heteromorfismos aparecen por igual, en población sana, en varones y mujeres (Bhasin 2005), por lo que podemos inferir que casi el 10% de la población española es portadora de una variante cromosómica. Es la primera vez, que nosotros sepamos, que se aporta este dato en la literatura científica.

El significado biológico de estas variantes cromosómicas no está del todo claro, aunque se ha reportado en muchos artículos la relación entre estas variantes polimórficas y un fenotipo determinado, por ejemplo, relación con el Síndrome de Marfan (Tjio, Puck, and Robinson 1960; Kallen and Levan 1962) con el Síndrome de Down (Dekaban, Bender, and Economos 1963; Subrt, Blehová, and Kucera 1968; Markovic et al. 1970). La presencia de un heteromorfismo de satélite ps+ del grupo G, se asoció con bajo peso al nacer y malformaciones (Lubs and Ruddle 1971). Altas prevalencias de heteromorfismos relacionados con los satélites se han observados en niños con problemas psiquiátricos (Crandall, Carrel, and Sparkes 1972).

Por otra parte hay otros muchos estudios que contradicen estos hallazgos, como por ejemplo los de Nielsen et al. 1974, Funderburk et al. 1978, y Wang & Hamerton 1979,

que no encuentran asociación entre los heteromorfismos y una clínica determinada, concluyendo que los portadores de estos heteromorfismos son personas sanas.

Los resultados de los estudios que revelan una asociación clínica de los heteromorfismos resultan controvertidos y contradictorios debido a las pequeñas y seleccionadas poblaciones estudiadas y a la dificultad en el diseño del estudio (Wyandt, Tonk, and Vijay 2004).

Bhasin en su revisión de 2005, concluye que los portadores de una variación polimórfica son aparentemente normales.

La European Cytogeneticists Association (ECA) recomienda no incluir las variantes heteromórficas en los informes de cariotipo, puesto que son considerados como variantes de la normalidad (Hastings et al. 2007).

No obstante lo anterior, el porcentaje de portadores de heteromorfismos es mayor en población infértil que en población general (Yakin, Balaban, and Urman 2005; Madon, Athalye, and Parikh 2005; Rueda et al. 2007). De hecho, se ha observado que un 12% de los pacientes que acuden a consulta de reproducción por fallo reproductivo, presenta algún tipo de variante cromosómica (Rueda et al. 2007).

Un reciente estudio pone de manifiesto la asociación entre las mujeres portadoras del polimorfismo 9qh+ y fallo reproductivo (Sípek et al. 2014), lo que unido a lo anteriormente publicado sobre la inversión del cromosoma 9, demuestra que los heteromorfismos en este cromosoma están íntimamente relacionado, de alguna manera, con la infertilidad (Uehara et al. 1992; Madon, Athalye, and Parikh 2005; Yakin, Balaban, and Urman 2005; Sahin et al. 2008; Minocherhomji et al. 2009), aunque no se ha descrito el mecanismo por el que los heteromorfismos disminuyen la fertilidad de los portadores. También se ha demostrado que un número significativo de

los varones con variantes cromosómicas tienen una FISH de espermatozoides con unas cifras de aneuploidías por encima de lo normal (Rueda et al. 2007; Rueda et al. 2013) lo que sugiere que las variantes cromosómicas podrían tener un efecto sobre la meiosis. Esto conlleva que los embriones procedentes de personas con alguna variante cromosómica son de peor calidad aunque no parece afectar a su viabilidad (Poveda et al. 2010). Estos datos deben tomarse con cautela, pues no hay hasta la fecha más publicaciones al respecto.



6.3 Fibrosis quística

6.3.1 Prevalencia portadores mutaciones gen *CFTR*

La Fibrosis quística tiene una incidencia de 1:2500 a 1:3500 niños recién nacidos vivos y una tasa de portadores de 1:25, en individuos caucásicos (Beudet 1992; Davis, Drumm, and Konstan 1996; Palomaki et al. 2002) por lo que se sitúa como la enfermedad genética autosómica recesiva más común entre los caucásicos. Estudios de screening de portadores de mutaciones en el gen *CFTR*, más recientes, de Picci et al. (2010) y Rohlf et al (2011), han puesto de manifiesto que la tasa de mutaciones es menor de la indicada (1/28 en caucásicos americanos a 1/31 en caucásicos de Italia). En población hispana de EEUU la tasa de portadores descrita es de 1/59 (Rohlf et al. 2011). Dada la globalización actual y el intenso intercambio de población en los países occidentales, se ha propuesto una tasa de portadores “panétnica” de 1/38 (Rohlf et al. 2011).

En la población Española la incidencia de Fibrosis Quística en recién nacidos, se sitúa entre 1:3750 (Colombo and Littlewood 2011) y 1:4000 (Armas-Ramos et al. 1994; Gil et al. 2003). Esto nos permite calcular la tasa de portadores utilizando la fórmula del equilibrio de Hardy-Weinberg, que se sitúa en la población Española en 1:32, similar a la tasa “panétnica” descrita arriba. Estudios recientes como el de Ezquieta et al. (2005) establece la tasa de portadores en 2,2% (1:47). Esta incidencia es más parecida a los países vecinos, como Italia 1:4000 (Bossi et al. 1999) y Francia 1:4700 (M Claustres et al. 2000).

La agenesia bilateral de los conductos deferentes es una patología también causada por mutaciones en el gen *CFTR*, y se encuentra en el 1-2% de varones infértiles y en

el 25% de varones con azoospermia obstructiva (Jequier, Ansell, and Bullimore 1985; Patrizio et al. 1993; Oates and Amos 1994).

Respecto a estudios realizados en donantes de gametos, Landaburu et al. (2013) encuentran en un estudio de 372 donantes de espermatozoides una prevalencia de 1,61% (1:62), dato que hay que tomar con cautela por el relativamente bajo número de casos. No obstante, este y los siguientes que presentamos son estudios de portadores de mutaciones y no datos obtenidos a partir de tasas de enfermedad. Los estudios de portadores de mutaciones se realizan como screening en poblaciones determinadas, fundamentalmente de donantes de gametos y no se estudia todo el gen, sino un número limitado de mutaciones que cubren un porcentaje en torno al 75-83% de las mutaciones presentes en población española. Los kits comerciales que se utilizan con mayor frecuencia cubren entre 32 y 50 mutaciones, todos ellos incluyen el panel mínimo de 23 mutaciones recomendado por la ACOG (Watson et al. 2004) para screening de portadores. El porcentaje de población que cubre este panel de 23 mutaciones varía entre el 88,3% en población caucásica del norte de Europa al 69% en Afroamericanos y 57% en Latinoamericanos (Grody et al. 2001; Watson et al. 2004).

Un estudio realizado en donantes de ovocitos en España ha dado como resultado que un 3.8% (1:26) de las donantes eran portadoras de un alelo mutante, (Ramos-Acosta, 2007), aunque el estudio está muy limitado por el bajo número de donantes que participaron en el mismo, tan solo 77 y la mayoría de origen canario, por lo que la población de estudio está sesgada.

La siguiente tabla resume los datos de prevalencia de portadores de un alelo mutado en diferentes estudios publicados, tanto en población general como en donantes de gametos:

Población	Portadores	n	Autor
Italia	3,23% (1:31)	59782	Picci et al, 2010
USA (Panétnico)	2,63% (1:38)	364890	Rohlfs et al, 2011
USA (Hispano)	1,69% (1:59)	60930	Rohlfs et al, 2011
USA (Caucásico)	3,57% (1:28)	158658	Rohlfs et al, 2011
España	2,12% (1:47)	300	Ezquieta et al, 2005
España (Canarias)	3,8% (1:26)	77	Ramos-Acosta, 2007
España (Presente Estudio)	1,99% (1:50)	1857	Urbano 2014

Tabla 29: Prevalencia de Portadores de mutaciones en el gen *CFTR* n;(x:xx)

En nuestro estudio hemos encontrado un total de 37 mutaciones, lo que supone una prevalencia de portadores de mutaciones en el gen *CFTR* de 1:50, que si tenemos en cuenta que la sensibilidad del test utilizado es del 75-83% podemos corregir esta dato a 1:42, que se aproxima mucho a la prevalencia descrita en la población española en cribado neonatal (Armas-Ramos et al. 1994; Ramos-Acosta 2007; Gil et al. 2003; Ezquieta et al. 2005) y confirman el hecho de que la tasa de portadores en población del sur de Europa es menor que la del norte.

Según el presente estudio la distribución geográfica de la prevalencia de mutaciones dentro de España no es estadísticamente significativa, aunque es en el Levante donde la tasa de prevalencia es menor (1,53%) respecto al Norte (2,30%) y el Centro (2,27%) (p-valor = 0.44), de modo que podemos concluir que la población española es homogénea en cuanto a la tasa de prevalencia de mutaciones para el gen CFTR. No sabemos si esta homogenización se debe a los cambios culturales y movimiento poblacional ocurridos en España en desde la mitad del siglo XX o han sido siempre así.



6.3.2 Distribución de las mutaciones del gen *CFTR*

En relación con la distribución de mutaciones del gen *CFTR*, la mutación más prevalente de todas las poblaciones estudiadas es la F508del (Moskowitz et al. 2010). Sin embargo las mutaciones del gen de la Fibrosis quística poseen una gran heterogeneidad geográfica, apareciendo mutaciones con mayor frecuencia según la región o etnia donde realizamos el estudio. La mutación F508del supone entre el 70% (Palomaki et al. 2002) y el 80% (De Boeck et al. 2014) de las mutaciones del gen *CFTR* en la mayoría de los países, sobre todo en aquellos pertenecientes al norte de Europa.

Es en los países mediterráneos donde se encuentra la mayor heterogeneidad de mutaciones en el gen *CFTR* (Estivill, Bancells, and Ramos 1997; Bobadilla et al. 2002). Respecto a las mutaciones más comunes en nuestro país, nos encontramos que la F508del, aparece en un 51,74% seguida por la G542X con un 7,6% y la N1303K con un 2,92% (Alonso et al. 2007). Estos datos son según un metaanálisis de Bobadilla et al, 2002 de 52,7% para la F508del, 8% para la G542X, 2,5% para la N1303K (datos provenientes de Chillón et al, 1994; Casal et al, 1997 y Estivill et al, 1997). Según nuestro estudio, también la mutación F508del es la más común y aparece en un 43,48% de los casos, la mutación I148T es la segunda más común con un 19,57% y la mutación G542X en el 6,52% de los casos. La N1303K aparece en cuarto lugar con un 4,35%. Estas tasas de mutaciones encontradas concuerdan con lo descrito en la literatura (Chillón et al. 1994; Casals et al. 1997; Estivill, Bancells, and Ramos 1997; Bobadilla et al. 2002; Alonso et al. 2007). Esta heterogeneidad de mutaciones en el gen *CFTR* se explica por la función que han tenido los países del mediterráneo, como España, Turquía, Grecia o Bulgaria, de puerta de entrada de poblaciones a Europa a

lo largo de los siglos, por lo que en estos países se encuentran un mayor número de mutaciones diferentes que en los países del centro de Europa, menos expuestos a la mezcla de poblaciones (Bobadilla et al. 2002).

Respecto a la F508del comparamos su presencia en las tres áreas geográficas estudiadas, no evidenciándose diferencias significativas entre el Norte con un 57,14%, el Centro con un 58,33% y el Levante con el 45,45%, de la Península Ibérica (p -valor=0.4484). Este dato contrasta con lo reportado por Estivill et al, 1997, que sitúa el porcentaje de la mutación F508del en el norte de la península ibérica en 61%, en el centro de 47,5% y en el levante del 51,4%. Por comunidades autónomas estos valores son del 83,3% en Asturias, el 46,4 en la Comunidad Valenciana y el 51% en Madrid. Si bien los valores del centro y levante concuerdan con nuestros datos, la única discrepancia la encontramos en lo que respecta al norte de la península, en especial Asturias. El descenso de la mutación F508del en Asturias puesto de manifiesto por el presente estudio puede deberse a que en estos más de 17 años transcurridos entre el estudio de Estivill y el nuestro ha habido un cambio socio-económico importante y llamativo que ha hecho que una región que antes no recibía inmigración foránea haya visto aumentada esta tasa y que eso esté diluyendo la presencia de la mutación F508del y aproximando las tasas a las del resto de la península.

La mutación I148T fue inicialmente catalogada como causante de fibrosis quística y/o ausencia bilateral de los conductos deferentes (Bozon et al. 1994) pero gracias al avance en las tecnologías de detección de mutaciones, se ha podido ver que esta mutación aparece 100 veces más en portadores que en enfermos, por lo que su estatus de patogénica queda en entredicho (Rohlf et al. 2002; Strom et al. 2007). Finalmente se ha evidenciado que la mutación I148T solo causa enfermedad cuando

está asociada a otra mutación causal, como la c.3199del6 o la c.3395insA (Mireille Claustres et al. 2004). Por esta razón esta mutación ha sido eliminada de los paneles de mutaciones a estudiar propuestos por las sociedades científicas así como de los kits comerciales de detección de mutaciones. Nuestros datos tienen la mutación I148T debido a que hasta el año 2012 utilizábamos un kit que la incluía. No obstante, se han eliminado los datos a la hora de establecer las prevalencias (Tabla 14, Tabla 15 y Tabla 16).

Debido a esta heterogeneidad de mutaciones del gen *CFTR* tan alta en población española respecto a países del centro y norte de Europa, en los screening que se realicen a donantes de gametos deben emplearse paneles que incluyan el mayor número de mutaciones posibles, siempre que sean mutaciones que afecten a un número significativo de población. Boadilla et al, 2002 determinaron que con el estudio de 21 mutaciones específicas de población española se puede alcanzar una tasa de detección de 80,2%, de las cuales solo 8 mutaciones están presente en la población por encima del 1%. De hecho, la mayor parte de las 1700 mutaciones descritas en el gen *CFTR* lo están en familias concretas, por lo que no tendría sentido su estudio en un panel de screening, pues no aumenta la sensibilidad de detección del estudio. Casal et al, 1997 demostraron que la población Española es de las más heterogéneas reportadas hasta ese momento, y establecieron que el poder de detección de los kits comerciales no superaba el 70% en población española. En la actualidad, la mayor parte de grupos utiliza un kit que detecta 50 mutaciones llegando a una tasa de detección del 83% en nuestra población. Algo que creemos que es de suma importancia en el screening de mutaciones en el gen *CFTR*.

6.3.3 Polimorfismo 5T

Los pacientes con ausencia bilateral de los conductos deferentes presentan dos mutaciones, un 88% posee una mutación de efecto fenotípico severo y una mutación con efecto fenotípico medio y un 12% posee dos mutaciones de efecto medio (M Claustres et al. 2000). En los pacientes con fibrosis quística el 88% posee dos mutaciones severas en ambos alelos y el 11% posee una mutación severa en un alelo y una mutación media en el otro alelo (M Claustres et al. 2000). El polimorfismo 5T es la mutación de efecto fenotípico medio más común, presente en un 5% (1:20) de la población general (Chillón et al. 1994) mientras que en la población con agenesia bilateral de los conductos deferentes llega al 21% (Radpour et al. 2008). El efecto de 5T implica un fallo en el splicing del intrón 8 por lo que la proteína pierde función (Chu et al. 1993) porque no puede producirse la maduración del ARN mensajero (Delaney et al. 1993; Strong et al. 1993). En presencia de otra mutación, los varones portadores de la premutación 5T pueden desarrollar agenesia bilateral de los conductos deferentes, fibrosis quística o en el 40% de los casos tener fenotipo normal (Groman et al. 2004), por lo que se ha definido la mutación 5T como una mutación de efecto fenotípico medio y con penetrancia incompleta (Cuppens et al. 1998). En nuestro estudio la mutación 5T aparece en el 7,75% (1:13) de las donantes, cifra ligeramente más alta que el 5% al que hacíamos referencia arriba en población caucásica, aunque estadísticamente no significativa (p -valor=0,4133). Hasta donde nosotros sabemos, nuestro estudio es el primero realizado en población española.

Aunque el ACOG no recomienda el estudio de la región politimidínica del intron 8 en el diagnóstico de pacientes de fibrosis quística, ya que la presencia de este polimorfismo por sí sola no causaría la enfermedad ni la ausencia de los conductos deferentes, sí se

recomienda en estudios de screening de donantes de gametos o en las parejas de las receptoras (American Society for Reproductive Medicine 2008). Consideramos que es importante hacer este estudio puesto que es una mutación que puede ocasionar, si se hereda junto con una mutación en el gen *CFTR*, tanto esterilidad masculina debido a la ausencia bilateral de los conductos deferentes, como la propia enfermedad de fibrosis quística, aunque con un fenotipo impredecible, desde síntomas leves hasta la enfermedad clásica (Groman et al, 2004).



6.4 Expansión del triplete CGG en el gen *FMR1*

El síndrome de X-Frágil es la causa más común de retraso mental hereditario y la principal causa hereditaria conocida de trastornos del espectro autista (Hagerman and Hagerman 2002). El síndrome de X-frágil se produce por la expansión del trinucleótido CGG en la región no traducible 5' del gen *FMR1*, causando fenotipo completo cuando se superan las 200 repeticiones del triplete. Esta mutación produce un silenciamiento transcripcional y por lo tanto una pérdida de la proteína FMRP (Oberlé et al. 1991; Pieretti et al. 1991; Verkerk et al. 1991). El fenotipo encontrado en los individuos portadores de una expansión del triplete CGG en el gen *FMR1* varía dependiendo del número de repeticiones del que sean portadores, de esta forma se han establecido varios rangos (Nolin et al. 2003):

Normal: de entre 6 y 44 repeticiones, son alelos estables.

Zona gris o intermedia: 45-55 repeticiones, no se conoce bien su funcionamiento pero se ha establecido que pueden ocasionar una mutación completa en dos generaciones.

Premutación: 56-200 repeticiones, pueden ocasionar mutación completa en la siguiente generación.

Mutación >200 repeticiones, fenotipo completo.

Como se observa, a partir de las 44 repeticiones CGG el alelo se vuelve inestable, pudiendo incrementarse el número de repeticiones en la siguiente generación.

La prevalencia del síndrome de X frágil para caucásicos varía desde 1:3717 (Crawford et al. 2002) y 1:8918 (P. a Jacobs et al. 1993) en varones de la población general, según los diferentes estudios.

El mayor estudio realizado hasta la fecha, en paciente con retraso mental, es el de Strom et al de 2007, en 59525 mujeres y 59707 hombres sin historia familiar previa de Síndrome de X-Frágil; según este estudio, la prevalencia de mujeres con alelos de más de 200 repeticiones es de 0,61% (1:164); de portadores de premutación de 1,7% (1:59) y portadores de zona gris o intermedia de 2,2% (1:45); en varones estas prevalencias son de 1,4% (1:71) para mutación completa, 0,56%(1:178) para premutación y de 0,87%(1:115) para portadores de zona gris o intermedio.

En población general, es decir sin ningún tipo de patología, existen diversos estudios que miden la prevalencia de repeticiones del trinucleótido CGG (Ver Tabla 30). Así, en un estudio realizado en 58.916 niñas caucásicas de entre 7 y 10 años en Estados Unidos, muestra unas prevalencias para la mutación completa de 0; para portadoras de premutación de 1:335; y para portadoras de un alelo en zona intermedia o gris de 1:16 (Crawford et al. 2002). Un estudio en 10572 varones de población general estima las prevalencias para portadores de premutación de 1:813 (Dombrowski et al. 2002).

Los últimos datos publicados respecto a prevalencias en población general son de este mismo año, y es un metaanálisis donde se recogen 164.212 casos reportando unas prevalencias en mujeres para mutación completa de 1:11000 y de portadoras de premutación de 1:291 (Hunter et al. 2014).

Estas diferencias entre las prevalencias de los primeros estudios (P. a Jacobs et al. 1993; Rousseau et al. 1995) y las actuales son debidas a la mejora en las técnicas que se utilizan para el diagnóstico de la enfermedad, a las poblaciones estudiadas y al número de casos (Hunter et al. 2014).

Respecto a estudios realizados en mujeres en edad reproductiva sin historia familiar establece la prevalencia de portadores de una premutación de 1:259 y de 1:177 para la zona gris (Rousseau et al. 1995). El estudio de Pessoa sitúa estas prevalencias en 1:68 para portadoras de premutación (Pessoa et al. 2000). Por último Cronister muestra una prevalencia de premutación de 1:250 y una prevalencia de zona intermedia o gris de 1:52 (Cronister et al. 2008).

Como vemos, existe una gran diferencia de prevalencia de portadores de premutaciones entre 1:45 y 1:813 y portadores de zona gris entre 1:16 y 1:291. Esta diferencia, que es paralela a la diferencia de prevalencia del síndrome de X-frágil, se debe, probablemente a que las poblaciones estudiadas son distintas.

En España se ha estimado la prevalencia de Síndrome de X-frágil en pacientes con retraso mental de 1:20 (Milà et al. 1997) lo que ha permitido realizar una estimación de la prevalencia en la población general de 1:6200. En un estudio realizado sobre 5000 recién nacidos varones, la prevalencia de afectos de síndrome de X-Frágil es de 1:2466 y la prevalencia de portadores de premutaciones de 1:1233. La misma autora hace una estimación de la prevalencia de premutación en mujeres sanas de 1:411, teniendo en cuenta que la proporción de mujeres portadores de premutación respecto a los varones es de 3:1 (Dombrowski et al. 2002).

Nuestro estudio por tanto es el único realizado en España en mujeres sanas en edad reproductiva, por lo que aporta datos relevantes sobre la prevalencia de portadoras en nuestro entorno mostrando unos resultados de 1:170 para portadoras de premutaciones y de 1:14 para portadoras de alelos en la zona intermedia o gris (ver Tabla 18 y Tabla 30).

Como se observa nuestros datos indican que la prevalencia de premutaciones en las mujeres de nuestra población es mayor que la que se tenía establecida en la actualidad. Ello es debido a que a pesar de que nuestro datos se basan en una población de 851 mujeres, es una población bastante menor que la estudiada por Rifé, si bien dichos autores no obtienen el dato de mujeres con premutación de modo directo, sino estimado (Rifé et al. 2003).

Población	Zona Gris	Premutación	Autor
Femenina No seleccionada	1:177	1:259	Rousseau et al. 1995
Femenina No seleccionada	1:16	1:335	Crawford et al. 2002
Femenina Historia previa/Fenotipo	1:59	1:45	Strom et al. 2007
Masculino no seleccionado	1:813	1:59	Dombrowski et al. 2002
Femenina no seleccionada	1:68		Pesso et al. 2000
Masculina Recién Nacidos (Extrapolado)		1:411	Rifé et al. 2003
Femenina General	1:52	1:250	Cronister et al. 2008
Femenina No seleccionada	1:291		Hunter et al. 2014
Femenina No seleccionada (Presente Estudio)	1:170	1:14	Urbano 2014

Tabla 30: Prevalencia de portadores de alelos Zona Gris y Premutación en el gen *FMR1*

Debido a la inestabilidad del alelo premutado, del presente estudio se deduce que 1 de cada 170 donantes debe ser excluida por el riesgo de que uno de los hijos nacidos a partir de sus ovocitos tenga retraso mental. Además estas mujeres portadores de premutaciones deben recibir adecuado asesoramiento genético pues aunque las aunque las personas portadoras de una premutación no desarrollen el síndrome de X frágil, pueden desarrollar otras afecciones relacionadas con la expansión del trinucleótido en el gen *FMR1*, como la Ataxia asociada al Síndrome de X frágil o FXTAS (Hagerman and Hagerman 2002; Sébastien Jacquemont et al. 2003) e incluso un fallo ovárico prematuro (Allingham-Hawkins et al. 1999).

Más complicado es el manejo de donantes de ovocitos con repeticiones del trinucleótido CGG en el rango de la zona gris (Reiss et al. 1994). De hecho los primeros estudios realizados demostraron que las mujeres que poseen entre 41-60 repeticiones no transmiten la enfermedad completa (Rousseau et al., 1995), Recientemente se ha puesto de manifiesto cómo una mujer portadora de una premutación de 56 repeticiones ha dado lugar a una expansión de más de 200 repeticiones dando lugar a una mutación completa (Fernandez-Carvajal et al. 2009). El caso reportado por Fernández-Carvajal con 56 repeticiones es el que se considera, hasta la fecha, límite para establecer el rango de premutación. No se ha publicado que por debajo de 56 repeticiones CGG se origine una mutación completa que provoque retraso mental en una generación. Por debajo de dicha cifra y hasta 45 repeticiones el alelo es inestable y se puede originar más de 55 repeticiones CGG en una generación, considerándose esta zona como zona gris.

A pesar de que hay grupos de reproducción asistida que aceptan estas donantes de ovocitos en la zona gris (Lledo et al. 2012) es un tema cuanto menos controvertido,

puesto que aunque el riesgo de inestabilidad de estos alelos es bajo, inferior al 1,1%, (Nolin et al. 2003), en nuestra opinión es suficiente como para rechazar a estas donantes, toda vez que con sus ovocitos existe la posibilidad de que los hijos estén en el rango de premutación, y por lo tanto en riesgo de desarrollar ataxia relacionada con X-Frágil y los nietos, retraso mental.



6.5 Estudio de mutaciones en el gen HBB

Las globinopatías son las alteraciones monogénicas más frecuentes, y se definen como alteraciones de las cadenas de la globina (Vives Corrons 2001). Pueden ser estructurales o talasémicas, destacando la drepanocitosis o anemia falciforme en las primeras y la Beta talasemia en las segundas (Cabot Dalmau et al. 1998)

Alrededor del 4,5% de la población mundial es portadora sana de una mutación relacionada con globinopatías y cada año nacen 300.000 niños afectados (Angastiniotis et al. 1995). La mayor tasa de globinopatías la encontramos en el área del mediterráneo, donde la tasa de portadores combinada para Beta talasemia y Anemia Falciforme es muy variable, desde el 9% para Grecia, 5% para Italia, 1,6% para Portugal y 0,51% para España; incluso en poblaciones más cerradas como las islas de Chipre y Cerdeña, la tasa de portadores es mayor (18% y 14%, respectivamente) (Angastiniotis et al. 1995). En el norte del continente, la prevalencia es mucho menor: 0,14% en Dinamarca y 0,19% en Alemania (Angastiniotis et al. 1995). Para el resto del mundo se ha establecido una prevalencia de, 13,3%, en África, 2% en América, 4,1% en Asia y 1,3% en Oceanía (Angastiniotis et al. 1995).

La B-Talasemia es la globinopatía talasémica más común en las poblaciones del Mediterráneo, el Medio Oriente, Sudeste Asiático y China, sobre todo en las zonas castigadas históricamente por la malaria (Weatherall et al. 1995). Esto es debido a que existe una selección positiva de los individuos portadores de un alelo mutado lo cual le da cierta resistencia a la malaria, por lo que la tasa de portadores de un alelo mutado en estas poblaciones es superior al de las poblaciones no relacionadas históricamente con la malaria (Thein 1993; Weatherall et al. 1995).

En España la Beta Talasemia tiene una distribución geográfica muy heterogénea, así en 1986 se publicó un estudio por el Grupo de Estudio de Hemoglobinopatías y Talasemias, mediante el análisis hematométricos de 25.000 individuos de diferentes regiones de España, demostrando la amplia heterogeneidad de la enfermedad, desde el 0% del País Vasco hasta el 5% de la isla de Menorca. En estudios posteriores la prevalencia media en España se situó en el 0,4% (1:250) (Villegas 2006). El mayor porcentaje de portadores lo encontramos en la isla de Menorca con un 2,46% (López-Escribano et al. 2012); en Extremadura la prevalencia es del 0,53% (Martín Núñez et al. 1995) y en la provincia de Huelva se ha establecido en 0,81% (Benito et al, 1996). En los últimos años se han realizado en algunas comunidades autónomas estudios de cribado en recién nacidos, como por ejemplo en Madrid donde se analizaron 3.365 recién nacidos estableciendo una tasa de prevalencia de 0.77% (1:129) (Joyanes et al. 2006). En otras comunidades como Cataluña el cribado neonatal puesto en marcha fue en población dirigida, por lo que no puede establecer prevalencias de la población general.

En nuestro estudio se analizaron 547 donantes de ovocitos, que pertenecen todos a un mismo centro de reproducción asistida de Madrid dando una tasa de prevalencia de portadoras de 0,55% (1:182), tasa que se ajusta a lo descrito hasta ahora en nuestro país.

País	Afectados β talasemia	Autor
Chipre	14% (1:7)	Angastiniotis et al. 1995
Cerdeña	12% (1:8)	Angastiniotis et al. 1995
Grecia	9%	Angastiniotis et al. 1995
Italia	5%	Angastiniotis et al. 1995
España	0,51% (1:250)	Angastiniotis et al. 1995
Alemania	0,19%	Angastiniotis et al. 1995
Dinamarca	0,14%	Angastiniotis et al. 1995
País/Región	Portadores β Talasemia	Autor
Extremadura	0,53% (1:189)	Martín Núñez et al. 1995
Huelva	0,81% (1:123)	Benito et al, 1996
España	0.4% (1:250)	Villegas et al, 2006
Madrid	0.77% (1:129)	Joyanes et al. 2006
Menorca	2,46% (1:40)	López-Escribano et al. 2012
Baleares	0,77% (1:129)	López-Escribano et al. 2012
Madrid (Presente Estudio)	0,55% (1:182)	Urbano 2014

Tabla 31: Prevalencia de afectados y portadores de Beta Talasemia %;(x:xxx)

Respecto a la Anemia Falciforme o drepanocitosis, las prevalencias recogidas están entre 1:710 en 3.550 recién nacidos de Madrid (Dulín, Romero, and Bertoli 1997), 1:259 en 190.238 también en la comunidad de Madrid (Cela de Julián et al. 2007), de nuevo la mayor prevalencia se encuentra en las Islas Baleares, el estudio de López-Escribano reporta una prevalencia para anemia falciforme de 1:199 en 6.756 recién nacidos de las Islas Baleares (López-Escribano et al. 2009), esto se explica por el carácter endogámico de la población balear, sobre todo de las islas más pequeñas. Nuestro estudio revela que las mutaciones responsables de la Anemia Falciforme en nuestra población suponen el 1,10% y una prevalencia de 1:91. Este aumento puede explicarse por el bajo número de muestras analizadas (547) y, una vez más, por los constantes flujos migratorios producidos durante las últimas décadas.

País/Región	Portadores	Autor
Madrid	0,38% (1:259)	Dulín et al, 1997
Madrid	0,14% (1:710)	Cela de Julián et al, 2007
Baleares	0,5% (1:199)	López-Escribano et al. 2009
Madrid (presente estudio)	1,10% (1:91)	Urbano,2014

Tabla 32: Prevalencia de portadores de Anemia Falciforme %;(x:xxx)

En nuestra población la tasa de prevalencia combinada para las alteraciones de globinopatías es de 1,65% (1:61), tasa más baja que la reportada en nuestro país hasta el momento. Esta diferencia se puede explicar por el bajo número de muestras estudiadas y por el flujo migratorio (Villegas 2006).

La población estudiada fue remitida desde una clínica de Madrid donde confluyen las corrientes migratorias, tanto de las provincias periféricas del resto de España, como de países extranjeros, lo que hace que la heterogeneidad de la población que vive en Madrid se vea reflejada en las tasas de portadores de globinopatías encontradas en este trabajo.

Respecto a los estudios realizados en donantes de ovocitos, Reh et al, en Nueva York analizaron genéticamente a 129 candidatas a donante dando como resultado 14 candidatas con alguna hemoglobinopatía, lo que supone una prevalencia combinada para globinopatías del 11% (1:9), dividida en 3% (1:32) para Beta talasemia y de 3% (1:32) para Anemia falciforme (Reh et al. 2010). Esta baja tasa de prevalencia encontrada se podría explicar por los mismos argumentos que las encontradas en nuestro trabajo, el bajo número de individuos analizados y la heterogeneidad de la población, dado que no describen el tipo de población objeto de estudio.

En cuanto a las mutaciones más comunes encontradas que producen Beta Talasemia en España destaca la CD-39, representa entre el 20% y el 64% seguido de la mutación IVS-I-1, que en algunas provincias puede representar hasta el 60% (Ribeiro et al. 1997). Estas mutaciones siguen una distribución geográfica clara, la CD-39 es más común en las provincias del este de España (Pérez Sirvent et al. 1998; Bolufer-Gilabert, Pérez-Sirvent, and Moreno-Miralles 1998; De Luna et al. 1997; Amselem et al. 1988) y la IVS-I-1 es más común en las provincias del oeste del país (Ropero et al. 1994; Benito et al. 1996; Ribeiro et al. 1997). En nuestro estudio sólo se encontró como mutación causal de Beta Talasemia la 93-23 T>C, en dos casos, descrita principalmente en población cubana con ancestros españoles, lo que refuerza la hipótesis de la mezcla de poblaciones que ha ocurrido en los últimos años,

supuestamente esta mutación puede volver a aparecer en España, en tanto en cuanto los cubanos emigrantes que se establecieron aquí tengan descendencia en nuestro país.

En los estudios realizados mediante secuenciación completa del gen *HBB* se ha comprobado que el 87% de las candidatas a donantes de gametos presentan dos polimorfismos sin significado clínico, el c.9T>C (rs10768683) y el c.315+16G>C (rs713040), la presencia de estos polimorfismos no son motivo de exclusión de dichas donantes puesto que no tienen relación alguna con la Beta Talasemia ni con la Anemia falciforme.



6.6 Pertinencia de realizar estas pruebas

La pertinencia de realizar estas pruebas en donantes de ovocitos se basa, no solo en la alta prevalencia de portadores en nuestra población, sino de la gravedad de las enfermedades:

La fibrosis quística es la enfermedad genética letal más común en nuestra población, aunque la esperanza de vida de los enfermos de Fibrosis quística ha aumentado en las últimas décadas, ésta es de entre 31 y 37 años (Gregg and Simpson 2002; Anon 2007). La mayoría de las muertes son provocadas por insuficiencia respiratoria, aunque al ser una enfermedad multiorgánica tiene una gran morbilidad para el paciente. La enfermedad cursa con fallo pancreático, intestinal, problemas endocrinos e infertilidad. El tratamiento médico que necesita un enfermo de fibrosis quística durante su vida se estimó en 1 millón de dólares en 2001 (Doyle and Gardner 2003). Esto hizo a la Asociación Americana de Obstetricia y Ginecología recomendar en el año 2001 el estudio de mutaciones de este gen a parejas que tuvieran algún familiar afectado y a parejas en que ambos o un miembro de la pareja fuera de origen judío Ashkenazi o caucásico. Posteriormente todas las sociedades científicas han adoptado esta recomendación y debido a la alta prevalencia de esta enfermedad, la recomendación se amplió a los donantes de gametos, siendo obligatorio en el caso de que uno de los pacientes sea portador de una mutación.

El síndrome de X-frágil es la causa más común de discapacidad intelectual hereditaria, los varones portadores de una mutación completa presentan una deficiencia intelectual en el 80-90% de los casos, situándose en el rango de retraso mental de moderado a severo, tienen alteraciones en el lenguaje, problemas de aprendizaje y ciertas actitudes autistas (Hagerman and Hagerman 2002). En mujeres el retraso mental

aparece entre el 30% y un 50% de las portadoras de una mutación completa, presentan un grado de deficiencia intelectual entre leve y límite. Suelen tener dificultades en las relaciones sociales y una de las características principales es la timidez.

Los portadores de una premutación pueden desarrollar, a partir de los 50 años una ataxia relacionada con el síndrome de X-Frágil, con la aparición de tremor y dificultad en el movimiento. En mujeres además puede aparecer un fallo ovárico prematuro.

Las mutaciones en el gen *HBB* son la principal causa de globinopatías como la Beta Talasemia, que es una enfermedad de aparición temprana que se caracterizan por una disminución de la síntesis de la subunidad beta de la hemoglobina lo que concluye como una anemia microcítica hipocrómica. Esta enfermedad causa una gran morbilidad en los pacientes, puesto que suelen ser dependientes de transfusiones periódicas, y si no se procede a una correcta profilaxis antibiótica el niño puede acabar falleciendo, debido a un sepsis, en los primeros seis meses de vida. La esperanza de vida de un enfermo, si sigue la terapia de transfusiones periódicas puede llegar hasta los 50 años de vida.

Otra globinopatía muy común es la anemia falciforme, que se caracteriza por eventos vaso-oclusivos y anemia hemolítica crónica. Se producen isquemias en los tejidos que causan un gran dolor. El tratamiento suele centrarse en el tratamiento del dolor, en la hidratación y en tratamientos antiinflamatorios.

Como hemos visto el coste-beneficio de la realización de pruebas genéticas en donantes de gametos está más que justificado, por lo que, a nuestro parecer, deben realizarse las pruebas genéticas para garantizar la ausencia de las enfermedades

tratadas en esta tesis y siempre que la técnica lo permita, ampliar este estudio al mayor número de enfermedades características de la etnia de los donantes.

Se han descrito en la literatura casos en los que han aparecido estas enfermedades genéticas después de una donación de gametos: por ejemplo, Wirojanan describe un caso de una niña nacida después de una inseminación, que hereda del donante de semen un alelo premutado en el gen *FMR1*, con 59 repeticiones, la niña presenta retraso en el desarrollo, dificultades en el habla y ciertas actitudes autistas (Wirojanan et al. 2008). Probablemente la niña desarrolle en un futuro un fallo ovárico prematuro y un Síndrome de Ataxia relacionado con el X-frágil. Se analizó a la madre obteniéndose como resultado un alelo con 29 repeticiones y otro con 30 repeticiones. Tras esto se localizó y analizó al donante de semen y se descubrió un alelo premutado con 56 repeticiones. En el momento de la donación era un estudiante de postgrado sano y sin ningún antecedente familiar de retraso mental, es común que individuos con una premutación no presenten antecedentes, ni ninguna característica relacionada con el síndrome de X-frágil (Rousseau et al. 1994). Si se hubiera realizado el pertinente análisis al donante se podría haber evitado esta situación.

6.7 Pertinencia de realizar otras pruebas

Son muchas las enfermedades genéticas susceptibles de ser estudiadas por su gravedad y su prevalencia en la población, uno de ellas es la deficiencia en la proteína Alpha-1-antitripsina provoca una enfermedad obstructiva crónica de pulmón en adultos además de enfermedad hepática en niños y adultos, el enfisema es la manifestación clínica más común. Es uno de los trastornos metabólicos más común en población Caucásica con una incidencia de entre 1:5000-1:7000. Es causada por una mutación en el gen *SERPINA1*, estas mutaciones pueden ser la denominada PI-Z, que es un cambio puntual dando lugar a un cambio en el aminoácido 342 cuya nomenclatura es E342K, también encontramos la mutación PI-S que alcanza altas frecuencias en algunas poblaciones como la italiana, su nomenclatura es E242V. En el 95% de los afectados aparecen estas dos mutaciones. Se hereda de forma autosómica recesiva.

La prevalencia de portadores es de 1:43 para la mutación Z y de 1:14 para la mutación S (Bick 1998)

Otra enfermedad grave es la atrofia muscular espinal, que es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por un debilitamiento progresivo del músculo como resultado de una degeneración y pérdida de células corneas. Esta enfermedad está asociada a una pérdida de función del gen *SMN1* por una delección del exón 7, esta mutación se hereda de forma autosómica recesiva. Hay varios tipos de AMS siendo la más grave la tipo I que ocasiona una gran variedad de síntomas y hasta la muerte por fallo respiratorio antes de los dos años de edad (Prior 2008).

Aparece en 1:10.000 recién nacidos ocasionando una gran mortalidad infantil. Con el estudio genético de la delección del exón 7 se pueden detectar hasta el 94% de los portadores de la mutación causante de AMS, aunque también existen mutaciones

puntuales que pueden ocasionar la mutación en el 2%-5% (Parsons et al. 1998). La prevalencia de portadores en caucásicos es de entre 1:40-1:60 (Callum et al. 2010) y más concretamente 1:50 en Alemanes y Estadounidenseses (Mailman et al. 2002), y de 1:57 en Italianos (Mostacciolo et al. 1992).

Son varios los casos descritos en la literatura de enfermedades genéticas transmitidas por los donantes, Maron et al. definieron un caso de un donante de semen, de 23 años de edad, sano y sin ninguna historia clínica ni familiar que destacar. Donó semen durante 2 años, un total de 95 veces, en cada donación se le realizó una serología completa y se le descartó como portador de Tay-Sachs. Este donante engendró 22 hijos de mujeres receptoras, más dos hijos propios, de los cuales 9 de ellos presentaban una cardiomiopatía hipertrófica hereditaria debido a una mutación que portaba dicho donante. En este caso, aunque la mutación que posee el donante no es muy prevalente, podemos observar que la falta de límites al número de hijos obtenidos de un mismo donante de gametos, puede convertirse en un problema epidemiológico.

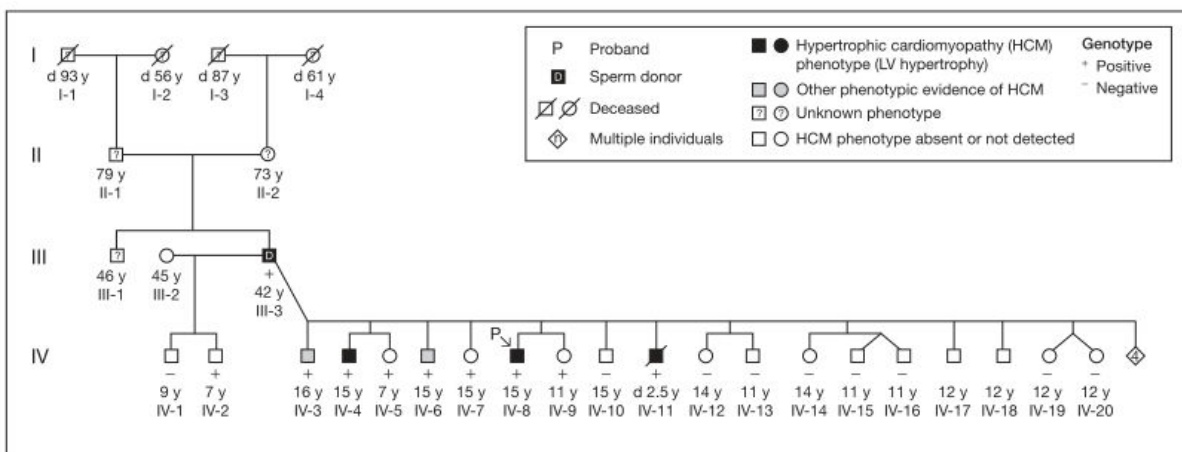


Figura 35: Árbol genealógico del donante afecto

Callum et al, reportan un caso de una mujer que tras 15 intentos de inseminación y 5 ICSI, decidió realizar una transferencia de un embrión obtenido de semen y ovocitos de donante. Al donante masculino se le realizó una historia clínica y familiar, fue testado para fibrosis quística, hemoglobinopatías y presentaba un cariotipo normal, la donante femenina se le realizó una historia clínica y familiar y presentaba un cariotipo normal. Nació un niño sin complicaciones, a los 10 meses se le detectó hipotonía, imposibilidad de mantener el cuello e imposibilidad de sentarse. Se le realizó un estudio molecular para diagnosticar Atrofia muscular espinal, para la que dio positivo. Posteriormente se analizaron los donantes y ambos eran portadores para la delección del gen *SMN1*, causante de la atrofia muscular espinal.

En la literatura encontramos más ejemplos de enfermedades hereditarias que aparecen tras un programa de donación de gametos, aunque es imposible pretender estudiar todas las enfermedades de origen genético, con la tecnología de la que disponemos hoy día, debemos de minimizar los riesgos, descartando cualquier donante que posea algún antecedente de enfermedad genética, realizando el descarte de las enfermedades genéticas más prevalentes en la etnia del donante y limitando el número de hijos que puedan concebirse con los gametos de dicho donante.

Hay países que no tienen ningún límite en el número de hijos que puede concebir un donante de gametos, como Estados Unidos, donde recientemente saltó polémica porque un solo donante había engendrado más de 150 hijos. En países Europeos esta cifra varía entre los 5 de Francia, 15 de Alemania y 25 de Holanda.

En España el número de hijos procedente de un mismo donante de gametos está limitado a seis, pero al no existir un registro de donantes, el control lo lleva cada unidad de reproducción y al no poder cruzarse datos de donantes, es virtualmente

imposible poner un límite al número de donaciones y al número de hijos engendrados por un mismo donante.

En algunos países se establece que el número de hijos concebidos por donante no sea tal, sino que se definen unidades familiares, es decir, si una familia quiere utilizar el mismo donante para dos gestaciones diferentes, no contaría para el número máximo de hijos que pueda concebir dicho donante. Con esto conseguimos que los hijos nacidos en estas circunstancias sean hermanos reales, puesto que compartirían los dos progenitores.



6.8 Bioética y herencia genética en hijos de donantes

Cada vez son más los niños nacidos de programas de donación de gametos, por lo que el problema ético de si debe primar el derecho del niño a conocer su origen genético o el derecho del donante a la privacidad está cada vez más en boga.

Hoy día existen dos corrientes contrapuestas para resolver esta cuestión, una que considera más importante el derecho individual del niño a conocer sus orígenes, basado en la declaración de los derechos humanos, y otra corriente que considera indispensable mantener el anonimato de los donantes de gametos, para preservar su intimidad.

En muchos países la legislación ha ido cambiando, de una donación anónima al desarrollo de leyes por las que el niño, una vez cumplido los 18 años, tiene derecho a conocer quién es su padre o madre genético. Este es el caso de Reino Unido, que cambió su legislación en 2002, con aplicación a partir de 2005; también Suecia, Austria, Suiza, Noruega, Holanda y Nueva Zelanda han modificado su legislación para que el niño nacido de gametos donados, que lo desee, conozca quien es su padre/madre genético, en todas ellas se exime de cualquier responsabilidad económica o legal sobre el descendiente (Burr and Reynolds 2008).

La legislación en España establece que "...la donación será anónima y que debe garantizarse la confidencialidad de los datos de los donantes de gametos..." Respecto al derecho de información del niño, establece que, "...los hijos nacidos tienen derecho por sí o por sus representantes legales a obtener información general de los donantes, que no incluya su identidad..."

Respecto a la actitud de los padres, la mayoría de los estudios revelan que los padres prefieren que se siga manteniendo el anonimato de los donantes y la mayoría de ellos no tienen planeado contarle al hijo que provienen de una donación de gametos (Daniels and Taylor 1993; Klock and Greenfeld 2004).

Esta tendencia se está invirtiendo y estudios más recientes establecen que entre un 46% y un 75% de padres tras una inseminación con semen de donante, planean contarle a sus hijos la verdad (Golombok et al. 2005; Lycett et al. 2005). La mayor motivación para no contárselo al hijo es la protección del menor, sin embargo, los hijos que se enteraban por algún otro motivo expresaban el importante daño psicológico que les había causado el enterarse tarde y accidentalmente (Turner and Coyle 2000). Este es el principal motivo por el que muchos expertos consideran beneficioso tener una actitud aperturista con el niño, ya que el no decírselo y que lo descubran, puede causar un gran trauma, llegando a afectar en el desarrollo psico-afectivo del niño (Paul and Berger 2007; The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 2004).

Los profesionales de la reproducción deben ayudar a las parejas que se realicen un ciclo con gametos de donante, a asumir la relación genética con su hijo, no hay que minimizar el impacto de la donación de gametos, pero si naturalizarlo. Esto ayudará a que estas parejas puedan sentir más seguridad al momento de tomar la decisión de revelar este secreto a sus hijos, ya que lo habrán reflexionado y fundamentado (Baccino 2008).

Por otro lado, debemos contemplar los derechos de la donante. Siempre que una donante acepte la realización de un cribado para enfermedades genéticas debe ser informada y asesorada correctamente por un profesional preparado. Se debe explicar exhaustivamente cuales son las implicaciones que supone la aceptación de dicho cribado tanto para ella como para su familia. Siempre debe firmarse un consentimiento informado específico para cada una de las pruebas que se le realice a la donante, donde se refleje tanto los riesgos asociados a la prueba como los objetivos que se persiguen con la realización de la misma. Este consentimiento siempre debe ir acompañado de una explicación del procedimiento a realizar por parte del profesional y responder a cualquier duda que pueda surgir a la donante.

En el caso que una de las pruebas realizadas dé como resultado una mutación (o un anomalía cromosómica), que concluya con la exclusión de la donante del proceso de donación, el Real Decreto 412 /1996, en el punto 3 del artículo 6 dicta, que se debe dar a conocer a la donante los motivos de dicha exclusión.

6.9 Digresión económica

El factor económico es de gran importancia y en muchos casos es limitante a la hora de realizar estudios genéticos en la donante de ovocitos. Los gastos que una unidad de reproducción tiene en el reclutamiento de una donante son variables según cada centro. Esta cantidad se estableció en Estados Unidos en el año 2001 en 1869 dólares por donante (Gorrill et al. 2001). Que nosotros sepamos, no hay datos publicados en nuestro país.

El estudio de una donante de ovocitos en una unidad de reproducción española incluye lo siguiente: serología, hemograma, grupo sanguíneo, Rh, glucosa y reconocimientos médicos, incluyendo ecografías, con un coste de, aproximadamente 223€. Si a esto le añadimos el coste de las pruebas genéticas incluyendo el cariotipo, la fibrosis quística, el Síndrome de X-frágil y la Beta Talasemia, que suman un total de 721€, el precio total de las pruebas a realizar a las donantes asciende a 944€.

6.10 Biobanco como seguridad

La ley de investigaciones biomédicas 14/2007 de 3 de julio, define Biobanco como, una entidad pública o privada sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino.

Aprovechando esta figura legal, que va acompañada, como hemos comentado, de un alto estándar de calidad, hemos creado un biobanco con una colección de muestras para investigación, de pacientes infértiles y, aprovechando dicho estándar de calidad, se ha creado otra colección de muestras de ADN de los donantes de gametos que se han utilizados en las respectivas unidades de reproducción.

Estas muestras de ADN de donantes almacenadas en el biobanco pueden tener un doble objetivo, por un lado nos permiten ampliar estudios genéticos no realizados con anterioridad en dichas personas, por ejemplo, si tenemos una receptora cuya pareja es portador de una enfermedad genética, podemos estudiar dicha enfermedad en la donante antes de llamarla para iniciar la estimulación ovárica para el proceso de donación de ovocitos. Además, puede ocurrir que tras una donación de gametos, y aunque el donante pase todos los filtros aplicados, aparezca una enfermedad genética cuyo origen esté en el donante. El biobanco se presenta como una herramienta que nos simplifica el diagnóstico de la enfermedad, puesto que dispondremos de material genético del donante para su examen, pudiendo realizar un correcto diagnóstico y es un elemento de seguridad para los pacientes y los centros de reproducción.

El uso del biobanco como seguridad en la donación de gametos está recomendado en el UK guidelines for the medical and laboratory screening of sperm, egg and embryo donors, de la Association of Biomedical andrologist, Association of Clinical

embryologist, british Andrology Society, British Fertility Society and Royal college of Obstetricians and Gynecologists, publicado en 2008, basado en una recomendación de Gazvani discutida en un artículo del 2002 (Gazvani et al. 2002).

En la presente tesis hemos descrito el proceso de puesta en marcha del primer biobanco español del ámbito privado y su utilidad, puesta de manifiesto ya a pesar de su reciente creación.



6.11 La revolución de las nuevas tecnologías

El avance de la tecnología, en especial la aparición de la secuenciación masiva o NGS y el uso de microarrays, está permitiendo el análisis de una gran cantidad de genes simultáneamente, por lo que, muy probablemente, en pocos años deberemos cambiar el paradigma del cribado genético como lo conocemos hoy día.

Esta tecnología nos permite analizar, en un individuo, por un precio razonable, desde el genoma completo a cientos de genes relacionados con enfermedades. La limitación ha dejado de ser la tecnología, para pasar a ser la interpretación de la ingente cantidad de datos obtenidos por estas novedosas técnicas.

Según una publicación reciente en JAMA, donde se realizó la secuenciación completa del exoma en 12 individuos sanos, el estudio del genoma completo mediante secuenciación masiva de un individuo da como resultado una media de 108 variantes, de las cuales 5 estaban asociadas con riesgo de desarrollar una enfermedad genética y 13 variantes que no incrementan su propio riesgo de padecer la enfermedad pero sí el de sus descendientes, es decir, son portadores de una mutación patogénica (Dewey et al. 2014).

Existen en el mercado, algunos productos, tanto mediante arrays como NGS, que ofrecen el estudio simultáneo de cientos de genes en personas sanas y que se recomiendan como test preconcepcional pero que podrían entrar a formar parte del cribado genético de donantes de gametos. El problema es cómo manejar, en la práctica, en un programa de donación de gametos, tanta cantidad de datos. Teniendo en cuenta que con los estudios genéticos realizados a las donantes durante la realización del presente trabajo (cariotipo, mutaciones en el gen CFTR, determinación

de la expansión CGG en el gen *FMR1* y detección de mutaciones en el gen *HBB*) se descartarían el 8,95% de las aspirantes a donantes, es de suponer que cuantos mas genes estudiemos, más posibilidades de encontrar mutaciones raras pero existentes y tendríamos que eliminar, sin que tenga un sentido práctico real, a una gran cantidad de donantes.

Muy probablemente, en el futuro cercano, hemos de pasar del descarte de la donante por poseer una mutación en un gen que provoque una enfermedad autosómica recesiva o ligada al X, a una medicina genómica personalizada, realizándose la búsqueda de una donante adecuada para la receptora, tratando de encontrar una donante genéticamente compatible con la pareja de la receptora para evitar la aparición de enfermedades recesivas, aunque no se pueda evitar la transmisión de alelos mutados que dé lugar a nacimientos de portadores de alguna de estas mutaciones.

En conclusión esta tecnología, aun siendo muy potente, está limitada por la incertidumbre acerca de las variaciones halladas en los pacientes, por lo que hay que ser cauteloso para su uso en clínica, al menos de momento.

6.12 Reflexión Final

Para realizar un correcto estudio genético de un donante de ovocitos es imprescindible realizar una adecuada historia clínica e historia familiar, con un árbol genealógico con al menos tres generaciones, y parándonos en cada uno de los familiares de la donante, para evitar olvidos e indagando en las enfermedades más comunes de su etnia. Con este paso descartaremos a las donantes que tengan cualquier antecedente familiar de retraso mental, enfermedades cardiovasculares, cáncer hereditario, diabetes, esquizofrenia, etc. e identificaremos la mayor parte de rasgos de herencia dominante.

Si la donante no muestra ningún antecedente de malformaciones o de rasgos mendelianos, ni se descarta por otros motivos que se valoran en la entrevista, se pueden iniciar los estudios genéticos de modo secuencial, para optimizarlos. Así, realizaremos, en primer lugar el cariotipo, para descartar anomalías cromosómicas y posteriormente el estudio molecular de las enfermedades genéticas más comunes entre los miembros de la etnia de la donante.

Grupo Étnico	Enfermedad	Prevalencia
Judío Ashkenazi	Tay Sachs	1:27
	Cannavan	1:40
	Gaucher	1:18
Afroamericano	Anemia falciforme	
Mediterráneo	Talasemia	1:250
Asiático	Talasemia	
Todas	Fibrosis quística	Depende de la etnia
	X frágil	1:169

Tabla 33: Enfermedades genéticas más comunes según Etnia

Para una donante caucásica, en nuestro criterio y con los conocimientos y tecnología que tenemos en la actualidad, habría que realizar como mínimo el estudio de la fibrosis quística, el estudio del gen *FMR1* y si es de origen mediterráneo el estudio del gen *HBB*, para descartar la Beta Talasemia.

Si la donante posee una variante cromosómica no debería ser descartada.

Si en el estudio del gen de la fibrosis quística es portadora de alguna mutación o del alelo 5T, de la región politimidínica del intron 8, en nuestra opinión, debería ser descartada.

Si en el estudio del gen *FMR1* aparecen más de 45 repeticiones CGG se debe descartar.

Si aparece cualquier mutación en el gen *HBB* se debe descartar.

Alternativamente, se puede considerar no descartar a las donantes que tengan alguna mutación en los genes *CFTR* o *HBB*, o entre 45 y 55 repeticiones CGG en el gen *FMR1*, siempre que reciban un adecuado asesoramiento genético, las receptoras y sea conocido el estatus genético de su pareja.

Si la donante ha sido descartada por cualquiera de estos motivos debe ser asesorada correctamente y resolver cualquier duda que le pueda surgir.

En caso de ser aceptada como donante de ovocitos debe guardarse una muestra de ADN en un Biobanco como seguridad, por si en un futuro fuera necesario un análisis genético más profundo.

VII.CONCLUSIONES



1. La prevalencia de anomalías cromosómicas en nuestra población de donantes de ovocitos es de 1:296
 - 1.1. La prevalencia de variantes cromosómicas en nuestra población de estudio es de 1:12

2. La prevalencia de portadores de mutaciones en el gen *CFTR* responsable de la Fibrosis Quística y Agenesia de los conductos deferentes encontrada en nuestra población de estudio es de 1:50, teniendo en cuenta la sensibilidad del test, la prevalencia real se establece en 1:42
 - 2.1. No existen diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de mutaciones en el gen *CFTR* entre las distintas regiones geográficas españolas estudiadas.
 - 2.2. La tasa de portadores de la premutación 5T en nuestra población es de 1:13.

3. Las mutaciones más comunes en el gen *CFTR* en nuestra población de es son la F508del (54,05%); G542X (8,11%); N1303K (5,41%) y L206W (5,41%).
 - 3.1. No existen diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de la mutación F508del entre las distintas regiones geográficas españolas estudiadas.

4. La prevalencia de portadores de alelos alterados en el gen *FMR1* relacionado con el síndrome del X-Frágil es de 1:13 de los cuales son portadoras de un alelo en zona gris 1:14 y son portadoras de un alelo premutado de 1:170.

5. La prevalencia de portadores de una mutación en el gen *HBB* relacionado con globinopatías es de 1:61.
6. La prevalencia de mutaciones en el gen *HBB* relacionadas con Beta Talasemia es de 1:182.
7. La prevalencia de mutaciones en el gen *HBB* causantes de Anemia Falciforme es de 1:91.
8. Con los estudios realizados en donantes de ovocitos en el presente trabajo, se elimina el 8,95% de donantes del programa, lo que supone un sobrecoste de, aproximadamente 10%.
9. Las nuevas tecnologías permitirán estudiar un alto número de mutaciones en portadores y deberá definirse una nueva política de manejo de los mismos.
10. El almacenamiento de ADN de donantes de gametos es una herramienta fundamental en el programa de ovodonación.

VIII. BIBLIOGRAFÍA



- Allingham-Hawkins, D J, R Babul-Hirji, D Chitayat, J J Holden, K T Yang, C Lee, R Hudson, et al. 1999. "Fragile X Premutation Is a Significant Risk Factor for Premature Ovarian Failure: The International Collaborative POF in Fragile X Study--Preliminary Data." *American Journal of Medical Genetics* 83 (4) (April 2): 322–5.
- Alonso, M J, D Heine-Suñer, M Calvo, J Rosell, J Giménez, M D Ramos, J J Telleria, a Palacio, X Estivill, and T Casals. 2007. "Spectrum of Mutations in the CFTR Gene in Cystic Fibrosis Patients of Spanish Ancestry." *Annals of Human Genetics* 71 (Pt 2) (March): 194–201. doi:10.1111/j.1469-1809.2006.00310.x.
- American Society for Reproductive Medicine. 2008. "2008 Guidelines for Gamete and Embryo Donation: A Practice Committee Report." *Fertility and Sterility* 90 (5 Suppl) (November): S30–44. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.090.
- Amselem, S, V Nunes, M Vidaud, X Estivill, C Wong, L d'Auriol, D Vidaud, F Galibert, M Baiget, and M Goossens. 1988. "Determination of the Spectrum of Beta-Thalassemia Genes in Spain by Use of Dot-Blot Analysis of Amplified Beta-Globin DNA." *American Journal of Human Genetics* 43 (1) (July): 95–100.
- An Internationa system for human Cytoogenetic. 2013. *ISCN: An Internationa System for Human Cytoogenetic*. Edited by LG Shaffer, Jean McGowan-Jordan, and Micheal Schmid. Karger.
- Angastiniotis, M, B Modell, P Englezos, and V Boulyjenkov. 1995. "Reviews / Analyses Prevention and Control of Haemoglobinopathies *": 375–386.
- Anon. 2007. "2006 Annual Data Report to the Center Directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2007."
- Armas-Ramos, H, CM Gonzalez-Garcia, NL Gonzalez-Gonzalez, A Milena-Abril, and E Domenech-Martinez. 1994. "Screening Neonatal de Fibrosis Quística Mediante Tripsina Inmunorreactiva Sérica." *Ann Esp Pediatr* 41 (261): 6.
- Bacalman, Susan, Faraz Farzin, James A Bourgeois, Jennifer Cogswell, Beth L Goodlin-Jones, Louise W Gane, Jim Grigsby, Maureen A Leehey, Flora Tassone, and Randi J Hagerman. 2006. "Psychiatric Phenotype of the Fragile X-Associated Tremor/ataxia Syndrome (FXTAS) in Males: Newly Described Fronto-Subcortical Dementia." *The Journal of Clinical Psychiatry* 67 (1) (January): 87–94.
- Baccino, G. 2008. "¿Debe El Niño Nacido de Una Donación de Gametos Conocer Su Origen? Qué Sugerimos Como Profesionales Y Por Qué." *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 25 (1): 1–12.
- Bardoni, Barbara, and Jean-Louis Mandel. 2002. "Advances in Understanding of Fragile X Pathogenesis and FMRP Function, and in Identification of X Linked Mental Retardation Genes." *Current Opinion in Genetics & Development* 12 (3) (June): 284–93.
- Barratt, C, Y Englert, C Gottlieb, and P Jouannet. 1998. "Gamete Donation Guidelines. The Corsendonk Consensus Document for the European Union." *Human Reproduction (Oxford, England)* 13 Suppl 2 (2) (May): vii–ix.
- Battaglia, E, G Guanti, P Barsanti, and P Petrinelli. 1971. "Chromosomal Survey in 298 Normal Subjects and 1,253 Cases of Congenital Disorders during 1966-1970." *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* 20 (2) (April): 123–73.
- Beaudet, A L. 1992. "Genetic Testing for Cystic Fibrosis." *Pediatric Clinics of North America* 39 (2) (April): 213–28.

- Benito, A, A Villegas, R Pérez Cano, and R Bernal. 1996. "B Thalassaemia in South Western Spain: High Frequency of G→A (IVS-I-1) Mutation." *Br J Haematol* 1996; 92: 336-338.
- Bhasin, M K. 2005. "Human Population Cytogenetics : A Review **" 5 (2): 83–152.
- Bick, David. 1998. "Screening Semen Donors for Hereditary Diseases". *The Journal of Reproductive Medicine*. doi:Journal of Reproductive medicine.
- Bobadilla, J, Milan Macek, Jason P. Fine, and Philip M. Farrell. 2002. "Cystic Fibrosis: A Worldwide Analysis of CFTR Mutations—Correlation With Incidence Data and Application to Screening."
- Bolufer-Gilabert, P, M Pérez-Sirvent, and I Moreno-Miralles. 1998. "Molecular Differences in B-Thalassaemia between the Spanish Mediterranean Area and Inland Populations." *Hemoglobin* 22: 529–533.
- Bossi, A, F Battistini, C Braggion, and . *Epidemiol Prev* 1999;23:5–16. 1999. "Italian Cystic Fibrosis Registry: 10 Years of Activity." *Epidemiol Prev* 23: 5–16.
- Bozon, D, J Zielenski, F Rininsland, and L C Tsui. 1994. "Identification of Four New Mutations in the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene: I148T, L1077P, Y1092X, 2183AA-->G." *Human Mutation* 3 (3) (January): 330–2. doi:10.1002/humu.1380030329.
- Broekmans, Frank J, Erik a H Knauff, Egbert R te Velde, Nick S Macklon, and Bart C Fauser. 2007. "Female Reproductive Ageing: Current Knowledge and Future Trends." *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM* 18 (2) (March): 58–65. doi:10.1016/j.tem.2007.01.004.
- Buckton, K E, M L O'Riordan, P A Jacobs, J A Robinson, R Hill, and H J Evans. 1976. "C- and Q-Band Polymorphisms in the Chromosomes of Three Human Populations." *Annals of Human Genetics* 40 (1) (July): 99–112.
- Buckton, K E, M L O'Riordan, S Ratcliffe, J Slight, M Mitchell, S McBeath, A J Keay, D Barr, and M Short. 1980. "A G-Band Study of Chromosomes in Liveborn Infants." *Annals of Human Genetics* 43 (3) (January): 227–39.
- Burr, J, and P Reynolds. 2008. "Thinking Ethically about Genetic Inheritance: Liberal Rights, Communitarianism and the Right to Privacy for Parents of Donor Insemination Children." *Journal of Medical Ethics* 34 (4) (April): 281–4. doi:10.1136/jme.2007.020412.
- Cabot Dalmau, A, M Casado Toda, J Barberán Pérez, M Roqueta Sureda, Q Martorell Aymerich, A Bosch Llobet, and J M Rovira Fernández. 1998. "[Neonatal Screening for Sickle Cell Disease in the Consorci Sanitari de Mataro. Rationale and First Results]." *Anales Españoles de Pediatría* 49 (2) (August): 157–60.
- Callum, Pamela, Maria Teresa Urbina, Rena E Falk, Jorge a Alvarez-Diaz, Isaac Benjamin, and Charles a Sims. 2010. "Spinal Muscular Atrophy (SMA) after Conception Using Gametes from Anonymous Donors: Recommendations for the Future." *Fertility and Sterility* 93 (3) (March): 1006.e1–2. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.10.039.
- Casals, T, M D Ramos, J Giménez, S Larriba, V Nunes, and X Estivill. 1997. "High Heterogeneity for Cystic Fibrosis in Spanish Families: 75 Mutations Account for 90% of Chromosomes." *Human Genetics* 101 (3) (December): 365–70.
- Cela de Julián, E, E Dulín Iñiguez, M Guerrero Soler, M Arranz Leirado, P Galarón García, C Beléndez Bieler, J M Bellón Cano, M García Arias, and A Cantalejo López. 2007. "[Evaluation of Systematic

- Neonatal Screening for Sickle Cell Diseases in Madrid Three Years after Its Introduction].” *Anales de Pediatría (Barcelona, Spain : 2003)* 66 (4) (April): 382–6.
- Chillón, M, T Casals, J Giménez, M D Ramos, A Palacio, N Morral, X Estivill, and V Nunes. 1994. “Analysis of the CFTR Gene Confirms the High Genetic Heterogeneity of the Spanish Population: 43 Mutations Account for Only 78% of CF Chromosomes.” *Human Genetics* 93 (4) (April): 447–51.
- Chu, C S, B C Trapnell, S Curristin, G R Cutting, and R G Crystal. 1993. “Genetic Basis of Variable Exon 9 Skipping in Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator mRNA.” *Nature Genetics* 3 (2) (February): 151–6. doi:10.1038/ng0293-151.
- Claustres, M, C Guittard, D Bozon, F Chevalier, C Verlingue, C Ferec, E Girodon, C Cazeneuve, T Bienvenu, and G Lalau. 2000. “Spectrum of CFTR Mutations in Cystic Fibrosis and in Congenital Absence of the Vas Deferens in France.” *Hum Mutat* 16: 143–156.
- Claustres, Mireille, Jean-Pierre Altiéri, Caroline Guittard, Carine Templin, Françoise Chevalier-Porst, and Marie Des Georges. 2004. “Are p.I148T, p.R74W and p.D1270N Cystic Fibrosis Causing Mutations?” *BMC Medical Genetics* 5 (August 2): 19. doi:10.1186/1471-2350-5-19.
- Colombo, Carla, and James Littlewood. 2011. “The Implementation of Standards of Care in Europe: State of the Art.” *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 10 Suppl 2 (June): S7–15. doi:10.1016/S1569-1993(11)60003-9.
- Craig-Holmes, AP. 1977. “C-Band Polymorphisms in Human Population. In: Population Cytogenetics. Studies in Humans. EB Hook and IH Porter (Eds.),”
- Crandall, B F, R E Carrel, and R S Sparkes. 1972. “Chromosome Findings in 700 Children Referred to a Psychiatric Clinic.” *The Journal of Pediatrics* 80 (1) (January): 62–8.
- Crawford, Dana C, Kellen L Meadows, James L Newman, Lisa F Taft, Elizabeth Scott, Mary Leslie, Lisa Shubek, et al. 2002. “Prevalence of the Fragile X Syndrome in African-Americans.” *American Journal of Medical Genetics* 110 (3) (July 1): 226–33. doi:10.1002/ajmg.10427.
- Cronister, Amy, Jennifer Teicher, Elizabeth M Rohlfs, Alan Donnerfeld, and Stephanie Hallam. 2008. “Prevalence and Instability of Fragile X Alleles: Implications for Offering Fragile X Prenatal Diagnosis.” *Obstetrics and Gynecology* 111 (3) (March): 596–601. doi:10.1097/AOG.0b013e318163be0b.
- Cuppens, H, W Lin, M Jaspers, B Costes, H Teng, A Vankeerberghen, M Jorissen, et al. 1998. “Polyvariant Mutant Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Genes. The Polymorphic (Tg)m Locus Explains the Partial Penetrance of the T5 Polymorphism as a Disease Mutation.” *The Journal of Clinical Investigation* 101 (2) (January 15): 487–96. doi:10.1172/JCI639.
- Cystic Fibrosis Mutation DataBase. “Cystic Fibrosis Mutation Data Base (CFMDB),
[Http://www.genet.sickkids.on.ca.](http://www.genet.sickkids.on.ca)”
- Daniels, Ken R, and Karyn Taylor. 1993. “Secrecy and Openness in Donor Insemination.” *Politics and the Life Sciences : The Journal of the Association for Politics and the Life Sciences* 12 (2) (August): 155–70.
- Davis, P B, M Drumm, and M W Konstan. 1996. “Cystic Fibrosis.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 154 (5) (November): 1229–56. doi:10.1164/ajrccm.154.5.8912731.

- De Boeck, K, a Zolin, H Cuppens, H V Olesen, and L Viviani. 2014. "The Relative Frequency of CFTR Mutation Classes in European Patients with Cystic Fibrosis." *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* (January 15). doi:10.1016/j.jcf.2013.12.003.
- De Luna, G, H Balaguer, B Cabrer, M Baiget, E Del Río, and F Álvarez. 1997. "Caracterización Molecular de Las Mutaciones de La B Y $\Delta\beta$ -Talasemia En La Isla de Mallorca." *Haematologica* 82 (Supl2): 5.
- Dekaban, A S, M A Bender, and G E Economos. 1963. "Chromosome Studies in Mongoloids and Their Families." *Cytogenetics* 2 (January): 61–75.
- Delaney, S J, D P Rich, S A Thomson, M R Hargrave, P K Lovelock, M J Welsh, and B J Wainwright. 1993. "Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Splice Variants Are Not Conserved and Fail to Produce Chloride Channels." *Nature Genetics* 4 (4) (August): 426–31. doi:10.1038/ng0893-426.
- Dewey, Frederick E, Megan E Grove, Cuiping Pan, Benjamin a Goldstein, Jonathan a Bernstein, Hassan Chaib, Jason D Merker, et al. 2014. "Clinical Interpretation and Implications of Whole-Genome Sequencing." *JAMA : The Journal of the American Medical Association* 311 (10) (March 12): 1035–45. doi:10.1001/jama.2014.1717.
- Dombrowski, C, S Lévesque, M L Morel, P Rouillard, K Morgan, and F Rousseau. 2002. "Premutation and Intermediate-Size FMR1 Alleles in 10 572 Males from the General Population : Loss of an AGG Interruption Is a Late Event in the Generation of Fragile X Syndrome Alleles" 11 (4): 371–378.
- Doyle, Nora M, and Michael O Gardner. 2003. "Prenatal Cystic Fibrosis Screening in Mexican Americans: An Economic Analysis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189 (3) (September): 769–74.
- Dulín, E, M Romero, and GL Bertoli. 1997. "Screening Neonatal de Hemoglobinopatías. Estudio Preliminar. XXXIX Reunión Nacional de La AEHH. XIII Congreso de La SETH." *Haematologica* (82): 3.
- Dunson, David B, Bernardo Colombo, and Donna D Baird. 2002. "Changes with Age in the Level and Duration of Fertility in the Menstrual Cycle." *Human Reproduction (Oxford, England)* 17 (5) (May): 1399–403.
- Eichler, E E, J J Holden, B W Popovich, A L Reiss, K Snow, S N Thibodeau, C S Richards, P A Ward, and D L Nelson. 1994. "Length of Uninterrupted CGG Repeats Determines Instability in the FMR1 Gene." *Nature Genetics* 8 (1) (September): 88–94. doi:10.1038/ng0994-88.
- Estivill, X, C Bancells, and C Ramos. 1997. "Geographic Distribution and Regional Origin of 272 Cystic Fibrosis Mutations in European Populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium." *Human Mutation* 10 (2) (January): 135–54. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:2<135::AID-HUMU6>3.0.CO;2-J.
- Eurostat. 2010. "Http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/."
- Ezquieta, Begoña, Miguel L.F. Ruano, Elena Dulín, Dolores R. Arnao, and Amparo Rodríguez. 2005. "Prevalencia de Enfermedades Recesivas Frecuentes En Población Española Mediante Análisis de ADN En Muestras Del Cribado Neonatal." *Medicina Clínica* 125 (13) (October): 493–495. doi:10.1157/13080213.
- Ferguson-Smith, M A. 1974. "Autosomal Polymorphisms." *Birth Defects Original Article Series* 10 (10) (January): 19–29.

- Fernandez-Carvajal, Isabel, Blanca Lopez Posadas, Ruiqin Pan, Christopher Raske, Paul J Hagerman, and Flora Tassone. 2009. "Expansion of an FMR1 Grey-Zone Allele to a Full Mutation in Two Generations." *The Journal of Molecular Diagnostics: JMD* 11 (4) (July): 306–10. doi:10.2353/jmoldx.2009.080174.
- Fordham, Kristi. 2003. "The Value of Genetic Counseling Evaluation of Egg Donors" 80 (September): 2003–2003.
- Funderburk, S J, D Guthrie, R C Lind, H M Muller, R S Sparkes, and J R Westlake. 1978. "Minor Chromosome Variants in Child Psychiatric Patients." *American Journal of Medical Genetics* 1 (3) (January): 301–8. doi:10.1002/ajmg.1320010306.
- Gardner, RJ, SR Sutherland, and LG Shaffer. 2012. "Variant Chromosomes and Abnormalities of No Phenotypic Consequence. Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling." *Oxford Univ. Press* (June 1). doi:10.7861/clinmedicine.12-3-297.
- Garrido, N, J L Zuzuarregui, M Meseguer, C Simón, J Remohí, and a Pellicer. 2002. "Sperm and Oocyte Donor Selection and Management: Experience of a 10 Year Follow-up of More than 2100 Candidates." *Human Reproduction (Oxford, England)* 17 (12) (December): 3142–8.
- Gazvani, Rafet, Mark P R Hamilton, Sheila a Simpson, and Allan Templeton. 2002. "New Challenges for Gamete Donation Programmes: Changes in Guidelines Are Needed." *Human Fertility (Cambridge, England)* 5 (4) (November): 183–4.
- Gil, JA, R Amo, A Rosell, J Figuerola, D Heine, and JM Román. 2003. "Resultados Del Programa de Detección Precoz de FQ En Las Islas Baleares." *Pediatría* 9: 23–31.
- Golombok, S, V Jadvá, E Lycett, C Murray, and F Maccallum. 2005. "Families Created by Gamete Donation: Follow-up at Age 2." *Human Reproduction (Oxford, England)* 20 (1) (January): 286–93. doi:10.1093/humrep/deh585.
- Gorrill, M J, L K Johnson, P E Patton, and K a Burry. 2001. "Oocyte Donor Screening: The Selection Process and Cost Analysis." *Fertility and Sterility* 75 (2) (February): 400–4.
- Gregg, Anthony R, and Joe Leigh Simpson. 2002. "Genetic Screening for Cystic Fibrosis." *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 29 (2) (June): 329–40.
- Grigsby, Jim, Angela G Brega, Sébastien Jacquemont, Danuta Z Loesch, Maureen A Leehey, Glenn K Goodrich, Randi J Hagerman, et al. 2006. "Impairment in the Cognitive Functioning of Men with Fragile X-Associated Tremor/ataxia Syndrome (FXTAS)." *Journal of the Neurological Sciences* 248 (1-2) (October 25): 227–33. doi:10.1016/j.jns.2006.05.016.
- Grody, W W, G R Cutting, K W Klinger, C S Richards, M S Watson, and R J Desnick. 2001. "Laboratory Standards and Guidelines for Population-Based Cystic Fibrosis Carrier Screening." *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics* 3 (2): 149–54. doi:10.109700125817-200103000-00010.
- Groman, Joshua D, Timothy W Hefferon, Teresa Casals, Lluís Bassas, Xavier Estivill, Marie Des Georges, Caroline Guittard, et al. 2004. "Variation in a Repeat Sequence Determines Whether a Common Variant of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene Is Pathogenic or Benign." *American Journal of Human Genetics* 74 (1) (January): 176–9. doi:10.1086/381001.
- Guttmacher, A F. 1956. "Factors Affecting Normal Expectancy of Conception." *Journal of the American Medical Association* 161 (9) (June 30): 855–60.

- Hagerman, Randi J, and Paul J Hagerman. 2002. "The Fragile X Premutation: Into the Phenotypic Fold." *Current Opinion in Genetics & Development* 12 (3) (June): 278–83.
- Hamerton, J L, N Canning, M Ray, and S Smith. 1975. "A Cytogenetic Survey of 14,069 Newborn Infants. I. Incidence of Chromosome Abnormalities." *Clinical Genetics* 8 (4) (October): 223–43.
- Hastings, Ros J, Simona Cavani, Franca Dagna Bricarelli, Philippos C Patsalis, and Ulf Kristoffersson. 2007. "Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance: A Common European Framework for Quality Assessment for Constitutional and Acquired Cytogenetic Investigations." *European Journal of Human Genetics : EJHG* 15 (5) (May 14): 525–7. doi:10.1038/sj.ejhg.5201809.
- Huisman, T H, and M F Carver. 1998. "The Beta- and Delta-Thalassemia Repository (Ninth Edition; Part I)." *Hemoglobin* 22 (2) (March): 169–95.
- Hunter, Jessica, Oliver Rivero-Arias, Angel Angelov, Edward Kim, Iain Fotheringham, and Jose Leal. 2014. "Epidemiology of Fragile X Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *American Journal of Medical Genetics Part A* (February 3): n/a–n/a. doi:10.1002/ajmg.a.36511.
- INE. 2010. "Http://www.ine.es/."
- Jacobs, P a, H Bullman, J Macpherson, S Youings, V Rooney, a Watson, and N R Dennis. 1993. "Population Studies of the Fragile X: A Molecular Approach." *Journal of Medical Genetics* 30 (6) (June): 454–9.
- Jacobs, P A, M Melville, S Ratcliffe, A J Keay, and J Syme. 1974. "A Cytogenetic Survey of 11,680 Newborn Infants." *Annals of Human Genetics* 37 (4) (May): 359–76.
- Jacquemont, Sébastien, Randi J Hagerman, Maureen A Leehey, Deborah A Hall, Richard A Levine, James A Brunberg, Lin Zhang, et al. 2004. "Penetrance of the Fragile X-Associated Tremor/ataxia Syndrome in a Premutation Carrier Population." *JAMA : The Journal of the American Medical Association* 291 (4) (January 28): 460–9. doi:10.1001/jama.291.4.460.
- Jacquemont, Sébastien, Randi J Hagerman, Maureen Leehey, Jim Grigsby, Lin Zhang, James A Brunberg, Claudia Greco, et al. 2003. "Fragile X Premutation Tremor/ataxia Syndrome: Molecular, Clinical, and Neuroimaging Correlates." *American Journal of Human Genetics* 72 (4) (April): 869–78. doi:10.1086/374321.
- Jacquemont, Sebastien, Maureen A Leehey, Randi J Hagerman, Laurel A Beckett, and Paul J Hagerman. 2006. "Size Bias of Fragile X Premutation Alleles in Late-Onset Movement Disorders." *Journal of Medical Genetics* 43 (10) (October): 804–9. doi:10.1136/jmg.2006.042374.
- Jequier, A M, I D Ansell, and N J Bullimore. 1985. "Congenital Absence of the Vasa Deferentia Presenting with Infertility." *Journal of Andrology* 6 (1): 15–9.
- Joyanes, Belén, Manuel Moro, Paloma Ropero, Olga Briceño, and Elena Dulín. 2006. "Cribado de Hemoglobinopatías En Una Cohorte de Recién Nacidos En La Comunidad de Madrid" 126 (8): 290–292.
- Kallen, B, and A Levan. 1962. "Abnormal Length of Chromosomes 21 and 22 in Four Patients with Marfan's Syndrome." *Cytogenetics* 1 (January): 5–19.
- Kivi, S, and A V Mikelsaar. 1980. "Q- and C-Band Polymorphisms in Patients with Ovarian or Breast Carcinoma." *Human Genetics* 56 (1) (January): 111–4.

- Klein, Nancy A, Brenda S Houmard, Karl R Hansen, Teresa K Woodruff, Patrick M Sluss, William J Bremner, and Michael R Soules. 2004. "Age-Related Analysis of Inhibin A, Inhibin B, and Activin a Relative to the Intercycle Monotropic Follicle-Stimulating Hormone Rise in Normal Ovulatory Women." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89 (6) (June): 2977–81. doi:10.1210/jc.2003-031515.
- Klock, S C, and D A Greenfeld. 2004. "Parents' Knowledge about the Donors and Their Attitudes toward Disclosure in Oocyte Donation." *Human Reproduction (Oxford, England)* 19 (7) (July): 1575–9. doi:10.1093/humrep/deh289.
- Kogan, Cary S, Jeremy Turk, Randi J Hagerman, and Kim M Cornish. 2008. "Impact of the Fragile X Mental Retardation 1 (FMR1) Gene Premutation on Neuropsychiatric Functioning in Adult Males without Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome: A Controlled Study." *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 147B (6) (September 5): 859–72. doi:10.1002/ajmg.b.30685.
- Kronn, D, C Oddoux, J Phillips, and H Ostrer. 1995. "Prevalence of Canavan Disease Heterozygotes in the New York Metropolitan Ashkenazi Jewish Population." *American Journal of Human Genetics* 57 (5) (November): 1250–2.
- Landaburu, I, M-C Gonzalvo, a Clavero, J-P Ramirez, a Yoldi, J Mozas, S Zamora, L Martinez, and J-a Castilla. 2013. "Genetic Testing of Sperm Donors for Cystic Fibrosis and Spinal Muscular Atrophy: Evaluation of Clinical Utility." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 170 (1) (September): 183–7. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.06.022.
- Leridon, H. 1981. "Fertility and Contraception in 12 Developed Countries." *Family Planning Perspectives* 13 (2): 93–6, 98–102.
- Li, De-Kun, Zhijun Zhou, Maohua Miao, Yonghua He, JinTao Wang, Jeannette Ferber, Lisa J Herrinton, ErSheng Gao, and Wei Yuan. 2011. "Urine Bisphenol-A (BPA) Level in Relation to Semen Quality." *Fertility and Sterility* 95 (2) (February): 625–30.e1–4. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.09.026.
- Lledo, B, J Guerrero, J a Ortiz, R Morales, J Ten, J Llacer, J Gimenez, and R Bernabeu. 2012. "Intermediate and Normal Sized CGG Repeat on the FMR1 Gene Does Not Negatively Affect Donor Ovarian Response." *Human Reproduction (Oxford, England)* 27 (2) (February): 609–14. doi:10.1093/humrep/der415.
- Loesch, D Z, A Churchyard, P Brotchie, M Marot, and F Tassone. 2005. "Evidence For, and a Spectrum Of, Neurological Involvement in Carriers of the Fragile X Pre-Mutation: FXTAS and Beyond." *Clinical Genetics* 67 (5) (May): 412–7. doi:10.1111/j.1399-0004.2005.00425.x.
- López-Escribano, H, Mm Parera, P Guix, Jm Serra, a Gutierrez, D Balsells, E Oliva-Berini, Ja Castro, Mm Ramon, and a Picornell. 2012. "Balearic Archipelago: Three Islands, Three Beta-Thalassemia Population Patterns." *Clinical Genetics* (February 29): 1–6. doi:10.1111/j.1399-0004.2012.01864.x.
- López-Escribano, H, M Vila Vidal, a Barceló Bennassar, M Riesco Prieto, and O Ayllón Gatnau. 2009. "[Neonatal Screening of Sickle Cell Disease in the Balearic Islands Autonomous Community. Pilot Study in Anonymous Unrelated Population]." *Anales de Pediatría (Barcelona, Spain : 2003)* 70 (5) (May): 429–33. doi:10.1016/j.anpedi.2008.12.009.
- Louis, Elan, Carol Moskowitz, Michael Friez, Maria Amaya, and Jean Paul G Vonsattel. 2006. "Parkinsonism, Dysautonomia, and Intranuclear Inclusions in a Fragile X Carrier: A Clinical-Pathological Study." *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21 (3) (March): 420–5. doi:10.1002/mds.20753.

- Lubs, H A, and F H Ruddle. 1970. "Chromosomal Abnormalities in the Human Population: Estimation of Rates Based on New Haven Newborn Study." *Science (New York, N.Y.)* 169 (3944) (July 31): 495–7.
- Lubs, H A, and F H Ruddle. 1971. "Chromosome Polymorphism in American Negro and White Populations." *Nature* 233 (5315) (September 10): 134–6.
- Lycett, E, K Daniels, R Curson, and S Golombok. 2005. "School-Aged Children of Donor Insemination: A Study of Parents' Disclosure Patterns." *Human Reproduction (Oxford, England)* 20 (3) (March): 810–9. doi:10.1093/humrep/deh703.
- Madon, Prochi F, Arundhati S Athalye, and Firuza R Parikh. 2005. "Polymorphic Variants on Chromosomes Probably Play a Significant Role in Infertility." *Reproductive BioMedicine Online* 11 (6) (January): 726–732. doi:10.1016/S1472-6483(10)61691-4.
- Mailman, Matthew D, John W Heinz, Audrey C Papp, Pamela J Snyder, Mary S Sedra, Brunhilde Wirth, Arthur H M Burghes, and Thomas W Prior. 2002. "Molecular Analysis of Spinal Muscular Atrophy and Modification of the Phenotype by SMN2." *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics* 4 (1): 20–6. doi:10.109700125817-200201000-00004.
- Marina, S, R Expósito, F Marina, J Nadal, M Masramón, and a Vergés. 1999. "Oocyte Donor Selection from 554 Candidates." *Human Reproduction (Oxford, England)* 14 (11) (November): 2770–6.
- Markovic, V, S Moric-Petrovic, P Kalicanin, and M Despotovic. 1970. "[Double Satellite of a Group D Chromosome in Father and Sister of a Trisomy 21 Patient]." *Annales de Génétique* 13 (2) (June): 115–6.
- Maron, Barry J, John R Lesser, Nelson B Schiller, Kevin M Harris, Colleen Brown, and Heidi L Rehm. 2009. "Implications of Hypertrophic Cardiomyopathy Transmitted by Sperm Donation." *JAMA : The Journal of the American Medical Association* 302 (15) (October 21): 1681–4. doi:10.1001/jama.2009.1507.
- Martín Núñez, G, R Ramos Fernández de Soria, M A Fernández Galán, F Sánchez Gil, P Cuesta, J Martín Borregón, J M Moreno López, C Feito, and M J García Nazario. 1995. "[Detection Campaign for Hemoglobinopathies and Thalassemias among School Children in Northern Extremadura]." *Sangre* 40 (6) (December): 459–64.
- Matalon, R, K Michals, and R Kaul. 1995. "Canavan Disease: From Spongy Degeneration to Molecular Analysis." *The Journal of Pediatrics* 127 (4) (October): 511–7.
- Matorras R, Hernández J. 2007. *Estudio Y Tratamiento de La Pareja Estéril: Recomendaciones de La Sociedad Española de Fertilidad, Con La Colaboración de La Asociación Española Para El Estudio de La Biología de La Reproducción, de La Asociación Española de Andrología Y de La Sociedad Es.* Madrid: Adalia.
- McConkie-Rosell, Allyn, Liane Abrams, Brenda Finucane, Amy Cronister, Louise W Gane, Sarah M Coffey, Stephanie Sherman, et al. 2007. "Recommendations from Multi-Disciplinary Focus Groups on Cascade Testing and Genetic Counseling for Fragile X-Associated Disorders." *Journal of Genetic Counseling* 16 (5) (October): 593–606. doi:10.1007/s10897-007-9099-y.
- Menken, J, J Trussell, and U Larsen. 1986. "Age and Infertility." *Science (New York, N.Y.)* 233 (4771) (October 26): 1389–94.
- Metaxotou, Catherine, Ariadni Kalpini-mavrou, Maria Panagou, and Christina Tsenghi. 1978. "Polymorphism of Chromosome 9 in 600 Greek Subjects": 85–89.

- Mikelsaar, A V, M E Käosaar, S J Tüür, M H Viikmaa, T A Talvik, and J Lääts. 1975. "Human Karyotype Polymorphism. III. Routine Ank Fluorescence Microscopic Investigation of Chromosomes in Normal Adults and Mentally Retarded Children." *Humangenetik* 26 (1) (January): 1–23.
- Milà, M, A Sánchez, C Badenas, C Brun, D Jiménez, M P Villa, S Castellvi-Bel, and X Estivill. 1997. "Screening for FMR1 and FMR2 Mutations in 222 Individuals from Spanish Special Schools: Identification of a Case of FRAAXE-Associated Mental Retardation." *Human Genetics* 100 (5-6) (October): 503–7.
- Minocherhomji, Sheroy, Arundhati S Athalye, Prochi F Madon, Dhananjay Kulkarni, Shonali A Uttamchandani, and Firuza R Parikh. 2009. "A Case-Control Study Identifying Chromosomal Polymorphic Variations as Forms of Epigenetic Alterations Associated with the Infertility Phenotype." *Fertility and Sterility* 92 (1) (July 7): 88–95. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.05.071.
- Moskowitz, Samuel M, James F Chmiel, Darci L Sternen, Edith Cheng, Ronald L Gibson, Susan G Marshall, and Garry R Cutting. 2010. "Clinical Practice and Genetic Counseling for Cystic Fibrosis and CFTR-Related Disorders" 10 (12): 851–868. doi:10.1097/GIM.0b013e31818e55a2.Clinical.
- Mostacciolo, M L, G A Danieli, C Trevisan, E Müller, and C Angelini. 1992. "Epidemiology of Spinal Muscular Atrophies in a Sample of the Italian Population." *Neuroepidemiology* 11 (1) (January): 34–8.
- Müller, H, H P Klinger, and M Glasser. 1975. "Chromosome Polymorphism in a Human Newborn Population. II. Potentials of Polymorphic Chromosome Variants for Characterizing the Idiogram of an Individual." *Cytogenetics and Cell Genetics* 15 (4) (January): 239–55.
- Munné, S, S Chen, P Colls, J Garrisi, X Zheng, N Cekleniak, M Lenzi, et al. 2007. "Maternal Age, Morphology, Development and Chromosome Abnormalities in over 6000 Cleavage-Stage Embryos." *Reproductive BioMedicine Online* 14 (5) (January): 628–634. doi:10.1016/S1472-6483(10)61057-7.
- Nielsen, J, U Friedrich, A B Hreidarsson, B Noel, B Quack, and J Mottet. 1974. "Letter: Brilliantly Fluorescing Enlarged Short Arms D or G." *Lancet* 1 (7865) (May 25): 1049–50.
- Nielsen, J, and I Sillesen. 1975. "Incidence of Chromosome Aberrations among 11148 Newborn Children." *Humangenetik* 30 (1) (October 20): 1–12.
- Nolin, Sarah L, W Ted Brown, Anne Glicksman, George E Houck, Alice D Gargano, Amy Sullivan, Valérie Biancalana, et al. 2003. "Expansion of the Fragile X CGG Repeat in Females with Premutation or Intermediate Alleles." *American Journal of Human Genetics* 72 (2) (February): 454–64.
- Nussbaum, Robert, Roderick R. McInnes, and Huntington F Willard. 2008. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Edited by Saunders. 7th ed.
- Oates, R D, and J A Amos. 1994. "The Genetic Basis of Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens and Cystic Fibrosis." *Journal of Andrology* 15 (1): 1–8.
- Oberlé, I, F Rousseau, D Heitz, C Kretz, D Devys, A Hanauer, J Boué, M F Bertheas, and J L Mandel. 1991. "Instability of a 550-Base Pair DNA Segment and Abnormal Methylation in Fragile X Syndrome." *Science (New York, N.Y.)* 252 (5009) (May 24): 1097–102.
- Palmer, CG, M Rivas, L Wang, and R Stina. 1975. "Chromosome Polymorphisms in Chromosome 1, 9 and 16." *Mammal Chrom Newsl* 16: 93.
- Palomaki, Glenn E, James E Haddow, Linda A Bradley, and Stacey C FitzSimmons. 2002. "Updated Assessment of Cystic Fibrosis Mutation Frequencies in Non-Hispanic Caucasians." *Genetics in*

- Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics* 4 (2): 90–4.
doi:10.1097/00125817-200203000-00007.
- “Paris Conference (1971): Standardization in Human Cytogenetics. (Supplement 1975).” 1975.
Cytogenetics. Cell Genetics 15 (January): 203–238.
- Parsons, D W, P E McAndrew, S T Iannaccone, J R Mendell, A H Burghes, and T W Prior. 1998.
“Intragenic telSMN Mutations: Frequency, Distribution, Evidence of a Founder Effect, and
Modification of the Spinal Muscular Atrophy Phenotype by cenSMN Copy Number.” *American
Journal of Human Genetics* 63 (6) (December): 1712–23. doi:10.1086/302160.
- Patrizio, P, R H Asch, B Handelin, and S J Silber. 1993. “Aetiology of Congenital Absence of Vas
Deferens: Genetic Study of Three Generations.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 8 (2)
(February): 215–20.
- Paul, Marilyn S, and Roni Berger. 2007. “Topic Avoidance and Family Functioning in Families Conceived
with Donor Insemination.” *Human Reproduction (Oxford, England)* 22 (9) (September): 2566–71.
doi:10.1093/humrep/dem174.
- Pellestor, Franck. 2014. “Chromothripsis: How Does Such a Catastrophic Event Impact Human
Reproduction?” *Human Reproduction (Oxford, England)* 29 (3) (March): 388–93.
doi:10.1093/humrep/deu003.
- Pérez Sirvent, M, I Moreno Miralles, P Bolufer Gilabert, E Lerma Alejos, MA Gómez Rejas, and A Vayá
Montaña. 1998. “Caracterización Molecular de Las Talasemias En La Comunidad Valenciana Y Su
Relación Con El Fenotipo Hematológico.” *Sangre* 43: 392–398.
- Pesso, R, M Berkenstadt, H Cuckle, E Gak, L Peleg, M Frydman, and G Barkai. 2000. “Screening for
Fragile X Syndrome in Women of Reproductive Age.” *Prenatal Diagnosis* 20 (8) (August): 611–4.
- Picci, Luigi, Marilena Cameran, Oriana Marangon, Diana Marzenta, Stefano Ferrari, Anna Chiara Frigo,
and Maurizio Scarpa. 2010. “A 10-Year Large-Scale Cystic Fibrosis Carrier Screening in the Italian
Population.” *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 9 (1)
(January): 29–35. doi:10.1016/j.jcf.2009.10.003.
- Pieretti, M, F P Zhang, Y H Fu, S T Warren, B A Oostra, C T Caskey, and D L Nelson. 1991. “Absence of
Expression of the FMR-1 Gene in Fragile X Syndrome.” *Cell* 66 (4) (August 23): 817–22.
- Poveda, M, T Rubio, I Ochando, L Gil, M Lloret, JJ López-Gálvez, A Urbano, JM Moreno, and J Rueda.
2010. “Chromosomal Variants Affect Embryo Quality.” *Rev Asoc Est Biol Rep* 15 (1): 19–23.
- Prior, Thomas W. 2008. “Carrier Screening for Spinal Muscular Atrophy.” *Genetics in Medicine : Official
Journal of the American College of Medical Genetics* 10 (11) (November): 840–2.
doi:10.1097/GIM.0b013e318188d069.
- Radpour, Ramin, Hamid Gourabi, Ahmad Vosough Dizaj, Wolfgang Holzgreve, and Xiao Yan Zhong.
2008. “Genetic Investigations of CFTR Mutations in Congenital Absence of Vas Deferens, Uterus,
and Vagina as a Cause of Infertility.” *Journal of Andrology* 29 (5): 506–13.
doi:10.2164/jandrol.108.005074.
- Ramos-Acosta, C.L. 2007. “Screening for Cystic Fibrosis in an Egg Donation Program.” *Fertility and
Sterility*.
- Ravel, C, I Berthaut, J L Bresson, and Jean Pierre Siffroi. 2006. “Prevalence of Chromosomal
Abnormalities in Phenotypically Normal and Fertile Adult Males: Large-Scale Survey of over 10,000

- Sperm Donor Karyotypes." *Human Reproduction (Oxford, England)* 21 (6) (June): 1484–9. doi:10.1093/humrep/del024.
- Ravel, Célia, Hélène Letur, Dominique Le Lannou, Claire Barthélémy, Jean Luc Bresson, and Jean Pierre Siffroi. 2007. "High Incidence of Chromosomal Abnormalities in Oocyte Donors." *Fertility and Sterility* 87 (2) (February): 439–41. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.06.053.
- Reh, Andrea, Alana Amarosa, Frederick Licciardi, Lewis Krey, Alan S Berkeley, and Lisa Kump. 2010. "Evaluating the Necessity for Universal Screening of Prospective Oocyte Donors Using Enhanced Genetic and Psychological Testing." *Human Reproduction (Oxford, England)* 25 (9) (September): 2298–304. doi:10.1093/humrep/deq182.
- Reiss, AL, HH Jr Kazazian, CM Krebs, A McAughan, CD Boehm, MT Abrams, and DL Nelson. 1994. "Frequency and Stability of the Fragile X Premutation." *Hum Mol Genet* 3: 393–398.
- Ribeiro, ML, P Gonçalves, E Cunha, C Bento, H Almeida, and J Pereira. 1997. "Genetic Heterogeneity of B Thalassemia in Populations of the Iberian Peninsula." *Hemoglobin* 21: 261–269.
- Rifé, M, C Badenas, J Mallolas, L Jiménez, R Cervera, a Maya, G Glover, F Rivera, and M Milà. 2003. "Incidence of Fragile X in 5,000 Consecutive Newborn Males." *Genetic Testing* 7 (4) (January): 339–43. doi:10.1089/109065703322783725.
- Rohlfs, Elizabeth M, Zhaoqing Zhou, Ruth a Heim, Narasimhan Nagan, Lynne S Rosenblum, Kerry Flynn, Thomas Scholl, et al. 2011. "Cystic Fibrosis Carrier Testing in an Ethnically Diverse US Population." *Clinical Chemistry* 57 (6) (June): 841–8. doi:10.1373/clinchem.2010.159285.
- Rohlfs, Elizabeth M, Zhaoqing Zhou, Elaine A Sugarman, and Ruth A Heim. 2002. "The I148T CFTR Allele Occurs on Multiple Haplotypes : A Complex Allele Is Associated with Cystic Fibrosis" 4 (5): 319–323. doi:10.1097/01.GIM.0000029034.12541.8A.
- Ropero, P, J Sánchez, FA González, B Armada, A Benito, and A Caldeira. 1994. "Heterogeneidad Molecular de La B-Talasemia." *Sangre* (39): 365–368.
- Rousseau, F, D Heitz, J Tarleton, J MacPherson, H Malmgren, N Dahl, A Barnicoat, C Mathew, E Mornet, and I Tejada. 1994. "A Multicenter Study on Genotype-Phenotype Correlations in the Fragile X Syndrome, Using Direct Diagnosis with Probe StB12.3: The First 2,253 Cases." *American Journal of Human Genetics* 55 (2) (August): 225–37.
- Rousseau, F, P Rouillard, M L Morel, E W Khandjian, and K Morgan. 1995. "Prevalence of Carriers of Premutation-Size Alleles of the FMRI Gene--and Implications for the Population Genetics of the Fragile X Syndrome." *American Journal of Human Genetics* 57 (5) (November): 1006–18.
- Rueda, J, C García-Ochoa, F Marina, JM Moreno, M Ruiz, R. Lafuente, F Graña, R Núñez, J Ten, and J Blanco. 2013. "The Clinical Utility of Sperm Fluorescent in Situ Hybridization in Male Fertility. ANACER Multicenter Study. 9th European Cytogenetics Conference. Dublín. 2013. *Chromosome Res* (2013) 21 (Suppl 1): S34."
- Rueda, J, JM Moreno, I Ochando, L Gil, JJ López, and M Lloret. 2007. "Chromosome Heteromorphisms in Infertile Couples." *Chromosome Res*, 15: 35–36.
- Sahin, Feride Iffet, Zerrin Yilmaz, Ozge Ozalp Yuregir, Tugce Bulakbasi, Ozge Ozer, and Hulusi Bulent Zeyneloglu. 2008. "Chromosome Heteromorphisms: An Impact on Infertility." *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 25 (5) (May): 191–5. doi:10.1007/s10815-008-9216-3.

- Scott, Stuart A, Lisa Edelmann, Liu Liu, Minjie Luo, Robert J Desnick, and Ruth Kornreich. 2010. "Experience with Carrier Screening and Prenatal Diagnosis for 16 Ashkenazi Jewish Genetic Diseases." *Human Mutation* 31 (11) (November): 1240–50. doi:10.1002/humu.21327.
- SEF. 2010. "Registro de La Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de Reproducción Asistida (IA Y FIV/ICSI)."
- Sergovich, F, G H Valentine, A T Chen, R A Kinch, and M S Smout. 1969. "Chromosome Aberrations in 2159 Consecutive Newborn Babies." *The New England Journal of Medicine* 280 (16) (April 17): 851–5. doi:10.1056/NEJM196904172801602.
- Shelby, Michael D. 2008. "NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A." *NTP CERHR MON* (22) (September): v, vii–ix, 1–64 passim.
- Sherman, Stephanie, Beth A Pletcher, and Deborah A Driscoll. 2005. "Fragile X Syndrome: Diagnostic and Carrier Testing." *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics* 7 (8) (October): 584–7. doi:10.109701.GIM.0000182468.22666.dd.
- Simi, S, and F Tursi. 1982. "Polymorphism of Human Chromosomes 1, 9, 16, Y: Variations, Segregation and Mosaicism." *Human Genetics* 62 (3) (January): 217–20.
- Sípek, Antonín, Romana Mihalová, Aleš Panczak, Lenka Hřčková, Mimoza Janashia, Nikola Kaspříková, and Milada Kohoutová. 2014. "Heterochromatin Variants in Human Karyotypes: A Possible Association with Reproductive Failure." *Reproductive Biomedicine Online* 29 (2) (August): 245–50. doi:10.1016/j.rbmo.2014.04.021.
- Soini, Sirpa, Dolores Ibarreta, Violetta Anastasiadou, Ségolène Aymé, Suzanne Braga, Martina Cornel, Domenico a Coviello, et al. 2006. "The Interface between Assisted Reproductive Technologies and Genetics: Technical, Social, Ethical and Legal Issues." *European Journal of Human Genetics : EJHG* 14 (5) (May): 588–645. doi:10.1038/sj.ejhg.5201598.
- Strom, Charles M, Beryl Crossley, Joy B Redman, Arlene Buller, Franklin Quan, Mei Peng, Matthew McGinnis, Raymond G Fenwick, and Weimin Sun. 2007. "Molecular Testing for Fragile X Syndrome: Lessons Learned from 119,232 Tests Performed in a Clinical Laboratory." *Genetics in Medicine* 9 (1) (January): 46–51. doi:10.1097/GIM.0b013e31802d833c.
- Strong, T V, D J Wilkinson, M K Mansoura, D C Devor, K Henze, Y Yang, J M Wilson, J A Cohn, D C Dawson, and R A Frizzell. 1993. "Expression of an Abundant Alternatively Spliced Form of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gene Is Not Associated with a cAMP-Activated Chloride Conductance." *Human Molecular Genetics* 2 (3) (March): 225–30.
- Subrt, I, B Blehová, and J Kucera. 1968. "Aberrant Chromosome 13-15 in a Patient with Down's Syndrome, Diabetes Mellitus and Hyperthyroidism and in His Father." *Acta Genetica et Statistica Medica* 18 (1) (January): 38–44.
- Sunderam, Saswati, Dmitry M Kissin, Lisa Flowers, John E Anderson, Suzanne G Folger, Denise J Jamieson, and Wanda D Barfield. 2012. "Assisted Reproductive Technology Surveillance--United States, 2009." *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C. : 2002)* 61 (7) (November 2): 1–23.
- Templeton, a, J K Morris, and W Parslow. 1996. "Factors That Affect Outcome of in-Vitro Fertilisation Treatment." *Lancet* 348 (9039) (November 23): 1402–6. doi:10.1016/S0140-6736(96)05291-9.
- The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). 2004. "Informing Offspring of Their Conception by Gamete Donation." *Fertility and Sterility* 82 Suppl 1 (September 9): S212–6. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.05.009.

- Thein, SL. 1993. "B Thalassaemia." *Baillieres Clin Haematol. The Hemoglobinopathies. Higgs DR, Weatherall DJ, Editores.* 151–175.
- Tjio, J H, T T Puck, and A Robinson. 1960. "THE HUMAN CHROMOSOMAL SATELLITES IN NORMAL PERSONS AND IN TWO PATIENTS WITH MARFAN'S SYNDROME." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 46 (4) (April): 532–9.
- Turner, A J, and A Coyle. 2000. "What Does It Mean to Be a Donor Offspring? The Identity Experiences of Adults Conceived by Donor Insemination and the Implications for Counselling and Therapy." *Human Reproduction (Oxford, England)* 15 (9) (September): 2041–51.
- Uehara, Shigeki, Yukiko Akai, Yoichi Takeyama, Toshifumi Takabayashi, Kunihiro Okamura, and Akira Yajima. 1992. "Pericentric Inversion of Chromosome 9 in Prenatal Diagnosis and Infertility." *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 166 (4) (August 31): 417–427. doi:10.1620/tjem.166.417.
- "UK Guidelines for the Medical and Laboratory Screening of Sperm, Egg and Embryo Donors (2008)." 2008. *Human Fertility (Cambridge, England)* 11 (4) (December): 201–10. doi:10.1080/14647270802563816.
- Vanrell, JA, J Calaf, J Balasch, and P Viscasillas. 1999. "Esterilidad, Subfertilidad E Infertilidad: Definición, Frecuencia Y Etiología. In: Fertilidad Y Esterilidad Humanas." *Eds. Barcelona: P. Masson:* 1– 21.
- Verkerk, A J, M Pieretti, J S Sutcliffe, Y H Fu, D P Kuhl, A Pizzuti, O Reiner, S Richards, M F Victoria, and F P Zhang. 1991. "Identification of a Gene (FMR-1) Containing a CGG Repeat Coincident with a Breakpoint Cluster Region Exhibiting Length Variation in Fragile X Syndrome." *Cell* 65 (5) (May 31): 905–14.
- Verma, R S, H Dosik, and H A Lubs. 1978. "Size and Pericentric Inversion Heteromorphisms of Secondary Constriction Regions (h) of Chromosomes 1, 9, and 16 as Detected by CBG Technique in Caucasians: Classification, Frequencies, and Incidence." *American Journal of Medical Genetics* 2 (4) (January): 331–9. doi:10.1002/ajmg.1320020403.
- Villegas, A. 2006. "Patología de La Hemoglobina En La Población Española Y En La Población Emigrante." *Anales de Medicina Interna* 23 (5) (May): 203–205. doi:10.4321/S0212-71992006000500001.
- Vives Corrons, JL. 2001. "Anemias Por Defectos Congénitos de La Hemoglobina. Hemoglobinopatías Estructurales Y Talasemias." *Medicine* 8: 2684–93.
- Wallerstein, R, V Jansen, J a Grifo, a S Berkeley, N Noyes, J Licker, and F Licciardi. 1998. "Genetic Screening of Prospective Oocyte Donors." *Fertility and Sterility* 70 (1) (July): 52–5.
- Wang, H S, and J L Hamerton. 1979. "C-Band Polymorphisms of Chromosomes 1, 9, and 16 in Four Subgroups of Mentally Retarded Patients and a Normal Control Population." *Human Genetics* 51 (3) (October 2): 269–75.
- Watson, Michael S, Garry R Cutting, Robert J Desnick, Deborah A Driscoll, Katherine Klinger, Michael Mennuti, Glenn E Palomaki, et al. 2004. "Cystic Fibrosis Population Carrier Screening: 2004 Revision of American College of Medical Genetics Mutation Panel." *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics* 6 (5): 387–91. doi:10.109701.GIM.0000139506.11694.7C.
- Weatherall, DJ, JB Clegg, DR Higgs, and WG Wood. 1995. "The Hemoglobinopathies." *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 7^a edition.

- Wirojanan, Juthamas, Kathleen Angkustsiri, Flora Tassone, Louise W Gane, and Randi J Hagerman. 2008. "A Girl with Fragile X Premutation from Sperm Donation." *American Journal of Medical Genetics. Part A* 146 (7) (April 1): 888–92. doi:10.1002/ajmg.a.31876.
- Wyandt, HE, VS Tonk, and S Vijay. 2004. "Atlas of Human Chromosome Heteromorphisms" Ed. Kluwer.
- Yakin, Kayhan, Basak Balaban, and Bulent Urman. 2005. "Is There a Possible Correlation between Chromosomal Variants and Spermatogenesis?" *International Journal of Urology : Official Journal of the Japanese Urological Association* 12 (11) (November): 984–9. doi:10.1111/j.1442-2042.2005.01185.x.
- Zankl, H, and K D Zang. 1971. "Structural Variability of the Normal Human Karyotype." *Humangenetik* 13 (2) (January): 160–2.
- Zavos, P M. 1989. "[Cigarette Smoking: Male and Female Infertility]." *Fertilité, Contraception, Sexualité* 17 (2) (February): 133–8.



IX. ANEXOS



LEY 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.



III

Tras la carta de emplazamiento remitida por la Comisión Europea al Gobierno de España y, más aún, tras el dictamen motivado emitido por dicho órgano el 5 de julio de 2005, en el cual se reitera la obligación del Reino de España de ejecutar la Sentencia del Tribunal de Justicia y se señala a la atención del Gobierno español las sanciones pecuniarias que, en caso contrario, pueden serle impuestas en virtud del artículo 228.2 del Tratado, es obligado adoptar la presente norma, a fin de evitar la imposición de sanciones del artículo 228.2 del Tratado Constitutivo de la Comunidad Europea que de otro modo tendría lugar.

Artículo único. *Derogación de disposiciones.*

1. Quedan derogadas las siguientes disposiciones:

- a) La Ley 5/1995, de 23 de marzo, de enajenación de participaciones públicas en determinadas empresas.
- b) La disposición adicional vigésima quinta de la Ley 62/2003, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social.
- c) La disposición adicional vigésima sexta de la Ley 62/2003, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social.

La derogación se extenderá, en particular, a las disposiciones reglamentarias a que se refieren los párrafos 2.º y 3.º de ésta que, en el momento de publicarse la presente Ley, todavía estuviesen vigentes.

2. Quedan asimismo derogadas cualesquiera otras disposiciones de igual o inferior rango que se opongan a lo dispuesto en la presente Ley.

Disposición final. *Entrada en vigor.*

La presente Ley entrará en vigor el mismo día de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Por tanto,
Mando a todos los españoles, particulares y autoridades, que guarden y hagan guardar esta ley.

Madrid, 26 de mayo de 2006.

JUAN CARLOS R.

El Presidente del Gobierno,
JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ ZAPATERO

9292 LEY 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

JUAN CARLOS I

REY DE ESPAÑA

A todos los que la presente vieren y entendieren.
Sabed: Que las Cortes Generales han aprobado y Yo vengo en sancionar la siguiente ley.

EXPOSICIÓN DE MOTIVOS

I

La aparición de las técnicas de reproducción asistida en la década de los 70 supuso la apertura de nuevas posibilidades de solución del problema de la esterilidad para un amplio número de parejas aquejadas por esta patolo-

gía. La novedad y utilidad de estas técnicas hicieron sentir muy pronto en los países de nuestro entorno la necesidad de abordar su regulación.

En España esta necesidad se materializó tempranamente mediante la aprobación de la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida. La Ley española fue una de las primeras en promulgarse entre las legislaciones sobre esta materia desarrolladas en países de nuestro entorno cultural y geográfico.

Dicha Ley supuso un indudable avance científico y clínico en la medida en que las técnicas de reproducción asistida, además de coadyuvar a paliar los efectos de la esterilidad, se manifiestan como especialmente útiles para otros fines, tales como los diagnósticos o de investigación.

El importante avance científico constatado en los últimos años, el desarrollo de nuevas técnicas de reproducción, el aumento del potencial investigador y la necesidad de dar respuesta al problema del destino de los preembriones supernumerarios hicieron necesaria una reforma o revisión en profundidad de la Ley 35/1988, de 22 de noviembre.

La Ley 45/2003, de 21 de noviembre, por la que se modifica la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sólo dio una respuesta parcial a tales exigencias. En efecto, dicha Ley autorizó la utilización, con fines de investigación, de los preembriones que se encontraban crioconservados con anterioridad a su entrada en vigor –noviembre de 2003–, aunque bajo condiciones muy restrictivas. Pero a la vez que abría esta posibilidad, establecía la limitación de producir un máximo de tres ovocitos en cada ciclo reproductivo, lo que dificultaba la práctica ordinaria de las técnicas de reproducción asistida, al impedir poner los medios para lograr el mayor éxito con el menor riesgo posible para la salud de la mujer, que era el principal objetivo de la Ley modificada.

Precisamente por ello, la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida se mostró particularmente crítica con este aspecto de la reforma.

Por otra parte, la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, dispensaba distinto tratamiento a los preembriones crioconservados o congelados según cual fuera la fecha de su generación. Los anteriores a noviembre de 2003, fecha de la entrada en vigor, podían ser dedicados, además de a otros fines, a la investigación, posibilidad que estaba vedada a los generados con posterioridad, que podrían destinarse únicamente a fines reproductivos de la pareja generadora o a la donación a otras mujeres.

La Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida insistió desde la promulgación de la citada Ley en la necesidad de acometer con prontitud la reforma de la legislación vigente, con el fin de corregir las deficiencias advertidas y de acomodarla a la realidad actual. Para ello, en sus últimas reuniones ha ido definiendo las líneas directrices que debería seguir la nueva regulación y que esta Ley incorpora.

II

Esta Ley se enmarca precisamente en esa línea e introduce importantes novedades. En primer lugar, define claramente, con efectos exclusivamente circunscritos a su ámbito propio de aplicación, el concepto de preembrión, entendiendo por tal al embrión in vitro constituido por el grupo de células resultantes de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde. Además, en línea con lo que dispone la Constitución Europea, prohíbe la clonación en seres humanos con fines reproductivos.

Las técnicas de reproducción asistida que pueden practicarse también son objeto de nueva regulación. Debido a que la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, siguió el método de enumerar, mediante una lista cerrada, cuantas posibili-

dades técnicas eran conocidas en aquel momento, y fijaba en relación con ellas los límites legales de actuación, las nuevas técnicas surgidas por los avances científicos carecen de una consideración expresa en la norma, y suscitan el debate sobre la existencia de un vacío jurídico o, por el contrario, la aplicación extensiva de la Ley en vigor sobre la base de una interpretación lo más amplia posible. La nueva Ley sigue un criterio mucho más abierto al enumerar las técnicas que, según el estado de la ciencia y la práctica clínica, pueden realizarse hoy día. Sin embargo, evita la petrificación normativa, y habilita a la autoridad sanitaria correspondiente para autorizar, previo informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, la práctica provisional y tutelada como técnica experimental de una nueva técnica; una vez constatada su evidencia científica y clínica, el Gobierno, mediante real decreto, puede actualizar la lista de técnicas autorizadas.

Por otra parte, se ha producido una evolución notable en la utilización y aplicación de las técnicas de reproducción asistida en su vertiente de solución de los problemas de esterilidad, al extender también su ámbito de actuación al desarrollo de otras complementarias para permitir evitar, en ciertos casos, la aparición de enfermedades, en particular en las personas nacidas que carecen de tratamiento curativo. El diagnóstico genético preimplantacional abre nuevas vías en la prevención de enfermedades genéticas que en la actualidad carecen de tratamiento y a la posibilidad de seleccionar preembriones para que, en determinados casos y bajo el debido control y autorización administrativos, puedan servir de ayuda para salvar la vida del familiar enfermo.

La Ley es respetuosa con la realidad autonómica actual del Estado español, en el que la autorización de proyectos concretos corresponde de manera indudable a las comunidades autónomas, a las que se dota del necesario apoyo técnico, mediante el reforzamiento del papel asesor de una única comisión, de la que forman parte representantes de las propias comunidades autónomas.

Precisamente por ello, la Ley refuerza el papel asesor de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que debe emitir informes preceptivos acerca de cuantos proyectos nuevos, sea para el desarrollo de nuevas técnicas, sea como investigación de carácter básico o aplicado, se puedan promover, pero, al mismo tiempo, mantiene la capacidad decisoria de las autoridades sanitarias correspondientes.

Por otro lado, la realidad de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida en nuestro país no puede ser ajena a la consideración de que dichas técnicas se han desarrollado de manera extensiva en especial en el ámbito privado. De esa realidad se deriva que la intervención de los poderes públicos en este campo debe ir dirigida también a compensar la asimetría de información que existe entre quienes acuden a demandar la aplicación de estas técnicas y quienes las aplican, de manera que se garantice en lo posible el equilibrio de intereses entre unos y otros.

Uno de los mecanismos prioritarios para contribuir a la equidad de esa relación es la disponibilidad de una información accesible a los usuarios de las técnicas que sea clara y precisa sobre la actividad y los resultados de los centros y servicios que las practican. Esta necesidad se traduce en la Ley en el reforzamiento de los registros y otros mecanismos de información que deben constituirse, hasta el punto de considerar dicha información pública como un elemento esencial de la práctica de las técnicas, de manera que se proporcionen a los ciudadanos que acuden a los centros los instrumentos adecuados de información que les permitan ejercer con criterios sólidos su capacidad de decisión.

Para ello, además del Registro de donantes de gametos y preembriones con fines de reproducción humana, ya previsto en la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, se crea

el Registro de actividad de los centros de reproducción asistida. En el primero se consignarán los hijos nacidos de cada uno de los donantes, la identidad de las parejas o mujeres receptoras y la localización original de unos y otros en el momento de la donación y de su utilización. Y en el segundo se registrarán los datos sobre tipología de técnicas y procedimientos, tasas de éxito y otras cuestiones que sirvan para informar a los ciudadanos sobre la calidad de cada uno de los centros, que deberán hacerse públicos, al menos, una vez al año. También se recogerá el número de preembriones que se conserven en cada centro o servicio de reproducción asistida y se elimina la obligación establecida en la Ley anterior de enviar los preembriones sobrantes al Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa.

Por último, para corregir los problemas suscitados por la legislación precedente, la Ley elimina las diferencias en la consideración de los preembriones que se encontrasen criopreservados con anterioridad a la entrada en vigor de la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, y los que pudieran generarse posteriormente, en cuanto a sus destinos posibles, siempre supeditados a la voluntad de los progenitores y, en el caso de la investigación, a condiciones estrictas de autorización, seguimiento y control por parte de las autoridades sanitarias correspondientes. Con ello, al igual que ocurre en otros países, se desarrollan instrumentos adecuados para garantizar la demandada protección del preembrión. Se eliminan los límites que se establecieron en la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, para la generación de ovocitos en cada ciclo reproductivo, límites que deberán derivar de manera exclusiva de las indicaciones clínicas que existan en cada caso.

La Ley concluye con el correspondiente régimen de infracciones y sanciones, en el que se definen las conductas prohibidas y se les asignan las correspondientes sanciones.

Por último, esta Ley deroga la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida y la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, y modifica el organismo autónomo Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa, que pasa a denominarse Organización Nacional de Trasplantes y a asumir sus funciones y competencias, excepto las que corresponden al Instituto de Salud «Carlos III», lo que supone la separación de las funciones puramente asistenciales de las relacionadas con la investigación.

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto y ámbito de aplicación de la Ley.*

1. Esta Ley tiene por objeto:

- a) Regular la aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida acreditadas científicamente y clínicamente indicadas.
- b) Regular la aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético, siempre que existan las garantías diagnósticas y terapéuticas suficientes y sean debidamente autorizadas en los términos previstos en esta Ley.
- c) La regulación de los supuestos y requisitos de utilización de gametos y preembriones humanos criopreservados.

2. A los efectos de esta Ley se entiende por preembrión el embrión in vitro constituido por el grupo de células resultantes de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde.

3. Se prohíbe la clonación en seres humanos con fines reproductivos.

Artículo 2. *Técnicas de reproducción humana asistida.*

1. Las técnicas de reproducción humana asistida que, conforme a lo que se determina en el artículo 1, reúnen las condiciones de acreditación científica y clínica son las relacionadas en el anexo.

2. La aplicación de cualquier otra técnica no relacionada en el anexo requerirá la autorización de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, para su práctica provisional y tutelada como técnica experimental.

3. El Gobierno, mediante real decreto y previo informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, podrá actualizar el anexo para su adaptación a los avances científicos y técnicos y para incorporar aquellas técnicas experimentales que hayan demostrado, mediante experiencia suficiente, reunir las condiciones de acreditación científica y clínica precisas para su aplicación generalizada.

Artículo 3. *Condiciones personales de la aplicación de las técnicas.*

1. Las técnicas de reproducción asistida se realizarán solamente cuando haya posibilidades razonables de éxito, no supongan riesgo grave para la salud, física o psíquica, de la mujer o la posible descendencia y previa aceptación libre y consciente de su aplicación por parte de la mujer, que deberá haber sido anterior y debidamente informada de sus posibilidades de éxito, así como de sus riesgos y de las condiciones de dicha aplicación.

2. En el caso de la fecundación in vitro y técnicas afines, sólo se autoriza la transferencia de un máximo de tres preembriones en cada mujer en cada ciclo reproductivo.

3. La información y el asesoramiento sobre estas técnicas, que deberá realizarse tanto a quienes deseen recurrir a ellas como a quienes, en su caso, vayan a actuar como donantes, se extenderá a los aspectos biológicos, jurídicos y éticos de aquéllas, y deberá precisar igualmente la información relativa a las condiciones económicas del tratamiento. Incumbirá la obligación de que se proporcione dicha información en las condiciones adecuadas que faciliten su comprensión a los responsables de los equipos médicos que lleven a cabo su aplicación en los centros y servicios autorizados para su práctica.

4. La aceptación de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida por cada mujer receptora de ellas quedará reflejada en un formulario de consentimiento informado en el que se hará mención expresa de todas las condiciones concretas de cada caso en que se lleve a cabo su aplicación.

5. La mujer receptora de estas técnicas podrá pedir que se suspenda su aplicación en cualquier momento de su realización anterior a la transferencia embrionaria, y dicha petición deberá atenderse.

6. Todos los datos relativos a la utilización de estas técnicas deberán recogerse en historias clínicas individuales, que deberán ser tratadas con las debidas garantías de confidencialidad respecto de la identidad de los donantes, de los datos y condiciones de los usuarios y de las circunstancias que concurren en el origen de los hijos así nacidos. No obstante, se tratará de mantener la máxima integración posible de la documentación clínica de la persona usuaria de las técnicas.

Artículo 4. *Requisitos de los centros y servicios de reproducción asistida.*

1. La práctica de cualquiera de las técnicas de reproducción asistida sólo se podrá llevar a cabo en centros o servicios sanitarios debidamente autorizados para ello

por la autoridad sanitaria correspondiente. Dicha autorización especificará las técnicas cuya aplicación se autoriza en cada caso.

2. La autorización de un centro o servicio sanitario para la práctica de las técnicas de reproducción asistida exigirá el cumplimiento de los requisitos y condiciones establecidos en el capítulo V de esta Ley y demás normativa vigente, en especial, la dirigida a garantizar la accesibilidad de las personas con discapacidad.

CAPÍTULO II

Participantes en las técnicas de reproducción asistida

Artículo 5. *Donantes y contratos de donación.*

1. La donación de gametos y preembriones para las finalidades autorizadas por esta Ley es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre el donante y el centro autorizado.

2. La donación sólo será revocable cuando el donante precisase para sí los gametos donados, siempre que en la fecha de la revocación aquéllos estén disponibles. A la revocación procederá la devolución por el donante de los gastos de todo tipo originados al centro receptor.

3. La donación nunca tendrá carácter lucrativo o comercial. La compensación económica resarcitoria que se pueda fijar sólo podrá compensar estrictamente las molestias físicas y los gastos de desplazamiento y laborales que se puedan derivar de la donación y no podrá suponer incentivo económico para ésta.

Cualquier actividad de publicidad o promoción por parte de centros autorizados que incentive la donación de células y tejidos humanos deberá respetar el carácter altruista de aquélla, no pudiendo, en ningún caso, alentar la donación mediante la oferta de compensaciones o beneficios económicos.

El Ministerio de Sanidad y Consumo, previo informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, fijará periódicamente las condiciones básicas que garanticen el respeto al carácter gratuito de la donación.

4. El contrato se formalizará por escrito entre los donantes y el centro autorizado. Antes de la formalización, los donantes habrán de ser informados de los fines y consecuencias del acto.

5. La donación será anónima y deberá garantizarse la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes por los bancos de gametos, así como, en su caso, por los registros de donantes y de actividad de los centros que se constituyan.

Los hijos nacidos tienen derecho por sí o por sus representantes legales a obtener información general de los donantes que no incluya su identidad. Igual derecho corresponde a las receptoras de los gametos y de los preembriones.

Sólo excepcionalmente, en circunstancias extraordinarias que comporten un peligro cierto para la vida o la salud del hijo o cuando proceda con arreglo a las Leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, siempre que dicha revelación sea indispensable para evitar el peligro o para conseguir el fin legal propuesto. Dicha revelación tendrá carácter restringido y no implicará en ningún caso publicidad de la identidad de los donantes.

6. Los donantes deberán tener más de 18 años, buen estado de salud psicofísica y plena capacidad de obrar. Su estado psicofísico deberá cumplir las exigencias de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes que incluirá sus características fenotípicas y psicológicas, así como las condiciones clínicas y determinaciones analíticas necesarias para demostrar, según

el estado de los conocimientos de la ciencia y de la técnica existentes en el momento de su realización, que los donantes no padecen enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles a la descendencia. Estas mismas condiciones serán aplicables a las muestras de donantes procedentes de otros países; en este caso, los responsables del centro remitidor correspondiente deberán acreditar el cumplimiento de todas aquellas condiciones y pruebas cuya determinación no se pueda practicar en las muestras enviadas a su recepción. En todo caso, los centros autorizados podrán rechazar la donación cuando las condiciones psicofísicas del donante no sean las adecuadas.

7. El número máximo autorizado de hijos nacidos en España que hubieran sido generados con gametos de un mismo donante no deberá ser superior a seis. A los efectos del mantenimiento efectivo de ese límite, los donantes deberán declarar en cada donación si han realizado otras previas, así como las condiciones de éstas, e indicar el momento y el centro en el que se hubieran realizado dichas donaciones.

Será responsabilidad de cada centro o servicio que utilice gametos de donantes comprobar de manera fehaciente la identidad de los donantes, así como, en su caso, las consecuencias de las donaciones anteriores realizadas en cuanto a la generación de hijos nacidos previamente. Si se acreditase que el número de éstos superaba el límite establecido, se procederá a la destrucción de las muestras procedentes de ese donante.

A partir de la entrada en funcionamiento del Registro nacional de donantes a que se refiere el artículo 21, la comprobación de dichos datos podrá hacerse mediante consulta al registro correspondiente.

8. Las disposiciones de este artículo serán de aplicación a los supuestos de donación de gametos sobrantes no utilizados en la reproducción de la propia pareja para la reproducción de personas ajenas a ella.

Artículo 6. *Usuarios de las técnicas.*

1. Toda mujer mayor de 18 años y con plena capacidad de obrar podrá ser receptora o usuaria de las técnicas reguladas en esta Ley, siempre que haya prestado su consentimiento escrito a su utilización de manera libre, consciente y expresa.

La mujer podrá ser usuaria o receptora de las técnicas reguladas en esta Ley con independencia de su estado civil y orientación sexual.

2. Entre la información proporcionada a la mujer, de manera previa a la firma de su consentimiento, para la aplicación de estas técnicas se incluirá, en todo caso, la de los posibles riesgos, para ella misma durante el tratamiento y el embarazo y para la descendencia, que se puedan derivar de la maternidad a una edad clínicamente inadecuada.

3. Si la mujer estuviera casada, se precisará, además, el consentimiento de su marido, a menos que estuvieran separados legalmente o de hecho y así conste de manera fehaciente. El consentimiento del cónyuge, prestado antes de la utilización de las técnicas, deberá reunir idénticos requisitos de expresión libre, consciente y formal.

4. En la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, la elección del donante de semen sólo podrá realizarse por el equipo médico que aplica la técnica, que deberá preservar las condiciones de anonimato de la donación. En ningún caso podrá seleccionarse personalmente el donante a petición de la receptora. En todo caso, el equipo médico correspondiente deberá procurar garantizar la mayor similitud fenotípica e inmunológica posible de las muestras disponibles con la mujer receptora.

Artículo 7. *Filiación de los hijos nacidos mediante técnicas de reproducción asistida.*

1. La filiación de los nacidos con las técnicas de reproducción asistida se regulará por las Leyes civiles, a salvo de las especificaciones establecidas en los tres siguientes artículos.

2. En ningún caso, la inscripción en el Registro Civil reflejará datos de los que se pueda inferir el carácter de la generación.

Artículo 8. *Determinación legal de la filiación.*

1. Ni la mujer progenitora ni el marido, cuando hayan prestado su consentimiento formal, previo y expreso a determinada fecundación con contribución de donante o donantes, podrán impugnar la filiación matrimonial del hijo nacido como consecuencia de tal fecundación.

2. Se considera escrito indubitado a los efectos previstos en el artículo 49 de la Ley del Registro Civil el documento extendido ante el centro o servicio autorizado en el que se refleje el consentimiento a la fecundación con contribución de donante prestado por varón no casado con anterioridad a la utilización de las técnicas. Queda a salvo la reclamación judicial de paternidad.

3. La revelación de la identidad del donante en los supuestos en que proceda conforme al artículo 5.5 de esta Ley no implica en ningún caso determinación legal de la filiación.

Artículo 9. *Premoriencia del marido.*

1. No podrá determinarse legalmente la filiación ni reconocerse efecto o relación jurídica alguna entre el hijo nacido por la aplicación de las técnicas reguladas en esta Ley y el marido fallecido cuando el material reproductor de éste no se halle en el útero de la mujer en la fecha de la muerte del varón.

2. No obstante lo dispuesto en el apartado anterior, el marido podrá prestar su consentimiento, en el documento a que se hace referencia en el artículo 6.3, en escritura pública, en testamento o documento de instrucciones previas, para que su material reproductor pueda ser utilizado en los 12 meses siguientes a su fallecimiento para fecundar a su mujer. Tal generación producirá los efectos legales que se derivan de la filiación matrimonial. El consentimiento para la aplicación de las técnicas en dichas circunstancias podrá ser revocado en cualquier momento anterior a la realización de aquéllas.

Se presume otorgado el consentimiento a que se refiere el párrafo anterior cuando el cónyuge superviviente hubiera estado sometido a un proceso de reproducción asistida ya iniciado para la transferencia de preembriones constituidos con anterioridad al fallecimiento del marido.

3. El varón no unido por vínculo matrimonial podrá hacer uso de la posibilidad prevista en el apartado anterior; dicho consentimiento servirá como título para iniciar el expediente del artículo 49 de la Ley del Registro Civil, sin perjuicio de la acción judicial de reclamación de paternidad.

Artículo 10. *Gestación por sustitución.*

1. Será nulo de pleno derecho el contrato por el que se convenga la gestación, con o sin precio, a cargo de una mujer que renuncia a la filiación materna a favor del contratante o de un tercero.

2. La filiación de los hijos nacidos por gestación de sustitución será determinada por el parto.

3. Queda a salvo la posible acción de reclamación de la paternidad respecto del padre biológico, conforme a las reglas generales.

CAPÍTULO III

Crioconservación y otras técnicas coadyuvantes de las de reproducción asistida**Artículo 11. Crioconservación de gametos y preembriones.**

1. El semen podrá crioconservarse en bancos de gametos autorizados durante la vida del varón de quien procede.

2. La utilización de ovocitos y tejido ovárico crioconservados requerirá previa autorización de la autoridad sanitaria correspondiente.

3. Los preembriones sobrantes de la aplicación de las técnicas de fecundación in vitro que no sean transferidos a la mujer en un ciclo reproductivo podrán ser crioconservados en los bancos autorizados para ello. La crioconservación de los ovocitos, del tejido ovárico y de los preembriones sobrantes se podrá prolongar hasta el momento en que se considere por los responsables médicos, con el dictamen favorable de especialistas independientes y ajenos al centro correspondiente, que la receptora no reúne los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica de reproducción asistida.

4. Los diferentes destinos posibles que podrán darse a los preembriones crioconservados, así como, en los casos que proceda, al semen, ovocitos y tejido ovárico crioconservados, son:

- Su utilización por la propia mujer o su cónyuge.
- La donación con fines reproductivos.
- La donación con fines de investigación.
- El cese de su conservación sin otra utilización. En el caso de los preembriones y los ovocitos crioconservados, esta última opción sólo será aplicable una vez finalizado el plazo máximo de conservación establecido en esta Ley sin que se haya optado por alguno de los destinos mencionados en los apartados anteriores.

5. La utilización de los preembriones o, en su caso, del semen, los ovocitos o el tejido ovárico crioconservados, para cualquiera de los fines citados, requerirá del consentimiento informado correspondiente debidamente acreditado. En el caso de los preembriones, el consentimiento deberá haber sido prestado por la mujer o, en el caso de la mujer casada con un hombre, también por el marido, con anterioridad a la generación de los preembriones.

6. El consentimiento para dar a los preembriones o gametos crioconservados cualquiera de los destinos citados podrá ser modificado en cualquier momento anterior a su aplicación.

En el caso de los preembriones, cada dos años, como mínimo, se solicitará de la mujer o de la pareja progenitora la renovación o modificación del consentimiento firmado previamente. Si durante dos renovaciones consecutivas fuera imposible obtener de la mujer o de la pareja progenitora la firma del consentimiento correspondiente, y se pudieran demostrar de manera fehaciente las actuaciones llevadas a cabo con el fin de obtener dicha renovación sin obtener la respuesta requerida, los preembriones quedarán a disposición de los centros en los que se encuentren crioconservados, que podrán destinarlos conforme a su criterio a cualquiera de los fines citados, manteniendo las exigencias de confidencialidad y anonimato establecidas y la gratuidad y ausencia de ánimo de lucro.

Con anterioridad a la prestación del consentimiento, se deberá informar a la pareja progenitora o a la mujer, en su caso, de lo previsto en los párrafos anteriores de este apartado.

7. Los centros de fecundación in vitro que procedan a la crioconservación de gametos o preembriones humanos de acuerdo con lo establecido en este artículo deberán disponer de un seguro o garantía financiera equiva-

lente que asegure su solvencia, en los términos que se fijan reglamentariamente, para compensar económicamente a las parejas en el supuesto de que se produjera un accidente que afecte a su crioconservación, siempre que, en el caso de los preembriones crioconservados, se hayan cumplido los procedimientos y plazos de renovación del consentimiento informado correspondiente.

Artículo 12. Diagnóstico preimplantacional.

1. Los centros debidamente autorizados podrán practicar técnicas de diagnóstico preimplantacional para:

- La detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectados para su transferencia.
- La detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión.

La aplicación de las técnicas de diagnóstico preimplantacional en estos casos deberá comunicarse a la autoridad sanitaria correspondiente, que informará de ella a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.

2. La aplicación de técnicas de diagnóstico preimplantacional para cualquiera otra finalidad no comprendida en el apartado anterior, o cuando se pretendan practicar en combinación con la determinación de los antígenos de histocompatibilidad de los preembriones in vitro con fines terapéuticos para terceros, requerirá de la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso.

Artículo 13. Técnicas terapéuticas en el preembrión.

1. Cualquier intervención con fines terapéuticos sobre el preembrión vivo in vitro sólo podrá tener la finalidad de tratar una enfermedad o impedir su transmisión, con garantías razonables y contrastadas.

2. La terapia que se realice en preembriones in vitro sólo se autorizará si se cumplen los siguientes requisitos:

- Que la pareja o, en su caso, la mujer sola haya sido debidamente informada sobre los procedimientos, pruebas diagnósticas, posibilidades y riesgos de la terapia propuesta y las hayan aceptado previamente.
- Que se trate de patologías con un diagnóstico preciso, de pronóstico grave o muy grave, y que ofrezcan posibilidades razonables de mejoría o curación.
- Que no se modifiquen los caracteres hereditarios no patológicos ni se busque la selección de los individuos o de la raza.
- Que se realice en centros sanitarios autorizados y por equipos cualificados y dotados de los medios necesarios, conforme se determine mediante real decreto.

3. La realización de estas prácticas en cada caso requerirá de la autorización de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.

CAPÍTULO IV

Investigación con gametos y preembriones humanos**Artículo 14. Utilización de gametos con fines de investigación.**

1. Los gametos podrán utilizarse de manera independiente con fines de investigación.

2. Los gametos utilizados en investigación o experimentación no podrán utilizarse para su transferencia a la mujer ni para originar preembriones con fines de procreación.

Artículo 15. Utilización de preembriones con fines de investigación.

1. La investigación o experimentación con preembriones sobrantes procedentes de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida sólo se autorizará si se atiende a los siguientes requisitos:

a) Que se cuente con el consentimiento escrito de la pareja o, en su caso, de la mujer, previa explicación pormenorizada de los fines que se persiguen con la investigación y sus implicaciones. Dichos consentimientos especificarán en todo caso la renuncia de la pareja o de la mujer, en su caso, a cualquier derecho de naturaleza dispositiva, económica o patrimonial sobre los resultados que pudieran derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo.

b) Que el preembrión no se haya desarrollado in vitro más allá de 14 días después de la fecundación del ovocito, descontando el tiempo en el que pueda haber estado crioconservado.

c) En el caso de los proyectos de investigación relacionados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida, que la investigación se realice en centros autorizados. En todo caso, los proyectos se llevarán a cabo por equipos científicos cualificados, bajo control y seguimiento de las autoridades sanitarias competentes.

d) Que se realicen con base en un proyecto debidamente presentado y autorizado por las autoridades sanitarias competentes, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida si se trata de proyectos de investigación relacionados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida, o del órgano competente si se trata de otros proyectos de investigación relacionados con la obtención, desarrollo y utilización de líneas celulares de células troncales embrionarias.

e) En el caso de la cesión de preembriones a otros centros, en el proyecto mencionado en el párrafo anterior deberán especificarse las relaciones e intereses comunes de cualquier naturaleza que pudieran existir entre el equipo y centro entre los que se realiza la cesión de preembriones. En estos casos deberán también mantenerse las condiciones establecidas de confidencialidad de los datos de los progenitores y la gratuidad y ausencia de ánimo de lucro.

2. Una vez terminado el proyecto, la autoridad que concedió la autorización deberá dar traslado del resultado de la experimentación a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida y, en su caso, al órgano competente que lo informó.

Artículo 16. Conservación y utilización de los preembriones para investigación.

1. Los preembriones crioconservados sobrantes respecto de los que exista el consentimiento de la pareja progenitora o, en su caso, la mujer para su utilización con fines de investigación se conservarán, al igual que aquellos otros para los que se haya consentido en otros destinos posibles, en los bancos de preembriones de los centros de reproducción asistida correspondientes.

2. La utilización efectiva del preembrión con fines de investigación en un proyecto concreto en el propio centro de reproducción asistida, o su traslado a otro centro en el que se vaya a utilizar en un proyecto concreto de investigación, requerirá del consentimiento expreso de la pareja

o, en su caso, de la mujer responsable del preembrión para su utilización en ese proyecto, previa información pormenorizada y comprensión por los interesados de los fines de esa investigación, sus fases y plazos, la especificación de su restricción al ámbito básico o su extensión al ámbito clínico de aplicación, así como de sus consecuencias posibles. Si no se contase con el consentimiento expreso para la utilización en un proyecto concreto de investigación, deberá recabarse en todo caso antes de su cesión a ese fin, salvo en el caso de la ausencia de renovación del consentimiento previsto en el artículo 11.6.

CAPÍTULO V

Centros sanitarios y equipos biomédicos

Artículo 17. Calificación y autorización de los centros de reproducción asistida.

Todos los centros o servicios en los que se realicen las técnicas de reproducción asistida, o sus derivaciones, así como los bancos de gametos y preembriones, tendrán la consideración de centros y servicios sanitarios. Se regirán por lo dispuesto en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, en la normativa que la desarrolla o en la de las Administraciones públicas con competencias en materia sanitaria, y precisarán para la práctica de las técnicas de reproducción asistida de la correspondiente autorización específica.

Artículo 18. Condiciones de funcionamiento de los centros y equipos.

1. Los equipos biomédicos que trabajen en estos centros o servicios sanitarios deberán estar especialmente cualificados para realizar las técnicas de reproducción asistida, sus aplicaciones complementarias o sus derivaciones científicas y contarán para ello con el equipamiento y los medios necesarios, que se determinarán mediante real decreto. Actuarán interdisciplinariamente, y el director del centro o servicio del que dependen será el responsable directo de sus actuaciones.

2. Los equipos biomédicos y la dirección de los centros o servicios en que trabajan incurrirán en las responsabilidades que legalmente correspondan si violan el secreto de la identidad de los donantes, si realizan mala práctica con las técnicas de reproducción asistida o los materiales biológicos correspondientes o si, por omitir la información o los estudios establecidos, se lesionan los intereses de donantes o usuarios o se transmiten a los descendientes enfermedades congénitas o hereditarias, evitables con aquella información y estudio previos.

3. Los equipos médicos recogerán en una historia clínica, custodiada con la debida protección y confidencialidad, todas las referencias sobre los donantes y usuarios, así como los consentimientos firmados para la realización de la donación o de las técnicas.

Los datos de las historias clínicas, excepto la identidad de los donantes, deberán ser puestos a disposición de la receptora y de su pareja, o del hijo nacido por estas técnicas o de sus representantes legales cuando llegue a su mayoría de edad, si así lo solicitan.

4. Los equipos biomédicos deberán realizar a los donantes y a las receptoras cuantos estudios estén establecidos reglamentariamente, y deberán cumplimentar igualmente los protocolos de información sobre las condiciones de los donantes o la actividad de los centros de reproducción asistida que se establezcan.

Artículo 19. Auditorías de funcionamiento.

Los centros de reproducción humana asistida se someterán con la periodicidad que establezcan las autoridades sanitarias competentes a auditorías externas que evaluarán tanto los requisitos técnicos y legales como la información transmitida a las Comunidades Autónomas a los efectos registrales correspondientes y los resultados obtenidos en su práctica clínica.

CAPÍTULO VI**Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida****Artículo 20. Objeto, composición y funciones.**

1. La Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida es el órgano colegiado, de carácter permanente y consultivo, dirigido a asesorar y orientar sobre la utilización de las técnicas de reproducción humana asistida, a contribuir a la actualización y difusión de los conocimientos científicos y técnicos en esta materia, así como a la elaboración de criterios funcionales y estructurales de los centros y servicios donde aquéllas se realizan.

2. Formarán parte de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida representantes designados por el Gobierno de la Nación, las comunidades autónomas, las distintas sociedades científicas y por entidades, corporaciones profesionales y asociaciones y grupos de representación de consumidores y usuarios, relacionados con los distintos aspectos científicos, jurídicos y éticos de la aplicación de estas técnicas.

3. Podrán recabar el informe o asesoramiento de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida los órganos de gobierno de la Administración General del Estado y de las comunidades autónomas, así como las comisiones homólogas que se puedan constituir en estas últimas.

Los centros y servicios sanitarios en los que se apliquen las técnicas de reproducción asistida podrán igualmente solicitar el informe de la Comisión Nacional sobre cuestiones relacionadas con dicha aplicación. En este caso, el informe deberá solicitarse a través de la autoridad sanitaria que haya autorizado la aplicación de las técnicas de reproducción asistida por el centro o servicio correspondiente.

4. Será preceptivo el informe de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida en los siguientes supuestos:

- a) Para la autorización de una técnica de reproducción humana asistida con carácter experimental, no recogida en el anexo.
- b) Para la autorización ocasional para casos concretos y no previstos en esta Ley de las técnicas de diagnóstico preimplantacional, así como en los supuestos previstos en el artículo 12.2.
- c) Para la autorización de prácticas terapéuticas previstas en el artículo 13.
- d) Para la autorización de los proyectos de investigación en materia de reproducción asistida.
- e) En el procedimiento de elaboración de disposiciones generales que versen sobre materias previstas en esta Ley o directamente relacionadas con la reproducción asistida.
- f) En cualquier otro supuesto legal o reglamentariamente previsto.

5. La Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida deberá ser informada, con una periodicidad al menos semestral, de las prácticas de diagnóstico preimplantacional que se lleven a cabo conforme a lo dispuesto en el artículo 12.1.

Igualmente, con carácter anual deberá ser informada de los datos recogidos en los Registros nacionales de donantes y de actividad de los centros a los que se refieren los artículos 21 y 22.

6. Las comisiones homólogas que se constituyan en las Comunidades Autónomas tendrán la consideración de comisiones de soporte y referencia de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida y colaborarán con ésta en el ejercicio de sus funciones.

7. Los miembros de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida deberán efectuar una declaración de actividades e intereses y se abstendrán de tomar parte en las deliberaciones y en las votaciones en que tengan un interés directo o indirecto en el asunto examinado.

CAPÍTULO VII**Registros nacionales de reproducción asistida****Artículo 21. Registro nacional de donantes.**

1. El Registro nacional de donantes, adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, es aquel registro administrativo en el que se inscribirán los donantes de gametos y preembriones con fines de reproducción humana, con las garantías precisas de confidencialidad de los datos de aquéllos.

2. Este registro, cuyos datos se basarán en los que sean proporcionados por las comunidades autónomas en lo que se refiere a su ámbito territorial correspondiente, consignará también los hijos nacidos de cada uno de los donantes, la identidad de las parejas o mujeres receptoras y la localización original de unos y otros en el momento de la donación y de su utilización.

3. El Gobierno, previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y mediante real decreto, regulará la organización y funcionamiento del registro nacional.

Artículo 22. Registro nacional de actividad y resultados de los centros y servicios de reproducción asistida.

1. Con carácter asociado o independiente del registro anterior, el Gobierno, mediante real decreto y previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, regulará la constitución, organización y funcionamiento de un Registro de actividad de los centros y servicios de reproducción asistida.

2. El Registro de actividad de los centros y servicios de reproducción asistida deberá hacer públicos con periodicidad, al menos, anual los datos de actividad de los centros relativos al número de técnicas y procedimientos de diferente tipo para los que se encuentren autorizados, así como las tasas de éxito en términos reproductivos obtenidas por cada centro con cada técnica, y cualquier otro dato que se considere necesario para que por los usuarios de las técnicas de reproducción asistida se pueda valorar la calidad de la atención proporcionada por cada centro.

El Registro de actividad de los centros y servicios de reproducción asistida recogerá también el número de preembriones crioconservados que se conserven, en su caso, en cada centro.

Artículo 23. Suministro de información.

Los centros en los que se practiquen técnicas de reproducción asistida están obligados a suministrar la información precisa, para su adecuado funcionamiento, a las autoridades encargadas de los registros regulados en los dos artículos anteriores.

CAPÍTULO VIII

Infracciones y sanciones

Artículo 24. *Normas generales.*

1. La potestad sancionadora regulada en esta Ley se ejercerá, en lo no previsto en ella, de conformidad con lo dispuesto en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, y en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.

2. Las infracciones en materia de reproducción humana asistida serán objeto de las sanciones administrativas correspondientes, previa instrucción del oportuno expediente, sin perjuicio de las responsabilidades civiles, penales o de otro orden que puedan concurrir.

3. Cuando, a juicio de la Administración, la infracción pudiera ser constitutiva de delito o falta, el órgano administrativo dará traslado al Ministerio Fiscal y se abstendrá de proseguir el procedimiento sancionador mientras la autoridad judicial no se haya pronunciado. La sanción penal excluirá la imposición de sanción administrativa.

De no haberse estimado la existencia de delito, la Administración continuará el expediente sancionador tomando como base los hechos que los tribunales hayan considerado probados.

Las medidas administrativas que hubieran sido adoptadas para salvaguardar el derecho a la protección de la salud y la seguridad de las personas se mantendrán en tanto la autoridad judicial se pronuncia sobre ellas.

En ningún caso se impondrá una doble sanción por los mismos hechos y en función de los mismos intereses protegidos, si bien deberán exigirse las demás responsabilidades que se deduzcan de otros hechos o infracciones concurrentes.

4. En los procedimientos sancionadores por infracciones graves o muy graves se podrán adoptar, con arreglo a la de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, y sus normas de desarrollo, las medidas de carácter provisional previstas en dichas normas que se estimen necesarias para asegurar la eficacia de la resolución que definitivamente se dicte, el buen fin del procedimiento, evitar el mantenimiento de los efectos de la infracción y las exigencias de los intereses generales.

En la adopción y cumplimiento de tales medidas se respetarán, en todo caso, las garantías, normas y procedimientos previstos en el ordenamiento jurídico para proteger los derechos a la intimidad personal y familiar y a la protección de los datos personales, cuando éstos pudieran resultar afectados.

En los casos de urgencia y para la inmediata protección de los intereses implicados, las medidas provisionales previstas en este apartado podrán ser acordadas antes de la iniciación del expediente sancionador. Las medidas deberán ser confirmadas, modificadas o levantadas en el acuerdo de iniciación del procedimiento, que deberá efectuarse dentro de los 15 días siguientes a su adopción, el cual podrá ser objeto del recurso que proceda. En todo caso, dichas medidas quedarán sin efecto si no se inicia el procedimiento sancionador en dicho plazo o cuando el acuerdo de iniciación no contenga un pronunciamiento expreso acerca de aquéllas. El órgano administrativo competente para resolver el procedimiento sancionador podrá imponer multas coercitivas por importe que no exceda de 1.000 euros por cada día que transcurra sin cumplir las medidas provisionales que hubieran sido acordadas.

5. Las infracciones muy graves prescribirán a los tres años; las graves, a los dos años, y las leves, a los seis meses. Las sanciones impuestas por faltas muy graves

prescribirán a los tres años; las impuestas por faltas graves, a los dos años, y las impuestas por faltas leves, al año.

Artículo 25. *Responsables.*

De las diferentes infracciones será responsable su autor.

Cuando el cumplimiento de las obligaciones previstas en esta Ley corresponda a varias personas conjuntamente, responderán de forma solidaria de las infracciones que se comentan y de las sanciones que se impongan.

De conformidad con lo previsto en el artículo 130.3 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, los directores de los centros o servicios responderán solidariamente de las infracciones cometidas por los equipos biomédicos dependientes de aquéllos.

Artículo 26. *Infracciones.*

1. Las infracciones en materia de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida se califican como leves, graves o muy graves.

2. Además de las previstas en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, y de las tipificadas en la legislación de las comunidades autónomas, se consideran como infracciones leves, graves y muy graves las siguientes:

a) Es infracción leve el incumplimiento de cualquier obligación o la transgresión de cualquier prohibición establecida en esta Ley, siempre que no se encuentre expresamente tipificada como infracción grave o muy grave.

b) Son infracciones graves:

1.^a La vulneración por los equipos de trabajo de sus obligaciones legales en el tratamiento a los usuarios de estas técnicas.

2.^a La omisión de la información o los estudios previos necesarios para evitar lesionar los intereses de donantes o usuarios o la transmisión de enfermedades congénitas o hereditarias.

3.^a La omisión de datos, consentimientos y referencias exigidas por esta Ley, así como la falta de realización de la historia clínica en cada caso.

4.^a La ausencia de suministro a la autoridad sanitaria correspondiente para el funcionamiento de los registros previstos en esta Ley de los datos pertenecientes a un centro determinado durante un período anual.

5.^a La ruptura de las condiciones de confidencialidad de los datos de los donantes establecidas en esta Ley.

6.^a La retribución económica de la donación de gametos y preembriones o su compensación económica en contra de lo previsto en los artículos 5.3 y 11.6.

7.^a La publicidad o promoción que incentive la donación de células y tejidos humanos por parte de centros autorizados mediante la oferta de compensaciones o beneficios económicos en contra de lo previsto en el artículo 5.3.

8.^a La generación de un número de hijos por donante superior al legalmente establecido que resulte de la falta de diligencia del centro o servicio correspondiente en la comprobación de los datos facilitados por los donantes y, en el caso de éstos, el suministro de datos falsos en la identidad o la referencia a otras donaciones previas.

9.^a La generación de un número de preembriones en cada ciclo reproductivo que supere el necesario, conforme a los criterios clínicos para garantizar en límites razonables el éxito reproductivo en cada caso.

10.^a En el caso de la fecundación in vitro y técnicas afines, la transferencia de más de tres preembriones a cada mujer en cada ciclo reproductivo.

11.^a La realización continuada de prácticas de estimulación ovárica que puedan resultar lesivas para la salud de las mujeres donantes sanas.

12.^a El incumplimiento de las normas y garantías establecidas para el traslado, importación o exportación de preembriones y gametos entre países.

c) Son infracciones muy graves:

1.^a Permitir el desarrollo in vitro de los preembriones más allá del límite de 14 días siguientes a la fecundación del ovocito, descontando de ese tiempo el que pudieran haber estado crioconservados.

2.^a La práctica de cualquier técnica no incluida en el anexo ni autorizada como técnica experimental en los términos previstos en el artículo 2.

3.^a La realización o práctica de técnicas de reproducción asistida en centros que no cuenten con la debida autorización.

4.^a La investigación con preembriones humanos con incumplimiento de los límites, condiciones y procedimientos de autorización establecidos en esta Ley.

5.^a La creación de preembriones con material biológico masculino de individuos diferentes para su transferencia a la mujer receptora.

6.^a La transferencia a la mujer receptora en un mismo acto de preembriones originados con ovocitos de distintas mujeres.

7.^a La producción de híbridos interespecíficos que utilicen material genético humano, salvo en los casos de los ensayos actualmente permitidos.

8.^a La transferencia a la mujer receptora de gametos o preembriones sin las garantías biológicas de viabilidad exigibles.

9.^a La práctica de técnicas de transferencia nuclear con fines reproductivos.

10.^a La selección del sexo o la manipulación genética con fines no terapéuticos o terapéuticos no autorizados.

Artículo 27. Sanciones.

1. Las infracciones leves serán sancionadas con multa de hasta 1.000 euros; las graves, con multa desde 1.001 euros hasta 10.000 euros, y las muy graves, desde 10.001 euros hasta un millón de euros.

En el caso de las infracciones muy graves tipificadas en el artículo 26.c) 2.^a y 3.^a, además de la multa pecuniaria, se podrá acordar la clausura o cierre de los centros o servicios en los que se practiquen las técnicas de reproducción humana asistida.

En el caso de la infracción grave tipificada en el artículo 26.b) 5.^a, además de la multa pecuniaria, se podrá acordar en la resolución que imponga la sanción la revocación de la autorización concedida al centro o servicio de reproducción asistida.

2. La cuantía de la sanción que se imponga, dentro de los límites indicados, se graduará teniendo en cuenta los riesgos para la salud de la madre o de los preembriones generados, la cuantía del eventual beneficio obtenido, el grado de intencionalidad, la gravedad de la alteración sanitaria o social producida, la generalización de la infracción y la reincidencia.

3. En todo caso, cuando la cuantía de la multa resulte inferior al beneficio obtenido por la comisión de la infracción, la sanción será aumentada hasta el doble del importe en que se haya beneficiado el infractor.

4. Si un mismo hecho u omisión fuera constitutivo de dos o más infracciones, tipificadas en esta u otras Leyes, se tomará en consideración únicamente aquella que comporte la mayor sanción.

5. Las cuantías de las multas serán revisadas y actualizadas periódicamente por el Gobierno mediante real decreto.

Artículo 28. Competencia sancionadora.

Los órganos competentes de las comunidades autónomas y ciudades con Estatuto de Autonomía, en su caso, ejercerán las funciones de control e inspección, de oficio o a instancia de parte, así como la instrucción y resolución de expedientes sancionadores.

Disposición adicional primera. *Preembriones crioconservados con anterioridad a la entrada en vigor de la Ley.*

A partir de la entrada en vigor de esta Ley, las parejas o, en su caso, las mujeres que dispongan de preembriones crioconservados en los bancos correspondientes y que hubieran ejercido su derecho a decidir el destino de dichos preembriones mediante la firma del consentimiento informado correspondiente en los términos permitidos por la legislación anterior, podrán ampliar o modificar los términos de su opción con cualquiera de las previstas en esta Ley.

Disposición adicional segunda. *Comisión de seguimiento y control de donación y utilización de células y tejidos humanos.*

La Comisión de seguimiento y control de donación y utilización de células y tejidos humanos mantendrá su composición, competencias y reglas de funcionamiento actuales, dependiente del Instituto de Salud «Carlos III». En particular, le corresponderá la emisión del informe previsto en el segundo inciso del artículo 15.1.d), relativo a los proyectos de investigación relacionados con la obtención, desarrollo y utilización de líneas celulares troncales embrionarias.

Disposición adicional tercera. *Organización Nacional de Trasplantes.*

1. Se modifica el organismo autónomo Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa, creado por la disposición adicional única de la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, por la que se modifica la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida, que pasa a denominarse Organización Nacional de Trasplantes.

2. La Organización Nacional de Trasplantes conserva la naturaleza de organismo autónomo, de acuerdo con lo previsto en los artículos 41 y siguientes de la Ley 6/1997, de 14 de abril, de Organización y Funcionamiento de la Administración General del Estado, con personalidad jurídico-pública diferenciada y plena capacidad de obrar, adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, al que corresponde su dirección estratégica y la evaluación y control de los resultados de su actividad. En dicho organismo estarán representadas las comunidades autónomas en la forma que reglamentariamente se establezca.

3. Son fines generales de la Organización Nacional de Trasplantes, sin perjuicio de las competencias del Instituto de Salud «Carlos III» y de las atribuciones de otros órganos del Ministerio de Sanidad y Consumo y de las Comunidades Autónomas:

a) Coordinar la política general de donación y trasplantes de órganos y tejidos de aplicación en humanos en España.

b) Promover e impulsar la donación de órganos y tejidos.

c) Promover e impulsar los trasplantes de órganos, tejidos y células en España.

d) Promover la formación continuada en materia de donación y trasplantes de órganos y tejidos.

e) Desarrollar, mantener, custodiar y analizar los datos de los registros de origen, destino y seguimiento de

los órganos y tejidos obtenidos con la finalidad de trasplante.

f) Asesorar al Ministerio de Sanidad y Consumo y a los departamentos de sanidad de las comunidades autónomas en materia de trasplantes de aplicación en humanos.

g) Representar al Ministerio de Sanidad y Consumo en los organismos nacionales e internacionales en materias relacionadas con los trasplantes.

h) Aquellas otras funciones que pueda asignarle el Ministerio de Sanidad y Consumo en la coordinación y gestión de los ensayos clínicos y la aplicación terapéutica de la medicina regenerativa.

4. Para la consecución de sus fines, se atribuyen a la Organización Nacional de Trasplantes las funciones que en materia de trasplantes se reconocen al Ministerio de Sanidad y Consumo por la Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, y atribuidas a la Organización Nacional de Trasplantes por el Real Decreto 2070/1999, de 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos.

5. Las funciones y competencias en materia de investigación en terapia celular y de medicina regenerativa del organismo modificado se atribuyen al organismo autónomo Instituto de Salud «Carlos III».

6. El personal que a la entrada en vigor de esta Ley preste servicios en el Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa, en el ámbito de las funciones y competencias que se atribuyen a la Organización Nacional de Trasplantes, y aquel del Instituto Nacional de Gestión Sanitaria que realice funciones de soporte y coordinación de trasplantes, quedará integrado en el organismo autónomo que se modifica con la misma naturaleza, régimen jurídico, situación, antigüedad, régimen retributivo y de organización que tuviera. Queda exceptuado de esta disposición el personal perteneciente a la Subdirección General de Terapia Celular y Medicina Regenerativa, que se adscribe al Instituto de Salud «Carlos III».

7. El personal al servicio de la Organización Nacional de Trasplantes podrá ser funcionario, estatutario o laboral en los mismos términos que los establecidos para la Administración General del Estado. El personal estatutario estará sujeto a la relación funcional especial prevista en el artículo 1 del Estatuto Marco del personal estatutario de los servicios de salud, aprobado por la Ley 55/2003, de 16 de diciembre, y le será de aplicación la citada Ley.

8. La Organización Nacional de Trasplantes asumirá la titularidad de los recursos, derechos, deberes y obligaciones que, en el ámbito de sus fines y competencias, fueran de la titularidad del Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa.

9. El Gobierno, en el plazo de seis meses, aprobará un nuevo estatuto de la Organización Nacional de Trasplantes, adaptado a esta Ley, mediante real decreto, a iniciativa del Ministro de Sanidad y Consumo y a propuesta conjunta de los Ministros de Administraciones Públicas y de Economía y Hacienda. Hasta entonces permanecerá vigente el aprobado por el Real Decreto 176/2004, de 30 de enero, en cuanto se ajuste a los fines enumerados en el apartado 3 de esta disposición y no se oponga a lo previsto en esta Ley.

Disposición adicional cuarta. *Banco Nacional de Líneas Celulares.*

El Banco Nacional de Líneas Celulares se adscribe al Ministerio de Sanidad y Consumo, a través del Instituto de Salud «Carlos III».

Disposición adicional quinta. *Garantía de no discriminación de las personas con discapacidad.*

Con arreglo a lo dispuesto en la Ley 51/2003, de 2 de diciembre, de igualdad de oportunidades, no discriminación y accesibilidad universal de las personas con discapacidad, las personas con discapacidad gozarán de los derechos y facultades reconocidos en esta Ley, no pudiendo ser discriminadas por razón de discapacidad en el acceso y utilización de las técnicas de reproducción humana asistida.

Asimismo, la información y el asesoramiento a que se refiere esta ley se prestarán a las personas con discapacidad en condiciones y formatos accesibles apropiados a sus necesidades.

Disposición derogatoria única. *Derogación normativa.*

A la entrada en vigor de esta Ley quedan derogadas todas las disposiciones normativas que se le opongan y, en particular, la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida, y la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, por la que se modifica la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida.

Disposición final primera. *Título competencial.*

Esta Ley, que tiene carácter básico, se dicta al amparo del artículo 149.1.16.^a de la Constitución. Se exceptúa de lo anterior su capítulo IV, que se dicta al amparo del artículo 149.1.15.^a de la Constitución, y los artículos 7 a 10, que se dictan al amparo de su artículo 149.1.8.^a

Disposición final segunda. *Desarrollo normativo.*

Se faculta al Gobierno para dictar cuantas disposiciones resulten necesarias para el desarrollo y ejecución de esta Ley.

Disposición final tercera. *Entrada en vigor.*

La presente Ley entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Por tanto.

Mando a todos los españoles, particulares y autoridades, que guarden y hagan guardar esta ley.

Madrid, 26 de mayo de 2006.

JUAN CARLOS R.

El Presidente del Gobierno,

JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ ZAPATERO

ANEXO

A) *Técnicas de reproducción asistida*

1. Inseminación artificial.
2. Fecundación in vitro e inyección intracitoplásmica de espermatozoides procedentes de eyaculado, con gametos propios o de donante y con transferencia de pre-embiones.
3. Transferencia intratubárica de gametos.

B) *Procedimientos diagnósticos*

Procedimientos dirigidos a evaluar la capacidad de fecundación de los espermatozoides humanos consistentes en la fecundación de ovocitos animales hasta la fase de división del óvulo animal fecundado en dos células, momento a partir del cual se deberá interrumpir la prueba.

Real Decreto 412/1996 por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio
de los donantes y usuarios relacionados con las TRA



fesional con experiencia demostrada en la implantación de este tipo de válvulas.

5. Actividades de implantes vasculares.

Disponer de una Unidad de Cirugía con al menos un especialista con experiencia en dichos trasplantes.

6. Actividades de implante de tejido corneal.

Disponer de una Unidad de Cirugía especializada con al menos un especialista con experiencia en dichos trasplantes.

6644 *REAL DECRETO 412/1996, de 1 de marzo, por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida y se regula la creación y organización del Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones con fines de reproducción humana.*

La disposición final primera de la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre técnicas de reproducción asistida, establece que el gobierno regulará mediante Real Decreto los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con estas técnicas a cumplimentar por los equipos biomédicos.

Esta regulación parece necesaria al objeto de lograr una uniformidad en criterios básicos y mínimos a los que habrá de someterse a los donantes de productos utilizables en reproducción asistida, que permita tanto el control sanitario de los mismos como el nivel de calidad exigible, descartando en la medida de lo posible la aparición de malformaciones y enfermedades congénitas de carácter hereditario de la descendencia. Por otro lado, se pretende garantizar la confidencialidad de la información obtenida de acuerdo con lo establecido en el artículo 5.5. de la Ley 35/1988.

Igualmente se pretende facilitar la labor de los equipos biomédicos relacionados con las técnicas en el sentido de que la elección de los donantes guarde la máxima similitud fenotípica con los usuarios.

De otro lado, debe garantizarse que el tratamiento médico que se aplica es el más idóneo de acuerdo con las condiciones clínicas y fisiológicas que provocan la esterilidad, por lo que los centros y servicios autorizados para aplicar las técnicas de reproducción asistida vendrán obligados a realizar los análisis y estudios oportunos que permitan identificar las causas de la misma y recomendar el tratamiento más eficiente en cada caso, de entre los regulados en nuestra legislación.

Por otra parte, la disposición final tercera de la Ley 35/1988, establece que se regulará la creación y organización de un Registro Nacional informatizado de donantes de gametos y preembriones, especificando las características de la información que debe resultar registrada.

Los protocolos y normas que se establecen en el presente Real Decreto, en cuya tramitación ha informado el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud, tienen el carácter de normas básicas a tenor de lo dispuesto en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución, tal y como se indica en la disposición final primera del propio Real Decreto.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Sanidad y Consumo, con la aprobación del Ministro para las Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 1 de marzo de 1996,

DISPONGO:

Artículo 1.

Los centros y servicios autorizados para la aplicación de las técnicas de reproducción asistida deberán realizar como mínimo los estudios y controles sanitarios en los donantes y usuarios que en el presente Real Decreto se detallan.

CAPITULO I

Información a donantes y estudio de donantes de gametos y preembriones

Artículo 2.

Podrán ser donantes de gametos y preembriones las personas que reúnan los requisitos siguientes:

1. Ser mayores de 18 años y con plena capacidad de obrar. Al objeto de evitar, en la medida de lo posible, la aparición de malformaciones cromosómicas, los donantes de gametos femeninos no deberán tener más de treinta y cinco años de edad ni más de 50 años los donantes de gametos masculinos.

2. Estar en buen estado de salud psicofísica.

3. La donación se formalizará mediante contrato escrito, previa información por protocolo de consentimiento informado de los fines y consecuencias del acto, así como de los procedimientos y estudios a los que será sometido el donante.

Artículo 3.

Los donantes serán sometidos a un reconocimiento médico, que se reflejará en una historia clínica, con inclusión de antecedentes personales y familiares así como un examen físico, que como mínimo deberá contener los datos que en el anexo del presente Real Decreto se relacionan, bajo la responsabilidad directa del Director del centro.

La aceptación de las donaciones de preembriones sobrantes tras la aplicación de técnicas de fertilización «in vitro» entre miembros de una pareja se regirán por lo dispuesto en los artículos 5 y 11 de la Ley de Reproducción Asistida. En estos casos se recogerá para cada miembro de la pareja donante el protocolo básico de selección de donantes recogido en los apartados I, II, III y IV del anexo.

Los controles sanitarios a que se hace referencia en este artículo y en concreto los recogidos en los apartados V y VI del anexo, deberán realizarse en cada donación.

Artículo 4.

Los centros realizarán en todos los donantes los estudios que se determinen por la Comunidad Autónoma respectiva y que en todo caso y como mínimo serán los siguientes:

- a) Grupo sanguíneo.
- b) Factor Rh.
- c) VDRL o prueba similar para detectar sífilis.
- d) Screening de hepatitis.
- e) Test de detección de marcadores de VIH.
- f) Estudio clínico para la detección de fases clínicas infectivas de toxoplasmosis, rubeola, herpes virus y citomegalovirus.

g) Estudio clínico para la detección de neisseria gonorrhoeae y chlamydia trachomatis.

1. La seronegatividad en las pruebas de marcadores VIH, deberá estar garantizada mediante la realización de dos test con un intervalo de seis meses, siendo imprescindible comprobar la seronegatividad de ambas pruebas para la utilización de los gametos masculinos y preembriones. En las donantes de gametos femeninos, y en base a la actual imposibilidad de criopreservación de los oocitos donados, se considerará suficiente la negatividad de la donante en una única prueba de marcadores VIH.

2. En caso de que alguna de las pruebas resulten ser positivas, a efectos de exclusión, se informará de esta circunstancia al Registro Nacional, al objeto de velar por la correcta información y garantías sanitarias.

3. Los estudios mencionados en los apartados 4.c), d), e), f) y g) deberán realizarse en cada donación. En el caso de donantes de gametos masculinos dichas pruebas se realizarán cada 6 meses cuando el intervalo entre donaciones sea inferior.

Artículo 5.

Establecido el carácter de la donación de gametos y preembriones como actos voluntarios, altruistas, gratuitos y desinteresados, en ningún caso existirá retribución económica para el donante, ni se exigirá al receptor precio alguno por los gametos o preembriones donados.

Artículo 6.

No podrán ser admitidos como donantes de gametos las personas que tengan antecedentes familiares de malformaciones ligadas a cromosopatías, genopatías o metabopatías:

1. Serán excluidos como donantes los que presenten enfermedades genéticas, hereditarias o congénitas transmisibles.

2. Serán, asimismo, excluidos como donantes aquellas personas que hubieran generado seis descendientes o más por reproducción asistida o no asistida. En el caso de donación de preembriones, no se aceptarán para su empleo en reproducción humana aquellas donaciones en que uno o ambos miembros de la pareja donante tuvieran seis o más hijos.

3. En el supuesto de que un donante no fuera aceptado como tal, deberá conocer las razones que motivan su exclusión, garantizándose la confidencialidad y privacidad de la información.

CAPITULO II

Información y estudio de usuarias y usuarios

Artículo 7.

Los centros y servicios deberán realizar, a los usuarios y usuarias de las técnicas de reproducción asistida, los estudios clínicos y anatomofisiológicos precisos que permitan identificar las causas de la esterilidad, indicando, en cada caso, el tratamiento más eficiente de entre los regulados en la Ley 35/1988, si éstos están clínicamente indicados:

1. En todo caso, deberán valorarse, con carácter previo a la aplicación de las técnicas, aquella o aquellas que por las condiciones del usuario resulten eficaces.

2. El centro vendrá obligado a informar suficientemente a las usuarias y usuarios por personal debidamente capacitado sobre estos aspectos, y, en concreto, deberá proporcionar información completa sobre las diversas opciones técnicas de reproducción asistida, posibilidades y servicios a su alcance, beneficios y efectos secundarios, posibles estadísticas disponibles y resultados de investigaciones, así como cualquier otro dato que pueda existir al objeto de tomar una decisión adecuadamente informada y responsable.

3. Las mujeres receptoras de una donación de oocitos deberán ser específicamente informadas acerca de la limitación del estudio de la donante que la imposibilidad de conservación del gameto femenino comporta.

CAPITULO III

De la creación y organización del Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones

Artículo 8.

El Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones con fines de reproducción humana, se constituye como un Registro Único formado por las bases de datos de cada centro o servicio autorizado por la Comunidad Autónoma respectiva, mediante su agregación en una Base Central administrada por el Ministerio de Sanidad y Consumo:

1. Cada centro o servicio se conectará a la Base Central del Registro tras comunicación de la Administración sanitaria de la Comunidad Autónoma correspondiente a la Base Central.

2. El registro individual de cada donante aceptado contendrá sus datos de identificación conforme al apartado I del anexo. Relacionados con el registro individual de cada donante, identificado a través de número de clave interno, constarán los siguientes datos:

a) Número de preembriones obtenidos con sus gametos e identificación de las personas de las que procedan cada uno de los gametos del otro sexo.

b) Identificación de receptores de la donación de gametos, sean por técnica de inseminación artificial o mediante FIV con gameto de receptor.

c) Identificación de la mujer/es receptora/s de los preembriones obtenidos

d) Datos de identificación de los recién nacidos vivos, incluidas incidencias detectadas tras el nacimiento.

e) Partos de recién nacidos muertos

f) Interrupción de embarazo por malformación o enfermedad fetal de origen genético o por otras causas.

CAPITULO IV

Garantía de secreto

Artículo 9.

La información recogida en la historia clínica de usuarios de las técnicas de reproducción asistida, la correspondiente al proceso de selección de donantes, así como toda aquella información individualizada contenida en el Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones tanto en la Base Central como en los centros y servicios autorizados, serán recogidos, tratados y custodiados en la más estricta confidencialidad, debiendo producirse esta custodia conforme a lo dispuesto por la Ley General de Sanidad, en los artículos 2,5,7,19,20 y disposición final tercera de la Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida, y artículos 7 y 8 de la Ley Orgánica

nica de Regulación del Tratamiento Automatizado de Datos Personales. Ello sin menoscabo de las condiciones de información establecidas por la Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida para los nacidos por la aplicación de estas técnicas y de las circunstancias extraordinarias de ruptura del deber de secreto expresamente establecidas por la Ley de Medidas Urgentes para la Salud Pública y por la propia Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida, en aquellos casos en que fueran de aplicación.

Disposición adicional única. *Ámbito de aplicación.*

Lo dispuesto en el presente Real Decreto es de aplicación a todos los centros y servicios autorizados en España, incluso aquellos que utilicen o puedan utilizar donaciones procedentes de bancos extranjeros de gametos y preembriones.

Disposición final primera. *Norma básica.*

A los efectos de lo dispuesto en el artículo 149.1.16.^a de la Constitución, las disposiciones contenidas en el presente Real Decreto, tienen la consideración de normas básicas para el establecimiento de protocolos obligatorios de estudio de los donantes y los usuarios relacionados con las técnicas de reproducción asistida, a cumplimentar por los equipos biomédicos que las desarrollan.

Disposición final segunda. *Facultades de aplicación y desarrollo:*

a) Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para actualizar el anexo de este Real Decreto para adecuarlo a los avances técnicos o científicos u otra circunstancia objetiva que así lo requiera.

b) Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para establecer las normas de funcionamiento del Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones, mediante desarrollo del artículo 8 del presente Real Decreto.

Dado en Madrid a 1 de marzo de 1996.

JUAN CARLOS R.

La Ministra de Sanidad y Consumo,
MARIA ANGELES AMADOR MILLAN

ANEXO

Protocolo básico para el estudio de donantes

I. Datos personales

1. Nombre y apellidos.
2. Dirección.
3. Fecha de nacimiento.
4. Documento nacional de identidad.
5. Número de registro o código de identificación personal.
6. Lugar de nacimiento.
7. Nacionalidad.

II. Datos físicos

1. Talla.
2. Peso.
3. Color de piel:
 - a) Pálido.
 - b) Moreno.

4. Color de los ojos:

- a) Marrón.
- b) Azul.
- c) Verde.
- d) Ambar.
- e) Negro.
- f) Otros.

5. Color de pelo:

- a) Rubio.
- b) Castaño claro.
- c) Castaño oscuro.
- d) Negro.
- e) Pelirrojo.
- f) Otro.

6. Textura de pelo:

- a) Liso.
- b) Ondulado.
- c) Rizado.
- d) Otros.

7. Grupo sanguíneo. Factor Rh:

- a) A.
- b) B.
- c) AB.
- d) O.
- e) Positivo (+).
- f) Negativo (-).

8. Otros tipajes.

9. Raza.

III. Historia médica personal

1. Enfermedades:

- a) Actuales.
- b) Propias de la infancia.
- c) Otras.

2. Exposición a sustancias químicas, especialmente mutágenas o teratógenas.

3. Exposición a radiaciones.

4. Historia psiquiátrica.

5. Prescripción/consumo de drogas, alcohol.

6. Historia reproductiva:

- a) Número de hijos vivos.
- b) Abortos espontáneos de repetición.
- c) Hijos malformados.
- d) Mortinatos.

7. Número de donaciones anteriores; fecha y lugar de la última donación.

8. Historia ocupacional.

IV. Historia familiar

1. Síndrome de Down.

2. Otras cromosomopatías.

3. Espina bífida, anencefalia, hidrocefalia

4. Mucoviscidosis.

5. Hemofilia.

6. Hemoglobinopatías:

- a) Drepanocitosis.
- b) Talasemias.

7. Metabolopatías congénitas: del metabolismo lipídico, del metabolismo de hidratos de carbono, del meta-

bolismo de aminoácidos, del metabolismo de las purinas, anomalías de ácidos grasos, otras.

8. Mucopolisacaridosis.
9. Osteogénesis imperfecta y otras osteocondrodisplasias.
10. Neurofibromatosis.
11. Riñón poliquistico.
12. Ceguera congénita o progresiva desde el nacimiento.
13. Labio leporino.
14. Focomielias.
15. Distrofia muscular.
16. Estenosis pilórica congénita, atresia esofágica, atresia de ano.
17. Enfermedad cardíaca congénita.
18. Depresión maníaca, esquizofrenia, enfermedad mental familiar. Suicidios.
19. Retraso mental o incapacidad severa de aprendizaje.
20. Desórdenes neurológicos.
21. Desórdenes convulsivos.
22. Diabetes.
23. Neoplasias.
24. Senilidad precoz.
25. Alteraciones de glándulas suprarrenales.
26. Infertilidad.
27. Déficit inmunitario.
28. Otras.

V. Protocolo de seminograma

1. Condiciones del examen:
 - a) Hora de eyaculación.
 - b) Hora de examen.
 - c) Constancia de muestra completa.
 - d) Fecha de última eyaculación.
 - e) Frecuencia coito.
2. Examen macroscópico:
 - a) Volumen.
 - b) Color.
 - c) Viscosidad.
 - d) Aspecto.
 - e) Licuación.
 - f) pH.
3. Examen microscópico:
 - a) Espermatozoos.
 - b) Células.
 - c) Aglutinación.
 - d) Leucocitos por campo.
 - e) Número de espermatozoos por cc.
 - f) Grado de movilidad.
 - g) Índice de vitalidad.
4. Espermiocritograma:
 - a) Espermatozoos normales.
 - b) Espermatozoos anormales.
 - c) Alteraciones de cabeza.
 - d) Alteraciones de cola.
 - e) Alteraciones mixtas.
 - f) Células de espermiogénesis.
 - g) Leucocitos.
 - h) Células epiteliales.
5. Bacteriología:
 - a) Tinción GRAM.
 - b) Cultivo si estuviese indicado.

VI. Protocolo de estudio de oocitos

1. Cronología.
2. Inducción a la ovulación:
 - a) Con estimulación.
 - b) Sin estimulación.
3. Extracción:
 - a) Abdominal.
 - b) Vaginal.
 - c) Con anestesia.
 - d) Sin anestesia.
4. Número de oocitos:
 - a) Ovario derecho.
 - b) Ovario izquierdo.
5. Examen madurativo:
 - a) Metafase II.
 - b) Metafase I.
 - c) Vesícula germinal.
 - d) Degenerado.
 - e) Partogenético.

6645 *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.*

Las técnicas de reproducción asistida quedaron reguladas mediante la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, estableciendo la mencionada Ley, en su disposición final primera a), que el Gobierno regulará mediante Real Decreto los requisitos técnicos y funcionales precisos para la autorización y homologación de los centros y servicios sanitarios, así como de los equipos biomédicos relacionados con las técnicas de reproducción asistida, de los bancos de gametos y preembriones o de las células, tejidos y órganos de embriones y fetos.

Las técnicas de reproducción asistida contempladas en la legislación son: la inseminación artificial, la fecundación «in vitro» con transferencia de preembriones y la transferencia intratubárica de gametos. Estas técnicas comportan la realización de una serie de actividades de tipo biológico así como otras de características eminentemente clínicas para las cuales es oportuno establecer requerimientos de equipamiento técnico, de carácter básico, al tiempo que definir el perfil de conocimientos y experiencia de los profesionales que asuman la responsabilidad de su aplicación.

El establecimiento de los requisitos referidos viene inspirado tanto en la consecución de un nivel óptimo de calidad en las prestaciones que oferten los centros relacionados con la reproducción asistida, como en el abordaje del problema de la esterilidad de un modo integral que satisfaga las aspiraciones de reproducción humana de los usuarios de estas técnicas.

Los requisitos técnicos y funcionales que se establecen en el presente Real Decreto, en cuya tramitación ha recaído informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, tienen el carácter de normas básicas a tenor de lo dispuesto en los artículos 149.1.16.ª de la Constitución, así como en el artículo 40.7 y disposición final cuarta de la Ley General de Sanidad, tal y como se indica en la disposición final primera de este Real Decreto.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Sanidad y Consumo, con la aprobación del Ministro para las Admi-

LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.



I. Disposiciones generales

JEFATURA DEL ESTADO

12945 LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

JUAN CARLOS I

REY DE ESPAÑA

A todos los que la presente vieren y entendieren.

Sabed: Que las Cortes Generales han aprobado y Yo vengo en sancionar la siguiente ley.

PREÁMBULO

I

La investigación biomédica y en ciencias de la salud es un instrumento clave para mejorar la calidad y la expectativa de vida de los ciudadanos y para aumentar su bienestar, que ha cambiado de manera sustancial, tanto metodológica como conceptualmente, en los últimos años. La aparición de nuevas herramientas analíticas ha llevado a grandes descubrimientos que permiten albergar fundadas esperanzas sobre el tratamiento e incluso la curación en un futuro no muy lejano de patologías hasta ahora inabordables.

En pocos años ha cobrado enorme relevancia la obtención, utilización, almacenaje y cesión de las muestras biológicas con fines de diagnóstico y de investigación, son cada vez más frecuentes las investigaciones que implican procedimientos invasivos en seres humanos, y la investigación con gametos, embriones o células embrionarias se ha hecho imprescindible en el ámbito de la terapia celular y la medicina regenerativa. Sin embargo, estos avances científicos y los procedimientos y herramientas utilizados para alcanzarlos, generan importantes incertidumbres éticas y jurídicas que deben ser convenientemente reguladas, con el equilibrio y la prudencia que exige un tema tan complejo que afecta de manera tan directa a la identidad del ser humano.

Además, estos nuevos avances científicos cuestionan la organización en la que hasta ahora se ha basado la investigación biomédica, que en este nuevo contexto exige enfoque multidisciplinar, aproximación del investigador básico al clínico y coordinación y trabajo en red, como garantías necesarias para la obtención de una investigación de calidad.

España, que ya participa de manera decidida en la generación del conocimiento biomédico, no es ajena al interés por estas investigaciones y al debate que suscitan. En este sentido, las Administraciones públicas están apoyando decisivamente la investigación biomédica y están aportando a tal fin importantes recursos económicos y

humanos y las infraestructuras necesarias para impulsarla. Tanto la Administración General del Estado, en ejercicio de la competencia de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica que prevé el artículo 149.1.15.^a de la Constitución, como las administraciones de las comunidades autónomas, que en sus Estatutos han recogido de manera unánime la competencia de fomento de la investigación, están configurando estructuras de investigación biomédica en red abiertas a la participación y colaboración de las entidades privadas, de los distintos organismos de investigación y las universidades y de los propios centros del Sistema Nacional de Salud, con el objetivo de aprovechar de manera eficiente los recursos disponibles y obtener, a partir de la aportación de los distintos grupos de investigación, unos resultados trasladables a la mejora de la salud de los ciudadanos. De esta forma se cumple en el ámbito de la investigación biomédica con el mandato recogido en el artículo 44.2 de la Constitución Española, que encomienda a los poderes públicos la promoción de la ciencia y la investigación científica y técnica en beneficio del interés general.

Esta Ley se inscribe en este contexto y si, por una parte, responde a los retos que plantea la investigación biomédica y trata de aprovechar sus resultados para la salud y el bienestar colectivos, por otra, impulsa y estimula la acción coordinada de los poderes públicos y de los organismos e instituciones públicos y privados dedicados a la investigación, a los que se dota de mejores instrumentos para cumplir su tarea. Para conseguir estos objetivos, además, la Ley fija normas en ámbitos no regulados hasta la fecha o que lo han sido de forma fragmentaria o ajena a los cambios producidos en los últimos años, tales como los análisis genéticos, la investigación con muestras biológicas humanas, en particular las de naturaleza embrionaria, o los biobancos.

II

Ante este panorama, es necesario disponer del marco normativo adecuado que dé respuesta a los nuevos retos científicos al mismo tiempo que garantice la protección de los derechos de las personas que pudiesen resultar afectados por la acción investigadora.

En efecto, tanto en el ámbito internacional como en el seno de la sociedad española algunos de los aspectos más sensibles relacionados con la investigación biomédica han sido objeto de debate abierto y extenso, lo que ha permitido deducir principios y criterios, de cada vez más amplia aceptación, a partir de los cuales construir normas y reglas de conducta que logren establecer el necesario equilibrio entre las necesidades de los investigadores y la confianza de la sociedad en la investigación científica. De acuerdo con este espíritu, esta Ley tiene como uno de sus ejes prioritarios asegurar el respeto y la protección de los derechos fundamentales y las libertades públicas del ser humano y de otros bienes jurídicos rela-

cionados con ellos a los que ha dado cabida nuestro ordenamiento jurídico, de forma destacada la Constitución Española y el Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano respecto de las aplicaciones de la biología y la medicina, suscrito en Oviedo el día 4 de abril de 1997, y que entró en vigor en España el 1 de enero de 2000. Consecuentemente, la Ley proclama que la salud, el interés y el bienestar del ser humano que participe en una investigación biomédica prevalecerán por encima del interés de la sociedad o de la ciencia.

En particular, la Ley se construye sobre los principios de la integridad de las personas y la protección de la dignidad e identidad del ser humano en cualquier investigación biomédica que implique intervenciones sobre seres humanos, así como en la realización de análisis genéticos, el tratamiento de datos genéticos de carácter personal y de las muestras biológicas de origen humano que se utilicen en investigación. En este sentido, la Ley establece que la libre autonomía de la persona es el fundamento del que se derivan los derechos específicos a otorgar el consentimiento y a obtener la información previa. Asimismo, se establece el derecho a no ser discriminado, el deber de confidencialidad por parte de cualquier persona que en el ejercicio de sus funciones acceda a información de carácter personal, el principio de gratuidad de las donaciones de material biológico, y fija los estándares de calidad y seguridad, que incluyen la trazabilidad de las células y tejidos humanos y la estricta observancia del principio de precaución en las distintas actividades que regula. En la regulación de todas estas materias se ha tenido en cuenta lo previsto en la Ley 41/2002, de 14 noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, a las que se reconoce su condición supletoria en aquellas cuestiones no reguladas por esta Ley.

Desde el punto de vista de la acción investigadora, la Ley garantiza la libertad de investigación y de producción científica en los términos del artículo 20 de nuestra Constitución. Además, un marco legal tan ambicioso sobre investigaciones avanzadas en el ámbito de la biomedicina no podía dejar de tener presente el contexto humano, científico, estructural y social en el que ha de desenvolverse en la práctica diaria, por lo que la Ley regula los mecanismos de fomento y promoción, planificación, evaluación y coordinación de la investigación biomédica a partir de los principios de calidad, eficacia e igualdad de oportunidades y con el fin de favorecer que los resultados de la investigación se transformen en terapias eficaces para combatir distintas patologías. De manera destacada se facilita la implantación de la investigación en los centros de salud como una práctica cotidiana, se incentiva la colaboración entre los centros de investigación biomédica básica y los hospitales y demás centros del Sistema Nacional de Salud y se estimulan los vínculos entre el sector público y el privado mediante la investigación en red y la movilidad de los investigadores y los facultativos.

Desde un punto de vista organizativo, la Ley crea diversos órganos colegiados a los que reconoce una función especialmente cualificada a partir de la imparcialidad, independencia, capacidad técnica y competencia profesional que se exige a sus miembros. Por una parte, los Comités de Ética de la Investigación deben garantizar en cada centro en que se investigue la adecuación de los aspectos metodológicos, éticos y jurídicos de las investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos o la utilización de muestras biológicas de origen humano. A la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos le corresponde, por su parte, evaluar e informar preceptivamente y con carácter favorable los proyectos de investigación que

requieran la obtención o utilización de tejidos, células troncales embrionarias u otras semejantes de origen humano obtenidas por diversas técnicas de reprogramación celular que ya existan o puedan descubrirse en el futuro, así como desarrollar otras funciones sobre aspectos científicos, éticos y jurídicos. Por último, el Comité de Bioética de España se crea como el órgano competente para la consulta de todos aquellos aspectos con implicaciones éticas y sociales del ámbito de la Medicina y la Biología y está llamado a fijar las directrices y principios generales para la elaboración de códigos de buenas prácticas de investigación científica que desarrollen los Comités de Ética de la Investigación.

III

La Ley prohíbe explícitamente la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación, de acuerdo con la concepción gradualista sobre la protección de la vida humana sentada por nuestro Tribunal Constitucional, en sentencias como la 53/1985, la 212/1996 y la 116/1999, pero permite la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales embrionarias humanas con fines terapéuticos o de investigación que no comporte la creación de un preembrión o de un embrión exclusivamente con este fin y en los términos definidos en la Ley.

Respecto a la utilización de embriones supernumerarios de las técnicas de reproducción humana asistida, el punto de partida lo constituye el régimen legal que dispone la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, que prohíbe expresamente la llamada clonación humana reproductiva.

IV

El conjunto tan amplio y complejo de materias regulado por la Ley se recoge en noventa artículos, quince capítulos, ocho títulos, tres disposiciones adicionales, dos transitorias, una derogatoria y cinco finales.

Las disposiciones generales del título I marcan el eje rector y vertebrador de la Ley. Se define el objeto y ámbito de aplicación de la Ley y se establece un catálogo de principios y garantías para la protección de los derechos de las personas y de los bienes jurídicos implicados en la investigación biomédica.

En relación con el objeto y ámbito de la norma, se matiza que la investigación biomédica a la que se refiere la norma abarca la investigación básica y la clínica con exclusión de los ensayos clínicos con medicamentos y el implante de órganos, tejidos y células, que se regirán por normativa específica.

Respecto al sistema de garantías, se recoge una relación precisa que pone los límites del principio de libertad de la investigación en la defensa de la dignidad e identidad del ser humano y en la protección de su salud, y se regulan de manera específica el consentimiento informado y el derecho a la información, la protección de datos personales y el deber de confidencialidad, la no discriminación por motivos genéticos o por renuncia a la práctica de un análisis genético o a la participación en una investigación, la gratuidad en la donación y utilización de muestras biológicas, la garantía de la trazabilidad y la seguridad en el uso de las células, tejidos y cualquier material biológico de origen humano y, por último se establecen los límites que deben respetarse en los análisis genéticos.

Se regulan en este título, además, los criterios de calidad, eficacia e igualdad a los que debe responder la investigación biomédica, y se crean los Comités de Investigación Biomédica como instrumentos fundamentales de evaluación y seguimiento de los proyectos de investigación. Por último, el artículo 3 recoge un amplio catálogo

de definiciones que, apoyadas en conocimientos científicos, técnicos y jurídicos, pretenden delimitar algunos conceptos relevantes de la Ley.

La primera materia específica de la Ley, recogida en el título II, está dedicada a las investigaciones biomédicas que implican procedimientos invasivos en seres humanos, excluyendo los meramente observacionales. Esta regulación completa el marco normativo de nuestro ordenamiento jurídico sobre investigaciones en las que los seres humanos son sujetos participantes directos, que ya cuenta con la regulación específica de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios.

En sus cinco capítulos se regulan, en primer lugar, los principios generales en que estas investigaciones deben desenvolverse, con referencias expresas al consentimiento y a la información precisa que debe proporcionarse a los sujetos participantes de la investigación; se establecen, a continuación, los sistemas de evaluación, autorización y aseguramiento de los daños potenciales, que buscan reducir al máximo los perjuicios que pudieran derivarse de investigaciones que supongan procedimientos invasivos en seres humanos; en tercer lugar, se regulan las especificidades de la investigación durante el embarazo y la lactancia, en el supuesto de menores e incapaces y en el caso de la investigación en personas incapaces de prestar su consentimiento debido a su situación clínica.

El cuarto capítulo de este título regula los sistemas de seguridad y supervisión en el proceso de investigación, con referencias concretas a la evaluación del estado de la salud de los participantes en la investigación, la no interferencia en las intervenciones clínicas de éstos y el sistema de comprobaciones que, bajo la supervisión del Comité de Ética de la Investigación, deben efectuarse durante el curso de la investigación. El último capítulo del título, finalmente, fija la obligación de informar a los participantes en la investigación de los datos relevantes para su salud que puedan obtenerse durante su desarrollo, así como la obligación de dar publicidad de sus resultados.

En el título III, con dos capítulos, se recoge la regulación de la donación y el uso de embriones y fetos humanos, de sus células, tejidos u órganos, con dos objetivos principales. El primero de ellos, revisar y actualizar el régimen legal que rigió con anterioridad a la entrada en vigor de esta Ley, en concreto con la Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos; y, el segundo, incorporar tal materia al enfoque global de la nueva Ley, con el fin de eliminar dispersiones normativas innecesarias relacionadas con la investigación biomédica. Consecuencia de todo ello es la derogación de la Ley 42/1988, de 28 de diciembre, que constituyó en su momento una novedad legislativa de relieve en nuestro ordenamiento jurídico y fue referencia reconocida en el derecho comparado.

El título está estructurado en dos capítulos. El primero regula las condiciones para la donación de embriones y fetos humanos, entre ellas las prohibiciones de que la interrupción del embarazo puede tener como finalidad la donación y de que los profesionales integrantes del equipo médico que realice la interrupción del embarazo intervengan en la utilización de los embriones o de los fetos abortados, y establece para la validez de la donación que concurra el consentimiento informado del donante y la expulsión en la mujer gestante de los embriones o fetos sin posibilidad de mantener su autonomía vital. El segundo capítulo impone que la investigación con embriones y fetos vivos en el útero sólo podrá realizarse con propósito diagnóstico o terapéutico en su propio interés, y establece los requisitos para la autorización de los proyectos de investigación con embriones, fetos y sus estructuras biológicas.

En el título IV, la regulación de la donación, el uso y la investigación con células y tejidos de origen embrionario humano y de otras células semejantes se efectúa con pleno respeto a lo previsto en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, que ya regula la donación de ovocitos y de preembriones in vitro sobrantes, la aplicación de las técnicas de reproducción asistida así como los requisitos de la utilización de dichos preembriones o de sus estructuras biológicas con fines de investigación o experimentación, y sin perjuicio del preceptivo informe favorable que corresponde emitir a la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos y las condiciones, garantías y requisitos que a estos efectos se imponen en los dos primeros capítulos del Título IV.

En el capítulo primero de este título se prohíbe expresamente la constitución de preembriones y embriones humanos con fines de experimentación y se autoriza la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales humanas con fines terapéuticos o de investigación, incluida la activación de ovocitos mediante transferencia nuclear, que no comporte la creación de un preembrión o de un embrión en los términos definidos en la Ley. En el capítulo segundo se regulan las condiciones en que debe desenvolverse la investigación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria, y en el tercero se determina la composición y funciones de la mencionada Comisión de Garantías, a la que también corresponde informar sobre las investigaciones que se enumeran en la Ley relativas a tejidos y células troncales u otras funcionalmente semejantes o a procedimientos y técnicas de obtención de los mismos, incluidas las líneas celulares troncales embrionarias provenientes de terceros países. Por último, dentro del capítulo cuarto, que establece el sistema de promoción y coordinación en este ámbito de investigación con células y tejidos de origen embrionario humano, destaca la regulación del Banco Nacional de Líneas Celulares, al que se reconoce una estructura en forma de red, con un nodo central, y la adscripción al Instituto de Salud Carlos III.

El título V regula otras materias emergentes relacionadas con la actual tendencia expansiva de la investigación biomédica como son la realización de análisis genéticos, el acceso y uso de sus resultados, así como la obtención y utilización de muestras biológicas de origen humano. A pesar de las enormes dificultades para deslindar los límites que enmarcan la investigación y el diagnóstico en el ámbito de los análisis genéticos, por razones de coherencia sustantiva y sistemática y en atención a los importantes derechos de las personas que pueden hallarse implicados en este tipo de análisis, esta Ley no podía renunciar a establecer el marco jurídico en el que ha de situarse la realización de análisis genéticos con cualquier finalidad, incluida la diagnóstica.

A este respecto, la Ley, a la vez que prescribe un conjunto de garantías en relación con los análisis genéticos y las muestras biológicas dentro del ámbito de la protección de los datos de carácter personal, configura un conjunto de normas con el fin de dar confianza y seguridad a los investigadores y a las instituciones públicas y privadas en sus actuaciones en el sector, despejando las incertidumbres legales actuales. Además de otros principios normativos ya mencionados, se marcan como principios rectores los de accesibilidad, equidad y calidad en el tratamiento de los datos, se exige el consentimiento previo y se prevé la situación de las muestras biológicas anonimizadas. Por último se prevén reglas específicas en relación con personas fallecidas y con preembriones, embriones y fetos, respecto a los que también se garantiza la protección de los datos y se impone el deber de confidencialidad. Es también digna de destacar la regulación por la Ley de la necesidad de acreditación de los centros y personas capaces de realizar análisis genéticos.

El régimen de obtención, conservación, uso y cesión de muestras biológicas es, asimismo, objeto de una regulación detallada en el capítulo tercero de este título. Como es lógico, el marco jurídico gira de nuevo en torno al consentimiento del sujeto fuente de la muestra y a la información previa que a este respecto debe serle suministrada. En cuanto a la disyuntiva sobre la posibilidad de otorgar un consentimiento completamente genérico o bien específico sobre el uso o posteriores usos de la muestra, la Ley ha optado por un régimen intermedio y flexible, en el sentido de que el consentimiento inicial puede cubrir, si así se ha previsto en la información proporcionada previamente al sujeto fuente, investigaciones posteriores relacionadas con la inicial, incluidas las investigaciones que puedan ser realizadas por terceros y las cesiones a éstos de datos o muestras identificados o identificables. De todos modos, se ha previsto un régimen transitorio respecto a las muestras biológicas obtenidas con cualquier finalidad con anterioridad a la entrada en vigor de esta Ley, con el propósito de no entorpecer su uso para la investigación, velando al mismo tiempo por los intereses de los sujetos fuente de aquéllas.

En estrecha relación con la utilización de muestras de origen humano, la Ley define y aclara el estatuto jurídico de los biobancos y los diferencia de otras colecciones de muestras biológicas que pudieran existir con fines de investigación biomédica, sin perjuicio de que en ambos casos deba procederse a su inscripción en el Registro Nacional de Biobancos. Se establece el sistema de registro único, cualquiera que sea la finalidad del banco, incluidos los propósitos de uso clínico en pacientes, de forma exclusiva o compartida con los de investigación, y sin perjuicio de las medidas específicas que deban desarrollarse reglamentariamente para el funcionamiento de cada banco según su respectiva naturaleza y fines. Se fija además que la autorización de la creación de biobancos corresponderá a los órganos competentes de la comunidad autónoma correspondiente, a salvo de las iniciativas que pueda tomar el Instituto de Salud Carlos III sobre la creación de Bancos Nacionales de muestras biológicas con fines de investigación en atención al interés general, en cuyo caso la autorización corresponderá al Ministerio de Sanidad y Consumo.

El título VI establece el régimen de infracciones y sanciones administrativas que se fundamenta en los principios de legalidad, mínima intervención, proporcionalidad y subsidiariedad respecto de la infracción penal. Las infracciones concretas incluidas en la Ley se complementan con las previsiones que a este respecto contempla la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, sin perjuicio de las que resulten asimismo aplicables de la Ley General de Sanidad y de otras previstas en la normativa de las comunidades autónomas y en la normativa sobre protección de los datos de carácter personal.

La Ley pretende dar respuesta, asimismo, a la necesidad de contar con un órgano estatal como el Comité de Bioética de carácter fundamentalmente consultivo sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas, jurídicas y sociales de la Medicina y la Biología, que además represente a España en los foros y organismos supranacionales e internacionales implicados en la Bioética y colabore con otros comités estatales y autonómicos con funciones asesoras sobre dichas materias. En el título VII de la Ley se recogen las previsiones sobre su composición y funcionamiento, que trata de garantizar su independencia mediante la designación de sus miembros entre personas acreditadamente cualificadas del mundo científico, jurídico y bioético.

Por último, el título VIII de la Ley, particularmente relevante, está dedicado a la promoción y coordinación de la investigación biomédica en el Sistema Nacional de Salud en relación con la elaboración de la iniciativa sectorial

dentro del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica. Junto a ello y en atención a reiteradas demandas de ciertos colectivos investigadores, se pretende una mejor regulación de la promoción y la coordinación de la investigación biomédica en España. Para conseguir ambos objetivos se crea un entramado normativo instrumental para la promoción de la investigación científica de excelencia, dirigida a resolver las necesidades de salud de la población, y en particular la práctica clínica basada en el conocimiento científico dentro de las estructuras del Sistema Nacional de Salud, reconociendo a los centros que lo integran la capacidad para contratar personal dedicado a actividades de investigación y abriendo la posibilidad de que la actividad investigadora sea parte integrante de la carrera profesional del personal estatutario. Además, se establecen medidas de movilidad del personal investigador dentro de la Administración General del Estado y hacia entidades privadas de investigación mediante una excedencia temporal.

Adicionalmente, se refuerza la cooperación entre los sectores público y privado mediante, entre otras medidas, la colaboración y participación de las entidades privadas en la ejecución de las acciones de investigación del Sistema Nacional de Salud y se establece la posibilidad de que el personal de estas entidades privadas participe en la ejecución de programas o proyectos de investigación del Sistema Nacional de Salud.

Entre las disposiciones que cierran el articulado de la Ley merece especial mención la adicional segunda, que revisa y actualiza la regulación del Instituto de Salud Carlos III como instrumento fundamental de la Administración General del Estado para el fomento de la investigación biomédica.

Las diversas previsiones y regulaciones que esta Ley establece ofrecen un conjunto normativo innovador, completo y en gran medida adaptable a las circunstancias y situaciones hacia las que discurrirá previsiblemente la investigación biomédica en los próximos años. Se trata de un instrumento normativo que al tiempo que cumple con su pretensión de garantizar los derechos y bienes jurídicos implicados en la investigación biomédica, constituye un soporte decisivo para el desarrollo de las políticas públicas y de las iniciativas privadas que deben impulsar una investigación biomédica avanzada y competitiva en nuestro entorno científico y en un marco jurídico claro que permita la eficiencia y la calidad en la investigación.

TÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto y ámbito de aplicación.*

1. Esta Ley tiene por objeto regular, con pleno respeto a la dignidad e identidad humanas y a los derechos inherentes a la persona, la investigación biomédica y, en particular:

- a) Las investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen procedimientos invasivos.
- b) La donación y utilización de ovocitos, espermatozoides, preembriones, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos con fines de investigación biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas.
- c) El tratamiento de muestras biológicas.
- d) El almacenamiento y movimiento de muestras biológicas.
- e) Los biobancos.

f) El Comité de Bioética de España y los demás órganos con competencias en materia de investigación biomédica.

g) Los mecanismos de fomento y promoción, planificación, evaluación y coordinación de la investigación biomédica.

2. Asimismo y exclusivamente dentro del ámbito sanitario, esta Ley regula la realización de análisis genéticos y el tratamiento de datos genéticos de carácter personal.

3. La investigación biomédica a la que se refiere esta Ley incluye la investigación de carácter básico y la clínica, con la excepción en este último caso de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica.

4. Quedan excluidas del ámbito de esta Ley las implantaciones de órganos, tejidos y células de cualquier origen que se regirán por lo establecido en la Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, y demás normativa aplicable.

Artículo 2. Principios y garantías de la investigación biomédica.

La realización de cualquier actividad de investigación biomédica comprendida en esta Ley estará sometida a la observancia de las siguientes garantías:

a) Se asegurará la protección de la dignidad e identidad del ser humano con respecto a cualquier investigación que implique intervenciones sobre seres humanos en el campo de la biomedicina, garantizándose a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a la integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales.

b) La salud, el interés y el bienestar del ser humano que participe en una investigación biomédica prevalecerán por encima del interés de la sociedad o de la ciencia.

c) Las investigaciones a partir de muestras biológicas humanas se realizarán en el marco del respeto a los derechos y libertades fundamentales, con garantías de confidencialidad en el tratamiento de los datos de carácter personal y de las muestras biológicas, en especial en la realización de análisis genéticos.

d) Se garantizará la libertad de investigación y de producción científica en el ámbito de las ciencias biomédicas.

e) La autorización y desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico requerirá el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.

f) La investigación se desarrollará de acuerdo con el principio de precaución para prevenir y evitar riesgos para la vida y la salud.

g) La investigación deberá ser objeto de evaluación.

Artículo 3. Definiciones.

A los efectos de esta Ley se entenderá por:

a) «Análisis genético»: procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético, lo cual incluye las pruebas indirectas para detectar un producto génico o un metabolito específico que sea indicativo ante todo de un cambio genético determinado.

b) «Análisis genético-poblacionales»: investigación que tiene por objeto entender la naturaleza y magnitud de las variaciones genéticas dentro de una población o entre individuos de un mismo grupo o de grupos distintos.

c) «Anonimización»: proceso por el cual deja de ser posible establecer por medios razonables el nexo entre un dato y el sujeto al que se refiere. Es aplicable también a la muestra biológica.

d) «Biobanco»: establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizada como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino.

e) «Consejo genético»: procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribados genéticos e incluso en ausencia de los mismos.

f) «Consentimiento»: manifestación de la voluntad libre y consciente válidamente emitida por una persona capaz, o por su representante autorizado, precedida de la información adecuada.

g) «Cribado genético»: programa de salud pública, dirigido a la identificación en individuos de determinantes genéticos, para los cuales una intervención médica precoz pudiera conducir a la eliminación o reducción de la mortalidad, morbilidad o discapacidades asociadas a tales determinantes.

h) «Dato anónimo»: dato registrado sin un nexo con una persona identificada o identificable.

i) «Dato anonimizado o irreversiblemente disociado»: dato que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto, o porque dicha asociación exige un esfuerzo no razonable, entendiéndose por tal el empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionados.

j) «Dato genético de carácter personal»: información sobre las características hereditarias de una persona, identificada o identificable obtenida por análisis de ácidos nucleicos u otros análisis científicos.

k) «Dato codificado o reversiblemente disociado»: dato no asociado a una persona identificada o identificable por haberse sustituido o desligado la información que identifica a esa persona utilizando un código que permita la operación inversa.

l) «Embrión»: fase del desarrollo embrionario que abarca desde el momento en el que el ovocito fecundado se encuentra en el útero de una mujer hasta que se produce el inicio de la organogénesis, y que finaliza a los 56 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener.

m) «Estudio observacional»: estudio realizado sobre individuos respecto de los cuales no se modifica el tratamiento o intervención a que pudieran estar sometidos ni se les prescribe cualquier otra pauta que pudiera afectar a su integridad personal.

n) «Feto»: embrión con apariencia humana y con sus órganos formados, que va madurando desde los 57 días a partir del momento de la fecundación, exceptuando del cómputo aquellos días en los que el desarrollo se hubiera podido detener, hasta el momento del parto.

o) «Muestra biológica»: cualquier material biológico de origen humano susceptible de conservación y que pueda albergar información sobre la dotación genética característica de una persona.

p) «Muestra biológica anonimizada o irreversiblemente disociada»: muestra que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto, o porque dicha asociación exige un esfuerzo no razonable.

q) «Muestra biológica no identificable o anónima»: muestra recogida sin un nexo con una persona identificada o identificable de la que, consiguientemente, no se conoce la procedencia y es imposible trazar el origen.

r) «Muestra biológica codificada o reversiblemente disociada»: muestra no asociada a una persona identi-

cada o identificable por haberse sustituido o desligado la información que identifica a esa persona utilizando un código que permita la operación inversa.

s) «Preembrión»: el embrión constituido in vitro formado por el grupo de células resultante de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde.

t) «Procedimiento invasivo»: toda intervención realizada con fines de investigación que implique un riesgo físico o psíquico para el sujeto afectado.

u) «Riesgo y carga mínimos»: los impactos en la salud y las molestias que puedan sufrir los sujetos participantes en una investigación, y cuyos efectos sólo podrán ser de carácter leve y temporal.

v) «Sujeto fuente»: individuo vivo, cualquiera que sea su estado de salud, o fallecido del que proviene la muestra biológica.

w) «Tratamiento de datos genéticos de carácter personal o de muestras biológicas»: operaciones y procedimientos que permitan la obtención, conservación, utilización y cesión de datos genéticos de carácter personal o muestras biológicas.

x) «Trazabilidad»: capacidad de asociar un material biológico determinado con información registrada referida a cada paso en la cadena de su obtención, así como a lo largo de todo el proceso de investigación.

Artículo 4. *Consentimiento informado y derecho a la información.*

1. Se respetará la libre autonomía de las personas que puedan participar en una investigación biomédica o que puedan aportar a ella sus muestras biológicas, para lo que será preciso que hayan prestado previamente su consentimiento expreso y escrito una vez recibida la información adecuada.

La información se proporcionará por escrito y comprenderá la naturaleza, importancia, implicaciones y riesgos de la investigación, en los términos que establece esta Ley.

La información se prestará a las personas con discapacidad en condiciones y formatos accesibles apropiados a sus necesidades.

Si el sujeto de la investigación no pudiera escribir, el consentimiento podrá ser prestado por cualquier medio admitido en derecho que permita dejar constancia de su voluntad.

2. Se otorgará el consentimiento por representación cuando la persona esté incapacitada legalmente o sea menor de edad, siempre y cuando no existan otras alternativas para la investigación.

La prestación del consentimiento por representación será proporcionada a la investigación a desarrollar y se efectuará con respeto a la dignidad de la persona y en beneficio de su salud.

Las personas incapacitadas y los menores participarán en la medida de lo posible y según su edad y capacidades en la toma de decisiones a lo largo del proceso de investigación.

3. Las personas que participen en una investigación biomédica podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin perjuicio de las limitaciones que establece esta Ley. Las personas o entidades que hayan recibido dicho consentimiento dispondrán las medidas que sean necesarias para el efectivo ejercicio de este derecho.

4. La falta de consentimiento o la revocación del consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria del sujeto.

5. Toda persona tiene derecho a ser informada de sus datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de una investigación biomédica, según los términos en que manifestó su voluntad. El

mismo derecho se reconoce a la persona que haya aportado, con la finalidad indicada, muestras biológicas, o cuando se hayan obtenido otros materiales biológicos a partir de aquéllos.

Se respetará el derecho de la persona a decidir que no se le comuniquen los datos a los que se refiere el apartado anterior, incluidos los descubrimientos inesperados que se pudieran producir. No obstante, cuando esta información, según criterio del médico responsable, sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta del comité asistencial si lo hubiera. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades.

Artículo 5. *Protección de datos personales y garantías de confidencialidad.*

1. Se garantizará la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales que resulten de la actividad de investigación biomédica, conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Las mismas garantías serán de aplicación a las muestras biológicas que sean fuente de información de carácter personal.

2. La cesión de datos de carácter personal a terceros ajenos a la actuación médico-asistencial o a una investigación biomédica, requerirá el consentimiento expreso y escrito del interesado.

En el supuesto de que los datos obtenidos del sujeto fuente pudieran revelar información de carácter personal de sus familiares, la cesión a terceros requerirá el consentimiento expreso y escrito de todos los interesados.

3. Se prohíbe la utilización de datos relativos a la salud de las personas con fines distintos a aquéllos para los que se prestó el consentimiento.

4. Quedará sometida al deber de secreto cualquier persona que, en el ejercicio de sus funciones en relación con una actuación médico-asistencial o con una investigación biomédica, cualquiera que sea el alcance que tengan una y otra, acceda a datos de carácter personal. Este deber persistirá aún una vez haya cesado la investigación o la actuación.

5. Si no fuera posible publicar los resultados de una investigación sin identificar a la persona que participó en la misma o que aportó muestras biológicas, tales resultados sólo podrán ser publicados cuando haya mediado el consentimiento previo y expreso de aquélla.

Artículo 6. *No discriminación.*

Nadie será objeto de discriminación alguna a causa de sus características genéticas. Tampoco podrá discriminarse a una persona a causa de su negativa a someterse a un análisis genético o a prestar su consentimiento para participar en una investigación biomédica o a donar materiales biológicos, en particular en relación con la prestación médico-asistencial que le corresponda.

Artículo 7. *Gratuidad.*

La donación y la utilización de muestras biológicas humanas será gratuita, cualquiera que sea su origen específico, sin que en ningún caso las compensaciones que se prevén en esta Ley puedan comportar un carácter lucrativo o comercial.

La donación implica, asimismo, la renuncia por parte de los donantes a cualquier derecho de naturaleza económica o de otro tipo sobre los resultados que pudieran derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con dichas muestras biológicas.

Artículo 8. *Trazabilidad y seguridad.*

Deberá garantizarse la trazabilidad de las células, tejidos y cualquier material biológico de origen humano, para asegurar las normas de calidad y seguridad, respetando el deber de confidencialidad y lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

En el caso de la investigación con células y tejidos destinados a su aplicación en el ser humano, los datos para garantizar la trazabilidad deben conservarse durante al menos treinta años.

Las actividades relacionadas con la investigación biomédica se realizarán con estricta observancia del principio de precaución, con el fin de prevenir riesgos graves para la vida y la salud humanas.

Artículo 9. *Límites de los análisis genéticos.*

1. Se asegurará la protección de los derechos de las personas en la realización de análisis genéticos y del tratamiento de datos genéticos de carácter personal en el ámbito sanitario.

2. Los análisis genéticos se llevarán a cabo con criterios de pertinencia, calidad, equidad y accesibilidad.

3. Sólo podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento genético, cuando esté indicado, o en el caso del estudio de las diferencias inter-individuales en la respuesta a los fármacos y las interacciones genético-ambientales o para el estudio de las bases moleculares de las enfermedades.

Artículo 10. *Promoción y calidad de la investigación biomédica.*

1. La promoción de la investigación biomédica se atenderá a criterios de calidad, eficacia e igualdad de oportunidades.

2. Cualquier investigación de carácter biomédico deberá estar científicamente justificada, cumplir los criterios de calidad científica generalmente aceptados y realizarse de acuerdo con las obligaciones y estándares profesionales adecuados, bajo la supervisión de un investigador científicamente cualificado. Será, además, evaluada a su finalización.

Artículo 11. *Entrada y salida de muestras biológicas.*

La entrada y salida intracomunitaria y extracomunitaria de muestras biológicas de origen humano con los fines de investigación biomédica a los que se refiere esta Ley se regirán por las disposiciones que se establezcan reglamentariamente.

Cuando se trate de muestras biológicas procedentes de biobancos se observarán, además, las condiciones de cesión y seguridad que se establecen en el título V de esta Ley.

Artículo 12. *Comités de Ética de la Investigación.*

1. Los Comités de Ética de la Investigación correspondientes a los centros que realicen investigación biomédica deberán ser debidamente acreditados por el órgano competente de la comunidad autónoma que corresponda o, en el caso de centros dependientes de la Administración General del Estado, por el órgano compe-

tente de la misma, para asegurar su independencia e imparcialidad.

Para la acreditación de un Comité de Ética de la Investigación se ponderarán, al menos, los siguientes criterios: la independencia e imparcialidad de sus miembros respecto de los promotores e investigadores de los proyectos de investigación biomédica, así como su composición interdisciplinaria.

Las autoridades competentes podrán disponer la creación de Comités de Ética de la Investigación que desarrollen sus funciones en dos o más centros que realicen investigación biomédica.

2. El Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro ejercerá las siguientes funciones:

a) Evaluar la cualificación del investigador principal y la del equipo investigador así como la factibilidad del proyecto.

b) Ponderar los aspectos metodológicos, éticos y legales del proyecto de investigación.

c) Ponderar el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del estudio.

d) Velar por el cumplimiento de procedimientos que permitan asegurar la trazabilidad de las muestras de origen humano, sin perjuicio de lo dispuesto en la legislación de protección de datos de carácter personal.

e) Informar, previa evaluación del proyecto de investigación, toda investigación biomédica que implique intervenciones en seres humanos o utilización de muestras biológicas de origen humano, sin perjuicio de otros informes que deban ser emitidos. No podrá autorizarse o desarrollarse el proyecto de investigación sin el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.

f) Desarrollar códigos de buenas prácticas de acuerdo con los principios establecidos por el Comité de Bioética de España y gestionar los conflictos y expedientes que su incumplimiento genere.

g) Coordinar su actividad con la de comités similares de otras instituciones.

h) Velar por la confidencialidad y ejercer cuantas otras funciones les pudiera asignar la normativa de desarrollo de esta Ley.

3. Para el ejercicio de sus funciones, los Comités de Ética de la Investigación podrán requerir la información que precisen y, en particular, la que verse sobre las fuentes y cuantía de la financiación de los estudios y la distribución de los gastos.

4. Los miembros de los Comités de Ética de la Investigación deberán efectuar declaración de actividades e intereses y se abstendrán de tomar parte en las deliberaciones y en las votaciones en que tengan un interés directo o indirecto en el asunto examinado.

TÍTULO II

Investigaciones que implican procedimientos invasivos en seres humanos

CAPÍTULO I

Principios generales y requisitos de información y consentimiento

Artículo 13. *Consentimiento.*

La realización de una investigación sobre una persona requerirá el consentimiento expreso, específico y escrito de aquella, o de su representante legal, de acuerdo con

los principios generales enunciados en el artículo 4 de esta Ley.

Artículo 14. *Principios generales.*

1. La investigación en seres humanos sólo podrá llevarse a cabo en ausencia de una alternativa de eficacia comparable.

2. La investigación no deberá implicar para el ser humano riesgos y molestias desproporcionados en relación con los beneficios potenciales que se puedan obtener.

3. Sin perjuicio de lo establecido en el apartado anterior, cuando la investigación no tenga la posibilidad de producir resultados de beneficio directo para la salud del sujeto participante en la misma sólo podrá ser iniciada en el caso de que represente un riesgo y una carga mínimos para dicho sujeto, a juicio del Comité de Ética de la Investigación que deba evaluar la investigación.

Artículo 15. *Información a los sujetos participantes en la investigación.*

1. Las personas a las que se solicite su participación en un proyecto de investigación recibirán previamente la necesaria información, debidamente documentada y en forma comprensible y cuando se trate de personas con discapacidad de forma adecuada a sus circunstancias.

2. La información incluirá el propósito, el plan detallado, las molestias y los posibles riesgos y beneficios de la investigación. Dicha información especificará los siguientes extremos:

a) Naturaleza, extensión y duración de los procedimientos que se vayan a utilizar, en particular los que afecten a la participación del sujeto.

b) Procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles.

c) Medidas para responder a acontecimientos adversos en lo que concierne a los sujetos que participan en la investigación.

d) Medidas para asegurar el respeto a la vida privada y a la confidencialidad de los datos personales de acuerdo con las exigencias previstas en la legislación sobre protección de datos de carácter personal.

e) Medidas para acceder, en los términos previstos en el artículo 4.5, a la información relevante para el sujeto, que surjan de la investigación o de los resultados totales.

f) Medidas para asegurar una compensación adecuada en caso de que el sujeto sufra algún daño.

g) Identidad del profesional responsable de la investigación.

h) Cualquier futuro uso potencial, incluyendo los comerciales, de los resultados de la investigación.

i) Fuente de financiación del proyecto de investigación.

En el caso de que no se conozcan estos extremos existirá el compromiso explícito de completar la información cuando los datos estén disponibles.

3. En el caso de que se hubiera previsto el uso futuro o simultáneo de datos genéticos o de muestras biológicas se aplicará lo dispuesto en los capítulos II y III del título V de esta Ley.

4. Además, las personas a las que se solicite su participación en una investigación serán informadas de los derechos y salvaguardas prescritas en la Ley para su protección y, específicamente, de su derecho a rehusar el consentimiento o a retirarlo en cualquier momento sin que pueda verse afectado por tal motivo su derecho a la asistencia sanitaria.

CAPÍTULO II

Evaluación, autorización y aseguramiento del daño

Artículo 16. *Evaluación y autorización.*

Toda investigación biomédica que comporte algún procedimiento invasivo en el ser humano deberá ser previamente evaluada por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente del proyecto de investigación presentado y autorizada por el órgano autonómico competente. La evaluación deberá ser previa a la autorización, favorable y debidamente motivada y tendrá en cuenta la idoneidad científica del proyecto, su pertinencia, factibilidad y la adecuación del investigador principal y del equipo investigador.

En caso de que los resultados parciales obtenidos aconsejen una modificación del proyecto, dicha modificación requerirá un informe favorable del Comité de Ética de la Investigación y será comunicada a la autoridad autonómica competente a los efectos oportunos.

En el caso de proyectos de investigación que se realicen en varios centros se garantizará la unidad de criterio y la existencia de un informe único.

Artículo 17. *Garantías de control y seguimiento.*

1. La realización de la investigación deberá ajustarse en todo caso al contenido del proyecto al que se hubiera otorgado la autorización.

2. Las autoridades sanitarias tendrán en todo momento facultades inspectoras sobre la investigación, pudiendo tener acceso a las historias clínicas individuales de los sujetos del estudio, para lo que deberán guardar en todo caso su carácter confidencial.

3. La autoridad autonómica procederá, por iniciativa propia o a instancias del Comité de Ética de la Investigación, a la suspensión cautelar de la investigación autorizada en los casos en los que no se hayan observado los requisitos que establece esta Ley y sea necesaria para proteger los derechos de los ciudadanos.

Artículo 18. *Compensaciones por daños y su aseguramiento.*

1. Las personas que hayan sufrido daños como consecuencia de su participación en un proyecto de investigación, recibirán la compensación que corresponda, de acuerdo con lo establecido en los apartados siguientes.

2. La realización de una investigación que comporte un procedimiento invasivo en seres humanos exigirá el aseguramiento previo de los daños y perjuicios que pudieran derivarse de aquélla para la persona en la que se lleve a efecto.

3. Cuando, por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños causados, el promotor de la investigación, el investigador responsable de la misma y el hospital o centro en el que se hubiere realizado responderán solidariamente de aquéllos, aunque no medie culpa, incumbiéndoles la carga de la prueba. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité de Ética de la Investigación les eximirán de responsabilidad.

4. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a la investigación, durante su realización y en el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia de la investigación. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto de aquélla estará obligado a probar el daño y el nexo entre la investigación y el daño producido.

5. En los demás aspectos relativos a la responsabilidad por daños y a su aseguramiento se aplicará lo dis-

puesto en la legislación sobre garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

CAPÍTULO III

Situaciones específicas

Artículo 19. *Investigaciones durante el embarazo y lactancia.*

1. Exclusivamente podrá autorizarse una investigación en la que participe una mujer embarazada, respecto a la cual dicha investigación no vaya a producir un beneficio directo, o sobre el embrión, el feto, o el niño después de su nacimiento, si se cumplen las siguientes condiciones:

a) Que la investigación tenga el objeto de contribuir a producir unos resultados que redunden en beneficio de otras mujeres, embriones, fetos o niños.

b) Que no sea posible realizar investigaciones de eficacia comparable en mujeres que no estén embarazadas.

c) Que la investigación entrañe un riesgo y un perjuicio mínimos para la mujer y, en su caso, para el embrión, el feto o el niño.

d) Que la embarazada o los representantes legales del niño, en su caso, presten su consentimiento en los términos previstos en esta Ley.

2. Cuando la investigación se lleve a cabo en una mujer durante el periodo de lactancia, deberá tenerse especial cuidado en evitar un impacto adverso en la salud del niño.

Artículo 20. *Protección de las personas que no tengan capacidad para expresar su consentimiento.*

1. La investigación sobre una persona menor o incapaz de obrar, salvo que, en atención a su grado de discernimiento, la resolución judicial de incapacitación le autoriza para prestar su consentimiento a la investigación, únicamente podrá ser realizada si concurren las siguientes condiciones:

a) Que los resultados de la investigación puedan producir beneficios reales o directos para su salud.

b) Que no se pueda realizar una investigación de eficacia comparable en individuos capaces de otorgar su consentimiento.

c) Que la persona que vaya a participar en la investigación haya sido informada por escrito de sus derechos y de los límites prescritos en esta Ley y la normativa que la desarrolle para su protección, a menos que esa persona no esté en situación de recibir la información.

d) Que los representantes legales de la persona que vaya a participar en la investigación hayan prestado su consentimiento por escrito, después de haber recibido la información establecida en el artículo 15. Los representantes legales tendrán en cuenta los deseos u objeciones previamente expresados por la persona afectada. En estos casos se actuará, además, conforme a lo previsto en el apartado 1 del artículo 4 de esta Ley.

2. Cuando sea previsible que la investigación no vaya a producir resultados en beneficio directo para la salud de los sujetos referidos en el apartado 1 de este artículo, la investigación podrá ser autorizada de forma excepcional si concurren, además de los requisitos contenidos en los párrafos b), c) y d) del apartado anterior, las siguientes condiciones:

a) Que la investigación tenga el objeto de contribuir, a través de mejoras significativas en la comprensión de la enfermedad o condición del individuo, a un resultado beneficioso para otras personas de la misma

edad o con la misma enfermedad o condición, en un plazo razonable.

b) Que la investigación entrañe un riesgo y una carga mínimos para el individuo participante.

c) Que la autorización de la investigación se ponga en conocimiento del Ministerio Fiscal.

Artículo 21. *Investigación en personas incapaces de consentir debido a su situación clínica.*

1. Para la realización de una investigación en situaciones clínicas de emergencia, en las que la persona implicada no pueda prestar su consentimiento, deberán cumplirse las siguientes condiciones específicas:

a) Que no sea posible realizar investigaciones de eficacia comparable en personas que no se encuentren en esa situación de emergencia.

b) Que en el caso de que no sea previsible que la investigación vaya a producir resultados beneficiosos para la salud del paciente, tenga el propósito de contribuir a mejorar de forma significativa la comprensión de la enfermedad o condición del paciente, con el objetivo de beneficiar a otras personas con la misma enfermedad o condición, siempre que conlleve el mínimo riesgo e incomodidad para aquél.

c) Que la autorización de la investigación se ponga en conocimiento del Ministerio Fiscal.

2. Se respetará cualquier objeción expresada previamente por el paciente que sea conocida por el médico responsable de su asistencia, por el investigador o por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro.

3. A los efectos del apartado primero de este artículo se consideran investigaciones en situaciones de emergencia, aquéllas en las que la persona no se encuentre en condiciones de otorgar su consentimiento y, a causa de su estado y de la urgencia de la situación, sea imposible obtener a tiempo la autorización de los representantes legales del paciente o, de carecer de ellos, de las personas que convivieran con aquél.

4. Las personas que participen en una investigación en situación de emergencia o, en su caso, sus representantes legales, deberán ser informados a la mayor brevedad posible en los términos establecidos en el artículo 4 de esta Ley. Asimismo se deberá solicitar el consentimiento para continuar participando en las investigaciones, en cuanto el paciente se halle en condiciones de prestarlo.

CAPÍTULO IV

Seguridad y supervisión

Artículo 22. *Prevención de riesgos.*

1. Además de lo previsto en el artículo 18, se tomarán las medidas necesarias para garantizar la seguridad de la investigación y reducir los riesgos e incomodidades para los individuos participantes.

Las decisiones médicas relacionadas con la salud de los sujetos participantes en la investigación corresponden al médico responsable de su asistencia.

2. El investigador responsable del proyecto deberá acreditar que los miembros que forman parte del equipo de investigación tienen la cualificación y experiencia adecuadas al ámbito de la investigación propuesta.

Artículo 23. *Evaluación del estado de salud.*

1. Las personas que vayan a participar en la investigación tienen el deber de facilitar los datos reales sobre

su estado físico o su salud. En cualquier caso, el investigador tomará las medidas necesarias, que incluirán, en su caso, la consulta a los médicos responsables de la asistencia de los participantes, para comprobar dichos extremos previamente a la iniciación de la investigación, con objeto de asegurar que las personas para las cuales la investigación revista especial riesgo sean excluidas de la misma.

2. Cuando la investigación implique a mujeres en edad fértil, se tendrá en cuenta el posible impacto adverso sobre un embarazo existente desconocido o posterior, así como sobre la salud del embrión, el feto o el niño.

Artículo 24. No interferencia con intervenciones clínicas necesarias.

1. La investigación no deberá retrasar o privar a los participantes de los procedimientos médicos preventivos, diagnósticos o terapéuticos que sean necesarios para su estado de salud.

2. En el caso de investigaciones asociadas con la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, deberá asegurarse que los participantes que se asignen a los grupos de control reciban procedimientos probados de prevención, diagnóstico o tratamiento.

El investigador hará constar los extremos a los que se refiere el párrafo anterior en el protocolo del ensayo que vaya a someter a evaluación y autorización.

3. Podrá recurrirse al uso de placebo sólo si no existen métodos de eficacia probada, o cuando la retirada de estos métodos no presente un riesgo o perjuicio inaceptable para el paciente.

Artículo 25. Comprobaciones sobre el curso de la investigación.

1. El Comité de Ética de la Investigación tomará las medidas que sean oportunas con el fin de comprobar que la continuidad del proyecto está justificada a la luz de los nuevos conocimientos que se alcancen a lo largo de su ejecución.

El investigador principal deberá remitir al Comité sin demora cualquier información relevante para la seguridad de los sujetos participantes.

2. El propósito de la comprobación mencionada en el apartado anterior tendrá como finalidad determinar:

a) Si es necesario interrumpir la investigación o realizar cambios en el proyecto para que pueda continuar.

b) Si los participantes en la investigación o, en su caso, sus representantes, deben ser informados sobre los acontecimientos que puedan ocurrir.

c) Si es preciso contar con un consentimiento adicional de los participantes.

3. Cualquier modificación en las condiciones autorizadas para un proyecto de investigación que se considere relevante no podrá llevarse a cabo sin el previo dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación y la aprobación de la autoridad competente.

4. Cualquier información relevante sobre la participación en la investigación será comunicada por escrito a los participantes o, en su caso, a sus representantes, a la mayor brevedad.

5. El Comité de Ética de la Investigación procederá al seguimiento del cumplimiento de lo establecido en el apartado anterior, debiendo dar cuenta de las incidencias que observe a la autoridad competente que dio la autorización para dicha investigación, con el fin de que ésta pueda adoptar las medidas que correspondan, de acuerdo con el artículo 17 de esta Ley y con pleno respeto a lo establecido en la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

6. El investigador responsable informará al Comité de Ética de la Investigación y a la autoridad competente que dio su conformidad a la investigación de las razones por las que decida terminar prematuramente cualquier proyecto de investigación.

CAPÍTULO V

Gestión de la información

Artículo 26. Deber de informar.

Según lo dispuesto en el artículo 4.5, si la investigación da lugar a información relevante para la salud de los participantes, debe ser puesta a su disposición, lo que se hará efectivo en el marco de la asistencia en curso o, en su defecto, prestando un asesoramiento específico.

Artículo 27. Información sobre los resultados.

1. Una vez concluida la investigación, el investigador responsable remitirá un resumen de la misma a la autoridad competente que dio la autorización y al Comité de Ética de la Investigación correspondiente.

2. Los resultados de la investigación se comunicarán a los participantes, siempre que lo soliciten.

3. Los investigadores deberán hacer públicos los resultados generales de las investigaciones una vez concluidas, atendiendo a los requisitos relativos a los datos de carácter personal a los que se refiere el artículo 5.5 de esta Ley y sin menoscabo de los correspondientes derechos de propiedad intelectual e industrial que se pudieran derivar de la investigación.

TÍTULO III

Sobre la donación y el uso de embriones y fetos humanos, de sus células, tejidos u órganos

CAPÍTULO I

Donación de embriones y fetos humanos

Artículo 28. Donación de embriones y fetos humanos.

1. Los embriones humanos que hayan perdido su capacidad de desarrollo biológico, así como los embriones o fetos humanos muertos, podrán ser donados con fines de investigación biomédica u otros fines diagnósticos, terapéuticos, farmacológicos, clínicos o quirúrgicos.

2. La interrupción del embarazo nunca tendrá como finalidad la donación y la utilización posterior de los embriones o fetos o de sus estructuras biológicas. El procedimiento y modo de la práctica de la interrupción del embarazo estarán únicamente supeditados a las exigencias y limitaciones legales y a las características y circunstancias que presente aquél.

Los profesionales integrantes del equipo médico que realice la interrupción del embarazo no intervendrán en la utilización de los embriones o de los fetos abortados ni de sus estructuras biológicas. A tal efecto, los integrantes del equipo investigador dejarán constancia por escrito de esta circunstancia, así como de la ausencia de conflicto de intereses con el equipo médico.

3. Los fetos expulsados prematura y espontáneamente serán tratados clínicamente mientras mantengan su viabilidad biológica, con el único fin de favorecer su desarrollo y autonomía vital.

4. Antes de proceder a cualquier intervención sobre embriones humanos que hayan perdido su capacidad de desarrollo biológico o sobre embriones o fetos muertos, se dejará constancia por el personal facultativo correspondiente de que se han producido tales circunstancias.

Artículo 29. *Requisitos relativos a la donación.*

1. Además de lo establecido en el artículo anterior, la donación de embriones o fetos humanos o de sus estructuras biológicas para las finalidades previstas en esta Ley deberá cumplir los siguientes requisitos:

a) Que el donante o donantes de los embriones o los fetos hayan otorgado previamente su consentimiento de forma expresa y por escrito. Si alguno de aquéllos fuera menor no emancipado o estuviera incapacitado, será necesario además el consentimiento de sus representantes legales.

b) Que el donante o los donantes o, en su caso, sus representantes legales, hayan sido informados por escrito, previamente a que otorguen su consentimiento, de los fines a que puede servir la donación, de las consecuencias de la misma, así como de las intervenciones que se vayan a realizar para extraer células o estructuras embriológicas o fetales, de la placenta o las envolturas, y de los riesgos que pueden derivarse de dichas intervenciones.

c) Que se haya producido la expulsión, espontánea o inducida, en la mujer gestante de dichos embriones o fetos, y no haya sido posible mantener su autonomía vital según lo previsto en el artículo 28.3.

d) Que la donación y utilización posterior nunca tenga carácter lucrativo o comercial.

2. En el caso de que hubieren fallecido las personas de las que provienen los embriones o los fetos, será necesario que no conste su oposición expresa. Si el fallecido fuera menor de edad o una persona incapacitada, la donación tendrá lugar a no ser que conste la oposición expresa de quienes ejercieran, en vida de aquéllos, su representación legal.

CAPÍTULO II

Condiciones para la investigación biomédica con embriones y fetos humanos

Artículo 30. *Limitaciones a la investigación con los embriones y fetos vivos en el útero.*

Exclusivamente podrán autorizarse intervenciones sobre el embrión o el feto vivos en el útero cuando tengan un propósito diagnóstico o terapéutico en su propio interés, sin perjuicio de lo previsto legalmente sobre la interrupción voluntaria del embarazo.

Artículo 31 *Requisitos de utilización.*

1. Las investigaciones en embriones o fetos humanos o en sus estructuras biológicas deberán cumplir los siguientes requisitos:

a) Que se trate de embriones o fetos que se encuentren en alguna de las situaciones establecidas en el apartado 1 del artículo 28 de esta Ley.

b) Que se cuente con la donación de los embriones y fetos que se vayan a utilizar en las condiciones previstas en el artículo 29 de esta Ley.

c) Que se elabore un proyecto relativo a la utilización que pretende realizarse y cuente con el informe favorable

de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

d) Que la autoridad autonómica o estatal correspondiente haya dado su autorización a la utilización prevista.

2. El equipo responsable del proyecto autorizado deberá comunicar el resultado del mismo al órgano que dio su autorización al proyecto presentado, así como a la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

TÍTULO IV

Sobre la obtención y uso de células y tejidos de origen embrionario humano y de otras células semejantes

CAPÍTULO I

Sobre la utilización de ovocitos y preembriones

Artículo 32. *Donación de ovocitos y preembriones.*

1. La investigación con ovocitos y preembriones deberá contar con el consentimiento de las personas de las que provengan, las cuales podrán revocarlo en cualquier momento sin que afecte a la investigación realizada.

2. La donación de ovocitos y de preembriones se registrará por lo dispuesto en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

En el caso de los ovocitos, el consentimiento de las donantes hará referencia expresa a su autorización para la utilización de la técnica o técnicas concretas que vayan a aplicarse a los ovocitos que sean objeto de la donación. A tal fin, los profesionales sanitarios responsables de la obtención de dichos ovocitos suministrarán a las donantes la información oportuna previamente a que otorguen el consentimiento, debiendo dejarse constancia escrita de todo ello.

Artículo 33. *Obtención de células de origen embrionario.*

1. Se prohíbe la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación.

2. Se permite la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales humanas con fines terapéuticos o de investigación, que no comporte la creación de un preembrión o de un embrión exclusivamente con este fin, en los términos definidos en esta Ley, incluida la activación de ovocitos mediante transferencia nuclear.

CAPÍTULO II

Sobre la investigación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria

Artículo 34. *Garantías y requisitos para la investigación.*

1. La investigación o experimentación con ovocitos y preembriones sobrantes procedentes de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, o de sus estructuras biológicas, con fines relacionados con la obtención, desarrollo y utilización de líneas celulares troncales embrionarias o con otros fines no vinculados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida, deberán realizarse de

acuerdo con las condiciones establecidas en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, y cumplir los siguientes requisitos:

a) Que la investigación respete los principios éticos y el régimen jurídico aplicable, en especial lo dispuesto en esta Ley y en su normativa de desarrollo, y responda a los principios de pertinencia, factibilidad e idoneidad, en particular del investigador principal, del equipo de investigación y de las instalaciones del centro en el que se realizará la investigación.

b) Que se fundamente en un proyecto de investigación autorizado por la autoridad estatal o autonómica competente, previo informe favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y la Utilización de Células y Tejidos Humanos, en el supuesto de proyectos en las materias previstas en el artículo 35.

2. La autorización de los proyectos de investigación estará condicionada a que el proyecto incorpore al menos los siguientes elementos:

a) La autorización de la dirección del centro en el que se realizará la investigación, así como el informe favorable del Comité de Ética de la Investigación que le corresponda.

b) La indicación de las relaciones e intereses comunes existentes de cualquier naturaleza, o la ausencia de éstos, entre el equipo y el centro que hayan llevado a cabo cada uno de los procesos de reproducción asistida que hayan generado los preembriones o intervenido para la obtención de los ovocitos.

c) El compromiso escrito de suministrar a la autoridad pública correspondiente los datos que permitan identificar y conocer la conservación de las líneas celulares que pudieran obtenerse como consecuencia del desarrollo de la investigación.

d) El compromiso de la cesión con carácter gratuito de las líneas celulares que puedan obtenerse en el desarrollo de la investigación, para su utilización por otros investigadores.

e) En el caso de la utilización de ovocitos o preembriones, la indicación y la justificación de su número y origen y el documento de consentimiento informado firmado por los donantes o progenitores, respectivamente.

Artículo 35. Informe de la Comisión de Garantías para la Donación y la Utilización de Células y Tejidos Humanos.

1. Requerirán el informe previo favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, los proyectos de investigación que versen en todo o en parte sobre las siguientes materias:

a) La investigación con preembriones humanos para la derivación de líneas celulares, para la investigación embriológica y para otros usos de investigación, excepto aquellos relacionados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida.

b) La investigación con células troncales embrionarias humanas.

c) La activación de ovocitos mediante transferencia nuclear para su uso con fines terapéuticos o de investigación.

d) Cualquier otra técnica que, utilizando en todo o en parte muestras biológicas de origen humano, pueda dar lugar a la obtención de células troncales.

e) La investigación con células o tejidos embrionarios obtenidos por cualquiera de los procedimientos señalados en el artículo 33.2.

f) Cualquier otra línea de investigación que incluya material celular de origen embrionario humano u otro funcionalmente semejante.

g) La investigación con líneas de células troncales embrionarias que provengan de otro país, intracomunita-

rio o extracomunitario. Dicho origen vendrá especificado en el proyecto presentado a informe.

2. La autoridad que concedió la autorización a los proyectos de investigación mencionados en el apartado anterior, anualmente deberá dar traslado de sus resultados a la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

Artículo 36. Acceso a los ovocitos y a los preembriones crioconservados.

El Instituto de Salud Carlos III garantizará el acceso a los preembriones crioconservados sobrantes de las técnicas de reproducción asistida que hayan sido donados con fines de investigación. Se seguirá el mismo criterio con los ovocitos donados para la investigación.

CAPÍTULO III

Sobre la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos

Artículo 37. Creación de la Comisión.

1. Se crea la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, como el órgano colegiado, adscrito al Instituto de Salud Carlos III, de carácter permanente y consultivo, dirigido a asesorar y orientar sobre la investigación y la experimentación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria humana, y a contribuir a la actualización y difusión de los conocimientos científicos y técnicos en esta materia.

2. Las comisiones homólogas que se constituyan en las Comunidades Autónomas tendrán la consideración de comisiones de soporte y referencia de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, y colaborarán con ésta en el ejercicio de sus funciones.

Artículo 38. Funciones de la Comisión.

1. La Comisión tendrá asignadas las siguientes funciones:

a) Asegurar las garantías científicas, éticas y legales que sean exigibles en relación con las investigaciones indicadas en el artículo 35 y evaluar anualmente sus resultados.

b) Emitir, a petición de las autoridades sanitarias del Estado y de las comunidades autónomas, informes sobre la investigación biomédica con células y tejidos de origen humano embrionario y sobre sus aplicaciones clínicas en el ámbito de la medicina regenerativa.

c) Emitir informe preceptivo sobre proyectos de investigación que requieran la entrada y/o salida de material embrionario. En el caso de proyectos de investigación con líneas de células troncales embrionarias procedentes de países no pertenecientes a la Unión Europea, la Comisión sólo emitirá su informe cuando el proyecto incorpore la documentación que acredite el origen, los procedimientos y garantías en la obtención y tratamiento de las líneas de células troncales y la normativa del país de origen que regula esta materia.

2. La Comisión emitirá el informe preceptivo sobre los proyectos de investigación recibidos en el plazo máximo de tres meses.

Artículo 39. *Composición de la Comisión.*

1. La Comisión constará de doce miembros. Todos ellos serán especialistas de reconocido prestigio en investigación en terapia celular o medicina regenerativa, en bioética y en derecho vinculado con temas biomédicos.

2. Los miembros de la Comisión actuarán en todo momento con criterios de independencia e imparcialidad.

3. Sus miembros serán nombrados por el Ministro de Sanidad y Consumo por periodos de tres años, con la siguiente distribución:

a) Seis representantes designados por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud a propuesta de las comunidades autónomas.

b) Seis representantes de la Administración General del Estado, dos por el Ministerio de Sanidad y Consumo, dos por el de Justicia y dos por el de Educación y Ciencia.

4. El Presidente de la Comisión será nombrado de entre sus miembros por el Ministro de Sanidad y Consumo.

5. El Secretario de la Comisión será un funcionario con rango de Subdirector General perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, que actuará con voz y sin voto.

6. Los miembros de la Comisión tendrán acceso a la información precisa sobre los proyectos de investigación con células y tejidos a que hace referencia este Título, sobre el Registro Nacional de Actividad y Resultados de los Centros y Servicios de Reproducción Asistida al que se refiere la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y sobre el Registro Nacional de Líneas Celulares.

CAPÍTULO IV

Sobre la promoción y coordinación de la investigación con células y tejidos de origen embrionario humano

Artículo 40. *Promoción y coordinación.*

1. La promoción y coordinación de la investigación con muestras biológicas de naturaleza embrionaria será responsabilidad del Ministerio de Sanidad y Consumo, a través del Instituto de Salud Carlos III, sin perjuicio de las competencias que puedan corresponder a las comunidades autónomas.

2. Los proyectos de investigación que deban ser informados por la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos serán remitidos a ésta por la autoridad competente, a través del Instituto de Salud Carlos III, por el procedimiento que se establezca reglamentariamente.

Artículo 41. *Registro de proyectos.*

El Instituto de Salud Carlos III será responsable del mantenimiento del registro de proyectos de investigación, cuyos datos se basarán en los que sean proporcionados por las autoridades competentes para autorizar los proyectos, y contará con la información actualizada sobre el registro de preembriones, ovocitos y líneas celulares disponibles en los centros de fecundación in vitro, en el Registro Nacional de Donantes y en el Banco Nacional de Líneas Celulares.

Dicho registro incluirá, al menos:

a) Los datos identificativos del centro donde se realizará el proyecto y del equipo investigador responsable de su ejecución.

b) La documentación aportada por el investigador principal en el que consten los objetivos, los protocolos

que se van a utilizar y los resultados esperables del proyecto.

c) El informe de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

d) La certificación de la autorización para realizar la investigación otorgada por parte de la autoridad a la que corresponda darla.

e) A la finalización de la investigación autorizada, un informe de evaluación de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

Artículo 42. *El Banco Nacional de Líneas Celulares.*

1. El Banco Nacional de Líneas Celulares tendrá una estructura en forma de red, con un nodo central encargado de la coordinación, y estará adscrito al Instituto de Salud Carlos III.

2. El Banco Nacional de Líneas Celulares promoverá la calidad y seguridad de los procedimientos sobre los que ejerza su competencia, mantendrá la confidencialidad de los datos y demás exigencias respecto de las actuaciones que lleve a cabo, de acuerdo con lo establecido en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y contemplará en sus actuaciones los principios de precaución, proporcionalidad y ausencia de lucro.

3. La Comisión Técnica del Banco Nacional de Líneas Celulares, cuya composición y funciones se determinarán por orden del Ministro de Sanidad y Consumo, velará porque el acceso a las líneas celulares para la ejecución de proyectos de investigación se realice dentro de los principios científicos, éticos y jurídicos vigentes y deberá contar con la información actualizada sobre el registro de embriones y líneas celulares disponibles en los centros de fecundación in vitro y en los bancos de líneas celulares.

Artículo 43. *Utilización de líneas celulares.*

La utilización de líneas celulares o de muestras biológicas que se deriven de las investigaciones a las que se refiere este título se regirá por lo establecido en esta Ley y, en su caso, en la normativa sobre ensayos clínicos y sobre utilización clínica de células y tejidos.

TÍTULO V

Análisis genéticos, muestras biológicas y biobancos

CAPÍTULO I

Disposiciones de carácter general

Artículo 44. *Objeto.*

Este título tiene por objeto:

1.º Establecer los requisitos que deben cumplir las instituciones y las personas que realicen los análisis genéticos y traten o almacenen datos genéticos de carácter personal y muestras biológicas.

2.º Velar por el correcto empleo de las muestras biológicas para investigación biomédica.

3.º Establecer los requisitos que deben cumplir los biobancos para su creación y funcionamiento.

4.º Asegurar la gratuidad en todo el proceso de donación, cesión, almacenaje y utilización de muestras biológicas tanto para los sujetos fuente como para los depositantes, sin perjuicio de la compensación de los costes.

Artículo 45. *Principios rectores específicos.*

Además de las garantías establecidas en el título I de esta Ley, se aplicarán los siguientes principios:

a) Accesibilidad y equidad: deberá garantizarse la igualdad en el acceso a los análisis genéticos sin consideraciones económicas y sin requisitos previos relativos a posibles opciones personales.

b) Protección de datos: se garantizará el derecho a la intimidad y el respeto a la voluntad del sujeto en materia de información, así como la confidencialidad de los datos genéticos de carácter personal.

c) Gratuidad: todo el proceso de donación, cesión, almacenaje y utilización de muestras biológicas tanto para los sujetos fuente como para los depositantes, deberá estar desprovisto de finalidad o ánimo de lucro. Los datos genéticos de carácter personal no podrán ser utilizados con fines comerciales.

d) Consentimiento: deberá obtenerse previamente el consentimiento escrito del sujeto fuente o en su caso de sus representantes legales para el tratamiento de muestras con fines de investigación o de datos genéticos de carácter personal.

e) Calidad de los datos: los datos obtenidos de los análisis genéticos no podrán ser tratados ni cedidos con fines distintos a los previstos en esta Ley.

CAPÍTULO II

Análisis genéticos y tratamiento de datos genéticos de carácter personal

Artículo 46. *Indicación de los análisis genéticos.*

En los términos previstos en el artículo 1.2, los análisis genéticos se realizarán para la identificación del estado de afectado, de no afectado o de portador de una variante genética que pueda predisponer al desarrollo de una enfermedad específica de un individuo, o condicionar su respuesta a un tratamiento concreto.

Artículo 47. *Información previa a la realización de análisis genéticos con fines de investigación en el ámbito sanitario.*

Sin perjuicio de lo establecido en la legislación sobre protección de datos de carácter personal, antes de que el sujeto preste el consentimiento en los términos previstos en el artículo 48, deberá recibir la siguiente información por escrito:

1.º Finalidad del análisis genético para el cual consiente.

2.º Lugar de realización del análisis y destino de la muestra biológica al término del mismo, sea aquél la disociación de los datos de identificación de la muestra, su destrucción, u otros destinos, para lo cual se solicitará el consentimiento del sujeto fuente en los términos previstos en esta Ley.

3.º Personas que tendrán acceso a los resultados de los análisis cuando aquellos no vayan a ser sometidos a procedimientos de disociación o de anonimización.

4.º Advertencia sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados y su posible trascendencia para el

sujeto, así como sobre la facultad de este de tomar una posición en relación con recibir su comunicación.

5.º Advertencia de la implicación que puede tener para sus familiares la información que se llegue a obtener y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.

6.º Compromiso de suministrar consejo genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis.

Artículo 48. *Consentimiento.*

1. Será preciso el consentimiento expreso y específico por escrito para la realización de un análisis genético.

2. En el ámbito sanitario se podrán obtener y analizar muestras de personas fallecidas siempre que pueda resultar de interés para la protección de la salud, salvo que el fallecido lo hubiese prohibido expresamente en vida y así se acredite. A tal fin serán consultados los documentos de instrucciones previas y, en su defecto, el criterio de los familiares más próximos del fallecido.

El acceso de los familiares biológicos a la información derivada del análisis genético del fallecido se limitará a los datos genéticos pertinentes para la protección de la salud de aquéllos.

3. Para acceder a un cribado genético será preciso el consentimiento explícito y por escrito del interesado. El Comité de Ética de la Investigación determinará los supuestos en los que el consentimiento podrá expresarse verbalmente. En todo caso, cuando el cribado incluya enfermedades no tratables o los beneficios sean escasos o inciertos, el consentimiento se obtendrá siempre por escrito.

4. La realización de análisis genéticos sobre preembriones in vivo y sobre embriones y fetos en el útero requerirá el consentimiento escrito de la mujer gestante.

El análisis genético de un preembrión in vitro no transferido se regirá por lo establecido en la Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida.

Artículo 49. *Derecho a la información y derecho a no ser informado.*

1. El sujeto fuente será informado de los datos genéticos de carácter personal que se obtengan del análisis genético según los términos en que manifestó su voluntad, sin perjuicio del derecho de acceso reconocido en la legislación sobre protección de datos de carácter personal, que podrá suponer la revocación de la previa manifestación de voluntad libre otorgada.

2. Cuando el sujeto fuente haya ejercido el derecho a no ser informado de los resultados de un análisis genético sólo se suministrará la información que sea necesaria para el seguimiento del tratamiento prescrito por el médico y aceptado por el paciente. Cuando esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, se podrá informar a los afectados o a su representante legalmente autorizado. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades.

Artículo 50. *Acceso a los datos genéticos por personal sanitario.*

1. Los profesionales sanitarios del centro o establecimiento donde se conserve la historia clínica del paciente tendrán acceso a los datos que consten en la misma en tanto sea pertinente para la asistencia que presten al paciente, sin perjuicio de los deberes de reserva y confidencialidad a los que estarán sometidos.

2. Los datos genéticos de carácter personal sólo podrán ser utilizados con fines epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia cuando el sujeto

interesado haya prestado expresamente su consentimiento, o cuando dichos datos hayan sido previamente anonimizados.

3. En casos excepcionales y de interés sanitario general, la autoridad competente, previo informe favorable de la autoridad en materia de protección de datos, podrá autorizar la utilización de datos genéticos codificados, siempre asegurando que no puedan relacionarse o asociarse con el sujeto fuente por parte de terceros.

Artículo 51. *Deber de confidencialidad y derecho a la protección de los datos genéticos.*

1. El personal que acceda a los datos genéticos en el ejercicio de sus funciones quedará sujeto al deber de secreto de forma permanente. Sólo con el consentimiento expreso y escrito de la persona de quien proceden se podrán revelar a terceros datos genéticos de carácter personal.

Si no es posible publicar los resultados de una investigación sin identificar a los sujetos fuente, tales resultados sólo podrán ser publicados con su consentimiento.

2. En el caso de análisis genéticos a varios miembros de una familia los resultados se archivarán y comunicarán a cada uno de ellos de forma individualizada. En el caso de personas incapacitadas o menores se informará a sus tutores o representantes legales.

Artículo 52. *Conservación de los datos.*

1. Los datos genéticos de carácter personal se conservarán durante un período mínimo de cinco años desde la fecha en que fueron obtenidos, transcurrido el cual el interesado podrá solicitar su cancelación.

2. Si no mediase solicitud del interesado, los datos se conservarán durante el plazo que sea necesario para preservar la salud de la persona de quien proceden o de terceros relacionados con ella.

3. Fuera de estos supuestos, los datos únicamente podrán conservarse, con fines de investigación, de forma anonimizada, sin que sea posible la identificación del sujeto fuente.

Artículo 53. *Análisis genéticos en preembriones, embriones o fetos.*

Los resultados de los análisis genéticos realizados en material embrionario o fetal estarán sometidos a los principios de protección de datos y de confidencialidad establecidos en esta Ley. El mismo criterio regirá en relación con cualquier otra muestra biológica que pueda contener información genética de la persona que aportó su propio material biológico para la obtención de aquél.

Artículo 54. *Cribado genético.*

1. Los cribados genéticos estarán dirigidos a detectar una enfermedad o riesgo grave para la salud en el individuo participante o en su descendencia, con la finalidad de tratar precozmente la enfermedad u ofrecer el acceso a medidas preventivas.

2. Las autoridades sanitarias determinarán, basándose en criterios objetivos, la pertinencia del cribado genético en atención a las enfermedades a prevenir o tratar. Velarán, asimismo, por que se garantice el acceso universal y equitativo de la población para la cual está indicado el cribado, por la organización y planificación del programa, así como por la calidad de las pruebas de cribado, de las pruebas diagnósticas de segundo nivel y de las prestaciones preventivas y terapéuticas que se ofrezcan.

3. Para la realización del cribado se tendrán en cuenta los aspectos psico-sociales y su integración en el sistema sanitario. Asimismo, el programa específico de cribado de que se trate será evaluado por el comité de ética del centro donde se realice.

4. Se establecerán los procedimientos apropiados para el seguimiento y evaluación continuada del programa.

5. La participación en un cribado genético se ofrecerá a todos los miembros de la población a la que va dirigido, para lo cual será preciso el consentimiento por escrito previo de cada sujeto afectado en los términos previstos en los artículos 4 y 48.3.

6. La información previa a dicho consentimiento se hará por escrito y se referirá a:

a) Las características y objetivos que se persiguen con el cribado.

b) La naturaleza voluntaria de la participación.

c) La validez y fiabilidad de las pruebas de cribado y de las pruebas diagnósticas de segundo nivel.

d) La posibilidad de obtener falsos positivos y, en consecuencia, la necesidad de confirmar o descartar el diagnóstico.

e) Los períodos de tiempo que transcurrirán entre las distintas etapas del proceso del cribado.

f) Las posibilidades existentes de tratamiento y prevención de la enfermedad una vez diagnosticada.

g) Las incomodidades, riesgos y acontecimientos adversos que podrán derivarse del proceso diagnóstico, incluyendo los asociados a la toma de muestras y a las medidas terapéuticas o preventivas que ofrezca el programa.

7. Será de aplicación a las pruebas empleadas con ocasión de los cribados genéticos el régimen establecido por esta Ley para los análisis genéticos.

Artículo 55. *Consejo genético.*

1. Cuando se lleve a cabo un análisis genético con fines sanitarios será preciso garantizar al interesado un asesoramiento genético apropiado, en la forma en que reglamentariamente se determine, respetando en todo caso el criterio de la persona interesada.

2. El profesional que realice o coordine el consejo genético deberá ofrecer una información y un asesoramiento adecuados, relativos tanto a la trascendencia del diagnóstico genético resultante, como a las posibles alternativas por las que podrá optar el sujeto a la vista de aquél.

Artículo 56. *Requisitos de calidad.*

Todo el proceso de consejo genético y de práctica de análisis genéticos con fines sanitarios deberá ser realizado por personal cualificado y deberá llevarse a cabo en centros acreditados que reúnan los requisitos de calidad que reglamentariamente se establezcan al efecto.

Artículo 57. *Acreditación de centros de análisis genéticos.*

La autoridad autonómica o estatal competente acreditará los centros, públicos o privados, que puedan realizar análisis genéticos y que, en todo caso, habrán de cumplir lo dispuesto en los artículos 46 a 57 de esta Ley.

CAPÍTULO III

Utilización de muestras biológicas humanas con fines de investigación biomédicaArtículo 58. *Obtención de las muestras.*

1. La obtención de muestras biológicas con fines de investigación biomédica podrá realizarse únicamente cuando se haya obtenido previamente el consentimiento escrito del sujeto fuente y previa información de las consecuencias y los riesgos que pueda suponer tal obtención para su salud. Dicho consentimiento será revocable.

2. El consentimiento del sujeto fuente será siempre necesario cuando se pretendan utilizar con fines de investigación biomédica muestras biológicas que hayan sido obtenidas con una finalidad distinta, se proceda o no a su anonimización.

No obstante lo anterior, de forma excepcional podrán tratarse muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin el consentimiento del sujeto fuente, cuando la obtención de dicho consentimiento no sea posible o represente un esfuerzo no razonable en el sentido del artículo 3.i) de esta Ley. En estos casos se exigirá el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente, el cual deberá tener en cuenta, como mínimo, los siguientes requisitos:

- Que se trate de una investigación de interés general.
- Que la investigación se lleve a cabo por la misma institución que solicitó el consentimiento para la obtención de las muestras.
- Que la investigación sea menos efectiva o no sea posible sin los datos identificativos del sujeto fuente.
- Que no conste una objeción expresa del mismo.
- Que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal.

3. Sin perjuicio de lo establecido en el artículo 7, podrá fijarse una compensación económica por las molestias físicas, los gastos y otros inconvenientes que puedan derivarse de la toma de la muestra.

4. Cuando, por razones de salud, el sujeto fuente o su familia lo necesiten podrán hacer uso de las muestras, siempre que estén disponibles y no se encuentren anonimizadas.

5. La obtención de muestras biológicas de menores de edad y personas incapacitadas con fines de investigación biomédica, estará sometida a las siguientes condiciones:

- Que se adopten las medidas necesarias para garantizar que el riesgo de la intervención sea mínimo para el sujeto fuente.
- Que de la investigación se puedan obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
- Que estos conocimientos no puedan ser obtenidos de otro modo.
- Que se cuente con la autorización por parte de los representantes legales del menor o de la persona incapacitada o que, en su caso, existan garantías sobre el correcto consentimiento de los sujetos fuente.

6. En los estudios de diversidad genética se respetarán siempre las tradiciones locales y étnicas, evitando en todo caso prácticas de estigmatización y discriminación.

Artículo 59. *Información previa a la utilización de la muestra biológica.*

1. Sin perjuicio de lo previsto en la legislación sobre protección de datos de carácter personal, y en particular,

en el artículo 45 de esta Ley, antes de emitir el consentimiento para la utilización de una muestra biológica con fines de investigación biomédica que no vaya a ser sometida a un proceso de anonimización, el sujeto fuente recibirá la siguiente información por escrito:

- Finalidad de la investigación o línea de investigación para la cual consiente.
- Beneficios esperados.
- Posibles inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra, incluida la posibilidad de ser contactado con posterioridad con el fin de recabar nuevos datos u obtener otras muestras.
- Identidad del responsable de la investigación.
- Derecho de revocación del consentimiento y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.
- Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación: disociación, destrucción, u otras investigaciones, y que en su caso, comportará a su vez el cumplimiento de los requerimientos previstos en esta Ley. En el caso de que estos extremos no se conozcan en el momento, se establecerá el compromiso de informar sobre ello en cuanto se conozca.
- Derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.
- Garantía de confidencialidad de la información obtenida, indicando la identidad de las personas que tendrán acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente.
- Advertencia sobre la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una posición en relación con su comunicación.
- Advertencia de la implicación de la información que se pudiera obtener para sus familiares y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.
- Indicación de la posibilidad de ponerse en contacto con él/ella, para lo que podrá solicitársele información sobre el modo de hacerlo.

2. En el caso de utilización de muestras que vayan a ser anonimizadas, el sujeto fuente recibirá la información contenida en los apartados a), b), c) y d) de este artículo.

Artículo 60. *Consentimiento sobre la utilización de la muestra biológica.*

1. El consentimiento sobre la utilización de la muestra biológica se otorgará, bien en el acto de obtención de la muestra, bien con posterioridad, de forma específica para una investigación concreta.

2. El consentimiento específico podrá prever el empleo de la muestra para otras líneas de investigación relacionadas con la inicialmente propuesta, incluidas las realizadas por terceros. Si no fuera este el caso, se solicitará al sujeto fuente que otorgue, si lo estima procedente, un nuevo consentimiento.

3. El consentimiento podrá ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Artículo 61. Conservación y destrucción de las muestras.

1. En el caso de que la muestra sea conservada, el sujeto fuente será informado por escrito de las condiciones de conservación, objetivos, usos futuros, cesión a terceros y condiciones para poder retirarlas o pedir su destrucción. No obstante, las muestras biológicas utilizadas en investigación biomédica se conservarán únicamente en tanto sean necesarias para los fines que justificaron su recogida, salvo que el sujeto fuente haya otorgado su consentimiento explícito para otros usos posteriores.

2. Lo indicado en el apartado anterior se entiende aplicable en tanto los datos de identificación de la muestra no hayan sido sometidos a su anonimización de conformidad con lo previsto en esta Ley.

Artículo 62. Informe del Comité de Ética de la Investigación.

Será preciso, en todo caso, el informe favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro para la obtención y utilización de muestras biológicas para investigación biomédica y para estudios de biodiversidad, en particular cuando se haya previsto la utilización de muestras biológicas procedentes de personas fallecidas o cuando se pretenda la incorporación de una muestra biológica a una línea de investigación no relacionada con aquella para la que se obtuvo inicialmente consentimiento.

CAPÍTULO IV**Biobancos****Artículo 63. Interés científico.**

La autorización de la creación de un biobanco requerirá que su organización, objetivos y medios disponibles justifiquen su interés biomédico.

Artículo 64. Autorización.

1. Será competencia del Ministro de Sanidad y Consumo la creación de bancos nacionales de muestras biológicas que se estimen convenientes en razón del interés general.

2. Para la constitución de otros biobancos será precisa la autorización de la autoridad competente de la Comunidad Autónoma correspondiente.

Artículo 65. Titularidad.

1. La persona física o jurídica, pública o privada, que ostente la titularidad de un biobanco será el responsable del mismo.

2. Si se produjera el cambio de titularidad de la persona responsable del biobanco, o la modificación o ampliación de los objetivos de aquél, se comunicará tal circunstancia a la autoridad competente, que, en su caso, otorgará una nueva autorización.

Artículo 66. Organización del biobanco.

1. El biobanco deberá contar con un director científico, un responsable del fichero y estará adscrito a sendos comités externos, uno científico y otro de ética, respectivamente, que asistirán al director del biobanco en sus funciones.

2. El director del biobanco tendrá las siguientes obligaciones:

- a) Velar por el cumplimiento de la legislación vigente.

b) Mantener un registro de actividades del biobanco.

c) Garantizar la calidad, la seguridad y la trazabilidad de los datos y muestras biológicas almacenadas y de los procedimientos asociados al funcionamiento del biobanco.

d) Elaborar un informe anual de actividades, que pondrán a disposición de la autoridad que dio la autorización para creación del biobanco.

e) Atender las consultas o reclamaciones que puedan dirigirse al biobanco.

f) Elaborar el documento de buena práctica del biobanco.

g) Elaborar la memoria descriptiva que recoja las características de las colecciones, los criterios de inclusión y los propósitos para los cuales se constituye la colección, la forma en que se ha reunido la colección histórica, y la información que puede asociarse a las muestras.

3. El responsable del fichero atenderá las solicitudes de ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición formuladas por los sujetos fuente, de conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente sobre protección de datos de carácter personal.

Artículo 67. Registro Nacional de Biobancos.

1. Una vez constituido el biobanco según el procedimiento anterior, la autoridad competente procederá a su registro en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, bajo la dependencia del Instituto de Salud Carlos III. Previamente habrán de inscribirse en la Agencia Española de Protección de Datos, de conformidad con la legislación vigente. Los datos de este Registro se basarán en los que sean proporcionados por las autoridades competentes para autorizar los biobancos.

2. Cualquier persona o establecimiento público o privado que tengan una o más colecciones ordenadas de muestras o material biológico humano procedentes de personas identificadas o identificables, deberán inscribirlas, asimismo, en el Registro Nacional de Biobancos. Dicho requisito será independiente de su inscripción en los registros de otras instituciones debido a su especial naturaleza o finalidad.

3. El Ministerio de Sanidad y Consumo certificará la naturaleza y alcance de la colección una vez inscrita.

4. No estarán sometidas a la indicada inscripción las colecciones mantenidas por personas físicas para usos exclusivamente personales, ni las muestras, aunque estén ordenadas como colección, que se hayan obtenido para la realización de los análisis pertinentes con fines diagnósticos y, en su caso, de tratamiento del sujeto fuente, y que no se mantengan almacenados durante un período de tiempo superior al cumplimiento de estos objetivos.

Artículo 68. Inspecciones y medidas de control.

La autoridad competente llevará a cabo inspecciones periódicas para garantizar que los biobancos cumplen las condiciones de instalación, organización y funcionamiento con las que fueron autorizados.

Artículo 69. Obtención y cesión de muestras.

1. La obtención de muestras se realizará de acuerdo con lo previsto en el capítulo III de este título.

2. Las muestras almacenadas en el biobanco serán cedidas a título gratuito a terceros que las precisen con fines de investigación biomédica. Sólo se cederán muestras para las solicitudes que procedan de proyectos de investigación que han sido científicamente aprobados. La solicitud contendrá información acerca del proyecto a

desarrollar, compromiso explícito del centro solicitante y/o de los investigadores que participen en el proyecto de no utilizar el material solicitado para un uso diferente del señalado en el mismo. Llevará el visto bueno de los comités científico y ético del banco.

3. Podrán repercutirse con la cesión de cada muestra los costes de obtención, mantenimiento, manipulación, envío y otros gastos de similar naturaleza relacionados con las muestras. En cualquier caso la cantidad de muestra cedida será la mínima necesaria para la realización del proyecto.

4. La obtención, transporte, almacenamiento, manipulación y envío de muestras se hará en condiciones de bioseguridad, de conformidad con la legislación aplicable.

5. La denegación total o parcial por el biobanco de la entrega de las muestras que se le soliciten con fines de investigación biomédica requerirá una decisión motivada de la persona responsable, para lo que tendrá a la vista los informes previos respectivos del director científico y de los comités científico y ético que se mencionan en el artículo 66.1.

6. La cesión de muestras podrá ir acompañada de la información clínica asociada, en cuyo caso los datos estarán protegidos según lo dispuesto en la Ley de Autonomía del Paciente y la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal.

Artículo 70. *Derechos de los sujetos fuente.*

1. Será de aplicación para las muestras biológicas depositadas en biobancos lo dispuesto en los artículos del capítulo III del presente título relativos a la obtención, información previa, consentimiento, confidencialidad, cesión, conservación de datos y muestras, acceso a los datos y derecho a no ser informado.

2. No obstante lo establecido en el apartado anterior, las muestras biológicas que se incorporen a los biobancos podrán utilizarse para cualquier investigación biomédica, en los términos que prescribe esta Ley, siempre que el sujeto fuente o, en su caso, sus representantes legales hayan prestado su consentimiento en estos términos.

Artículo 71. *Clausura o cierre del biobanco.*

1. La autoridad competente podrá decidir, de oficio o a instancia de parte y mediante resolución motivada, la clausura o el cierre del biobanco en los casos en los que no se cumplan los requisitos sobre su creación, organización y funcionamiento establecidos en esta Ley, o cuando su titular manifieste la voluntad de no continuar con su actividad.

2. En dicha resolución se indicará, asimismo, el destino de las muestras almacenadas en el biobanco que vaya a ser clausurado o cerrado.

TÍTULO VI

Infracciones, sanciones y compensaciones por daños

Artículo 72. *Disposiciones generales.*

1. Las infracciones que establece esta Ley relativas a la obtención y uso de células y tejidos de origen humano, a la utilización de procedimientos invasivos en la investigación biomédica, así como a los datos genéticos de carácter personal, serán objeto de las sanciones administrativas correspondientes, previa instrucción del oportuno expediente, sin perjuicio de las responsabilidades civiles, penales o de otro orden que puedan concurrir.

2. La potestad sancionadora regulada en esta Ley se ejercerá, en lo no previsto en la misma, de conformidad con lo dispuesto en la Ley 30/1992, de Régimen Jurídico

de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, en la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad y en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

3. Cuando, a juicio de la Administración, la infracción pudiera ser constitutiva de delito o falta, el órgano administrativo dará traslado al Ministerio Fiscal, absteniéndose aquél de proseguir el procedimiento sancionador mientras la autoridad judicial no se haya pronunciado.

La sanción penal excluirá la imposición de sanción administrativa cuando aquélla se imponga por los mismos hechos y en función de los mismos intereses públicos protegidos, si bien deberán exigirse las demás responsabilidades que se deduzcan de otros hechos o infracciones concurrentes.

De no haberse estimado la existencia de delito o falta, la administración continuará el expediente sancionador tomando como base, en su caso, los hechos que los tribunales hayan considerado probados.

4. Las medidas administrativas que hubieran sido adoptadas para salvaguardar el derecho a la protección de la salud y la seguridad de las personas se mantendrán en tanto la autoridad judicial se pronuncie sobre las mismas.

5. Las infracciones muy graves prescribirán a los tres años; las graves, a los dos años, y las leves, a los seis meses. Las sanciones impuestas por faltas muy graves prescribirán a los tres años; las impuestas por faltas graves, a los dos años, y las impuestas por faltas leves, al año.

Artículo 73. *Responsabilidades.*

1. De las diferentes infracciones será responsable su autor.

2. Cuando el cumplimiento de las obligaciones previstas en esta Ley corresponda a varias personas conjuntamente, responderán de forma solidaria de conformidad con lo dispuesto en el artículo 130.3 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común. La misma norma será aplicable a los directores de los centros o servicios por el incumplimiento de las referidas obligaciones por parte de los profesionales biomédicos dependientes de aquéllos.

Artículo 74. *Infracciones.*

1. Las infracciones se calificarán como leves, graves, o muy graves, atendiendo a la lesividad del hecho, a la cuantía del eventual beneficio obtenido, a la alteración sanitaria y social producida y a su grado de intencionalidad.

2. Además de las contempladas en la Ley General de Sanidad, la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, la Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida, la Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de documentación clínica y en aquellas otras normas establecidas por las comunidades autónomas, a los efectos de esta Ley se consideran como infracciones leves, graves y muy graves, las siguientes:

A) Son infracciones leves:

Las que comporten el incumplimiento de cualquier obligación o la vulneración de cualquier prohibición establecidas en esta Ley, siempre que en razón de los criterios contemplados en este artículo no proceda su calificación como infracciones graves o muy graves.

B) Son infracciones graves:

a) La inobservancia de las prescripciones, condiciones, requisitos y autorizaciones previas que se establecen en esta Ley para el funcionamiento de los registros previstos en esta Ley.

b) La omisión de datos, consentimientos y referencias exigidas por esta Ley.

c) La ausencia de suministro de datos a la autoridad sanitaria que corresponda para el funcionamiento de los registros previstos en esta Ley, de los datos correspondientes.

d) La ruptura de las condiciones de confidencialidad de los datos de los donantes establecidas en esta Ley.

e) El incumplimiento de la gratuidad de la donación de preembriones, embriones y fetos, en los términos establecidos en la Ley.

f) El incumplimiento de las normas y garantías establecidas para el traslado de células y tejidos de origen embrionario humano entre países.

C) Son infracciones muy graves:

a) La realización de cualquier intervención dirigida a la introducción de una modificación en el genoma de la descendencia.

b) Mantener el desarrollo in vitro de los preembriones más allá del límite de 14 días siguientes a la fecundación del ovocito, descontando de ese tiempo el que pudieran haber estado crioconservados.

c) Mantener embriones o fetos vivos fuera del útero con cualquier fin distinto a la procreación.

d) La extracción de células o tejidos de embriones o fetos en desarrollo, de la placenta o de sus envolturas con fines que no sean diagnósticos o terapéuticos en el propio interés de aquellos, salvo en los casos previstos en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

e) El incumplimiento de lo dispuesto en el artículo 33.

f) La producción de híbridos interespecíficos que utilicen material genético humano, a salvo de lo previsto en la Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida.

g) La inobservancia de las prescripciones, condiciones, requisitos o autorizaciones previas que se establecen en esta Ley para la obtención y uso de células y tejidos de origen embrionario humano u otro funcionalmente semejante.

Artículo 75. Sanciones.

1. Las infracciones leves contra lo previsto en esta Ley serán sancionadas con multa de hasta 600 euros, las graves con multa desde 601 euros hasta 10.000 euros, y las muy graves desde 10.001 euros hasta 1.000.000 de euros.

2. La cuantía de la sanción que se imponga, dentro de los límites indicados, se graduará teniendo en cuenta el riesgo generado, la repercusión social de la infracción, el beneficio que haya reportado al infractor la conducta sancionada y la previa comisión de una o más infracciones contra esta Ley.

3. En todo caso, cuando la cuantía de la multa resulte inferior al beneficio obtenido por la comisión de la infracción, la sanción será aumentada hasta el doble del importe en que se haya beneficiado el infractor.

4. Si un mismo hecho fuera constitutivo de dos o más infracciones tipificadas en ésta u otras Leyes, se tomará en consideración únicamente aquella que comporte la mayor sanción.

5. Las cuantías de las multas serán revisadas y actualizadas periódicamente por el Gobierno, teniendo en cuenta la variación de los índices de precios al consumo.

6. Sin perjuicio de las sanciones previstas en este artículo, las infracciones graves o muy graves llevarán aparejadas la revocación de la autorización concedida para la investigación o actividad de que se trate.

Asimismo, en casos especialmente graves podrá acordarse la exclusión de autorización de cualquiera de las actividades reguladas en esta Ley por un período de uno a cinco años. Para la imposición de esta medida se tendrán en cuenta el riesgo generado, la repercusión

social de la infracción, el beneficio que haya reportado al infractor la conducta sancionada y la previa comisión de una o más infracciones contra esta Ley.

Artículo 76.

Los órganos competentes ejercerán las funciones de control e inspección, de oficio o a instancia de parte, así como la instrucción y resolución de expedientes sancionadores.

TÍTULO VII

El Comité de Bioética de España

Artículo 77. Naturaleza del Comité.

Se crea el Comité de Bioética de España, como órgano colegiado, independiente y de carácter consultivo, sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud.

Estará adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo, que designará su sede.

Artículo 78. Funciones.

1. Son funciones del Comité de Bioética de España:

a) Emitir informes, propuestas y recomendaciones para los poderes públicos de ámbito estatal y autonómico en asuntos con implicaciones éticas relevantes.

b) Emitir informes, propuestas y recomendaciones sobre materias relacionadas con las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud que el Comité considere relevantes.

c) Establecer los principios generales para la elaboración de códigos de buenas prácticas de investigación científica, que serán desarrollados por los Comités de Ética de la Investigación.

d) Representar a España en los foros y organismos supranacionales e internacionales implicados en la Bioética.

e) Elaborar una memoria anual de actividades.

f) Cualesquiera otras que les encomiende la normativa de desarrollo de esta Ley.

2. Los informes, propuestas, recomendaciones y demás documentos elaborados por el Comité de Bioética de España podrán ser publicados para general conocimiento y difusión, con pleno respeto a los derechos fundamentales constitucionalmente reconocidos.

3. El Comité de Bioética de España colaborará con otros comités estatales y autonómicos que tengan funciones asesoras sobre las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y Ciencias de la Salud y fomentará la comunicación entre ellos, sin perjuicio de sus competencias respectivas.

Artículo 79. Composición y designación de sus miembros.

1. El Comité estará constituido por un número máximo de doce miembros, elegidos entre personas acreditadamente cualificadas del mundo científico, jurídico y bioético. En su composición deberá procurarse la presencia equilibrada de las distintas disciplinas implicadas en las reflexiones bioéticas.

2. Los miembros del Comité serán nombrados por el Ministro de Sanidad y Consumo, de la forma siguiente:

a) Seis miembros, a propuesta de las comunidades autónomas, según lo acordado a tal efecto en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

b) Seis miembros propuestos por la Administración General del Estado en la proporción siguiente:

- 1.º Uno por el Ministerio de Justicia.
 - 2.º Uno por el Ministerio de Educación y Ciencia.
 - 3.º Uno por el Ministerio de Industria, Turismo y Comercio.
 - 4.º Tres por el Ministerio de Sanidad y Consumo.
3. El Presidente del Comité será nombrado de entre sus miembros por el Ministro de Sanidad y Consumo.
4. El Secretario del Comité será un funcionario con rango de Subdirector General perteneciente al Instituto de Salud Carlos III, que actuará con voz y sin voto.

Artículo 80. *Duración del mandato y ejercicio del cargo.*

1. Los miembros del Comité tendrán un mandato de cuatro años renovables por una sola vez, salvo que sustituyan, antes de la expiración del plazo, a otro miembro previamente designado, en cuyo caso su mandato lo será por el tiempo que reste hasta completar cuatro años contados desde el nombramiento del miembro originario, sin perjuicio de la posibilidad de renovación.

2. La renovación de los miembros se realizará por mitades cada dos años, salvo la primera, que será por sorteo.

3. Los miembros del Comité cesarán por las causas siguientes:

- a) Expiración de su mandato.
- b) Renuncia, que surtirá efectos por la mera notificación al Ministro de Sanidad y Consumo.
- c) Separación acordada por el Ministro de Sanidad y Consumo, previa audiencia del interesado, por incapacidad permanente para el ejercicio de su función, incumplimiento grave de sus obligaciones, incompatibilidad sobrevinida o procesamiento por delito doloso. A estos efectos, el auto de apertura del juicio oral se asimilará al auto de procesamiento.

4. Los miembros del Comité actuarán con independencia de las autoridades que los propusieron o nombraron y no podrán pertenecer a los órganos de gobierno de la Administración del Estado, comunidades autónomas o corporaciones locales, así como a las Cortes Generales o Asambleas Legislativas de las Comunidades Autónomas.

Artículo 81. *Funcionamiento.*

1. El Comité funcionará en Pleno y en Comisión Permanente. La composición y funciones de ambos órganos se determinarán reglamentariamente.

2. El funcionamiento del Pleno y de la Comisión Permanente se desarrollará en un reglamento interno, que aprobará el propio Comité en Pleno.

3. En dicho Reglamento se incluirán, al menos, los siguientes aspectos:

- a) Frecuencia de sus reuniones, que como mínimo serán trimestrales.
- b) Procedimientos deliberativos y de toma de decisiones.
- c) Extensión y límites del deber de confidencialidad de sus miembros.
- d) Independencia de los miembros y conflictos de intereses.
- e) Procedimiento de elección del Presidente.

TÍTULO VIII

Promoción y coordinación de la investigación biomédica en el Sistema Nacional de Salud

Artículo 82. *Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud.*

1. En la elaboración de la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud, integrada en el Plan de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica, el Ministerio de Sanidad y Consumo tendrá en cuenta las propuestas presentadas por las comunidades autónomas para el establecimiento de las áreas prioritarias, de acuerdo a las necesidades de salud de la población y a los objetivos de mejora en los servicios sanitarios y de salud pública.

En el ejercicio de sus competencias, las comunidades autónomas podrán establecer sus propios planes de investigación biomédica y dispondrán, a través de la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud, de un marco de referencia estatal para la mejor utilización de los recursos existentes y la adaptación estratégica de la investigación a los planes nacionales de actuación sanitaria.

2. En la elaboración de la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud se tendrán en cuenta los recursos humanos, materiales y presupuestarios necesarios para asegurar la financiación regular de la promoción y el desarrollo de la investigación científica y técnica de calidad en biomedicina.

Artículo 83. *Fomento de la actividad investigadora del Sistema Nacional de Salud.*

1. Las actividades de investigación habrán de ser fomentadas en todo el sistema sanitario como elemento fundamental para el progreso del mismo.

2. El Instituto de Salud Carlos III contribuirá a la vertebración de la investigación en el Sistema Nacional de Salud en los términos previstos en el artículo 48 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud, y fomentará y coordinará la investigación en biomedicina mediante la realización de investigación básica y aplicada, el impulso de la investigación epidemiológica y en salud pública, acreditación y prospectiva científica y técnica, control sanitario, asesoramiento científico-técnico y formación y educación sanitaria en biomedicina.

3. En el ámbito de la regulación sobre investigación recogida en el capítulo IV de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud, el Ministerio de Sanidad y Consumo y las comunidades autónomas fomentarán la intervención de los hospitales como núcleos vertebradores de la investigación en forma cooperativa y de red. En las redes de investigación podrán participar los centros de atención primaria.

4. En la ejecución de la investigación biomédica y en ciencias de la salud del Sistema Nacional de Salud podrán participar organismos públicos de investigación dependientes de la Administración General del Estado y de las comunidades autónomas, sean o no pertenecientes al Sistema Nacional de Salud, universidades y empresas e instituciones de carácter público o privadas sin ánimo de lucro que realicen actividades de investigación y desarrollo tecnológico.

Los programas incluidos en la investigación biomédica podrán ser ejecutados asimismo en colaboración con instituciones extranjeras de carácter internacional.

5. Los organismos, empresas e instituciones a las que se refiere el apartado anterior, podrán contratar para colaborar en la ejecución de las actividades de investigación y desarrollo tecnológico correspondientes a la Iniciativa Sectorial de Investigación, personal científico, expertos en desarrollo tecnológico y otros especialistas relacionados con actividades de I+D, en las condiciones establecidas en el artículo 17 de la Ley 13/1986, de 14 de abril, de Fomento y Coordinación General de la Investigación Científica y Técnica.

Artículo 84. Fomento y coordinación de la formación investigadora del personal del Sistema Nacional de Salud.

1. Las Administraciones públicas apoyarán la formación en el ámbito de la investigación biomédica mediante el desarrollo de las medidas que se señalan en esta Ley, la ejecución de programas de becas y ayudas y la mejora de sus condiciones de trabajo.

2. El Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud promoverá la investigación y la innovación tecnológica y metodológica en la formación sanitaria especializada.

Artículo 85. Carrera investigadora en los centros del Sistema Nacional de Salud.

1. Las Administraciones públicas fomentarán, en el marco de la planificación de sus recursos humanos, la incorporación a los servicios de salud de personal investigador en régimen estatutario.

En el supuesto de centros acogidos a las nuevas formas de gestión del Sistema Nacional de Salud de la Ley 15/1997, de 25 de abril, la incorporación de personal investigador se realizará en el régimen jurídico que corresponda.

En ambos supuestos dicha incorporación se realizará a través de los procedimientos legalmente establecidos.

2. Los centros del Sistema Nacional de Salud podrán contratar personal laboral temporal dedicado a actividades de investigación con arreglo a las siguientes condiciones:

a) Investigadores en formación, que serán licenciados o ingenieros una vez obtenido el Diploma de Estudios Avanzados o documento administrativo que lo sustituya de acuerdo con la nueva estructura de enseñanzas adaptada al Espacio Europeo de Educación Superior, por un periodo máximo de dos años, que deberán ser los siguientes a la obtención de dicho diploma, de conformidad con el Real Decreto 63/2006, de 27 de enero, por el que se aprueba el estatuto del personal investigador en formación.

b) Investigadores en perfeccionamiento, que serán doctores o especialistas que han superado la formación sanitaria especializada y que serán contratados para tareas de investigación en las condiciones previstas en el artículo 17.1.b) de la Ley de coordinación general de la investigación científica y técnica.

3. La selección y contratación de dicho personal deberá someterse a los principios de pública concurrencia, mérito y capacidad y de evaluación científica independiente propios de la comunidad científica.

4. Las actividades realizadas de acuerdo con lo dispuesto en el apartado 2 de este artículo, se incluirán en los baremos de méritos para la obtención de plazas de personal facultativo en las instituciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud. Asimismo se tendrán en cuenta en la promoción profesional de los profesionales del Sistema Nacional de Salud que desarrollan actividad asistencial.

5. Las Administraciones públicas, en el ámbito de sus competencias, podrán incluir la actividad investigadora como parte del sistema de reconocimiento del desarrollo profesional del personal estatutario, de acuerdo con lo previsto en el artículo 37 de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias.

6. En el ámbito de los respectivos servicios de salud se arbitrarán las medidas necesarias para facilitar la compatibilidad de la actividad asistencial y la científica en las profesiones sanitarias, de conformidad con la Ley 53/1984, de 26 de diciembre, de Incompatibilidades del personal al servicio de las Administraciones públicas.

Artículo 86. Movilidad del personal investigador.

1. Se fomentará la movilidad y el intercambio de investigadores vinculados a la investigación en salud de distintos centros en el marco nacional y del espacio europeo de investigación y de los acuerdos de cooperación recíproca con otros Estados.

Los funcionarios pertenecientes a cuerpos o escalas de investigación podrán ser autorizados a realizar labores relacionadas con la investigación científica y tecnológica fuera del ámbito orgánico al que estén adscritos, mediante los mecanismos de movilidad previstos en la normativa de función pública.

2. Siempre que una empresa de base tecnológica sea creada a partir de patentes o de resultados generados por proyectos de investigación financiados total o parcialmente con fondos públicos y realizados en centros de investigación, los funcionarios o personal estatutario que fundamente su participación en los mencionados proyectos, podrán solicitar la autorización para incorporarse a dicha empresa, mediante una excedencia temporal.

El Gobierno regulará las condiciones y el procedimiento para la concesión de dicha excedencia que, en todo caso, sólo podrá concederse por un límite máximo de cinco años. Durante este periodo, los excedentes tendrán derecho a la reserva del puesto de trabajo y a su cómputo a efectos de antigüedad. Si con anterioridad al último mes previo a la finalización del periodo por el que se hubiera concedido la excedencia el funcionario o personal estatutario no solicitara el reingreso al servicio activo, será declarado de oficio en situación de excedencia voluntaria por interés particular.

Artículo 87. Adscripción temporal de especialistas.

El Ministerio de Sanidad y Consumo, previa autorización del organismo correspondiente, podrá adscribir con carácter temporal, a tiempo completo o parcial, personal científico, expertos en investigación clínica y desarrollo tecnológico, que presten servicios en departamentos ministeriales, comunidades autónomas, universidades, organismos públicos de investigación y entidades públicas. Dicha adscripción se articulará de conformidad con la normativa del régimen jurídico del personal funcionario o laboral que le sea aplicable, en cada caso.

La adscripción a tiempo parcial del personal mencionado anteriormente será compatible con el desempeño, igualmente en régimen de prestación a tiempo parcial, del puesto de trabajo que viniera ocupando. También podrán contratar, por tiempo no superior a la duración de la Iniciativa Sectorial de Investigación en Salud, a cualquier tipo de personal no adscrito al sector público, conforme a lo establecido en el artículo 15.1, párrafo a), del Estatuto de los Trabajadores, y de conformidad con lo dispuesto en las correspondientes Ofertas de Empleo Público.

Artículo 88. Institutos y redes de investigación.

El Sistema Nacional de Salud colaborará con otras instituciones y organizaciones implicadas en la investigación para la utilización conjunta de infraestructuras científicas y el desarrollo de proyectos de investigación. A tal efecto, se promoverá la configuración de institutos de investigación biomédica en el seno de los centros del Sistema Nacional de Salud mediante la asociación de grupos de investigación.

A los efectos de la participación en las convocatorias del Ministerio de Sanidad y Consumo, la capacidad investigadora de dichos institutos podrá ser certificada por el propio Ministerio de Sanidad y Consumo, a propuesta del Instituto de Salud Carlos III o de las comunidades autónomas, por el procedimiento que se establezca reglamentariamente.

De acuerdo con lo previsto en el artículo 42.2 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de

las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, el plazo de resolución y notificación en el procedimiento de certificación a que se refiere este artículo será de doce meses.

Artículo 89. *Cooperación entre los sectores público y privado.*

1. Con el fin de incrementar la implicación del sector privado en la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud, se establecerán procedimientos de participación de entidades privadas que desarrollen actividades de investigación o de desarrollo tecnológico en la ejecución de las acciones de investigación del Sistema Nacional de Salud.

2. Para el cumplimiento del objetivo del apartado primero los centros del Sistema Nacional de Salud, las instituciones y organismos públicos de investigación biomédica y en ciencias de la salud y las universidades podrán celebrar convenios con entidades privadas que realicen actividades de investigación científica y desarrollo tecnológico. En estos convenios se podrá establecer la posibilidad de que el personal de estas entidades privadas participe en la ejecución de programas o proyectos de investigación del Sistema Nacional de Salud. En ningún caso, esta participación generará derecho al acceso a la función pública o al servicio de la Administración pública mediante una vinculación laboral o de otro tipo.

3. Las Administraciones públicas promoverán entornos propicios para el desarrollo de iniciativas privadas y fomentarán la creación de nuevas oportunidades empresariales que surjan del propio Sistema Nacional de Salud, incluida la constitución de sociedades de capital-riesgo orientadas a la inversión en investigación biomédica.

4. Asimismo, se adoptarán medidas que contribuyan a favorecer los adecuados retornos al Sistema Nacional de Salud, en atención a las inversiones realizadas en el ámbito de la investigación biomédica.

Artículo 90. *Financiación.*

1. Para la financiación de las actuaciones mencionadas en los artículos anteriores cuya gestión corresponda al Ministerio de Sanidad y Consumo se utilizarán los instrumentos de financiación previstos en el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica. Dicha financiación irá a cargo de las partidas presupuestarias de este Ministerio, sin perjuicio de los acuerdos de cofinanciación existentes o que se establezcan en el futuro con entidades públicas y privadas.

2. La financiación de las actuaciones mencionadas en el artículo anterior que gestione el Ministerio de Sanidad y Consumo se adecuará a lo previsto en el Plan Nacional de I+D+i, incluso cuando los fondos provengan de tarifas fijadas legalmente, y con cargo a partidas presupuestarias del citado departamento ministerial, sin perjuicio de la existencia de acuerdos de cofinanciación con entidades públicas o privadas.

Disposición adicional primera. *Utilización de células y tejidos humanos con fines terapéuticos.*

La utilización con fines terapéuticos de cualquier material biológico de origen humano a los que hace referencia esta Ley, se regirá, según corresponda por la Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y demás disposiciones que las desarrollen, sin perjuicio de lo previsto en el Título II de esta Ley en aquellos supuestos en que resulte de aplicación.

Disposición adicional segunda. *Fomento de la investigación biomédica por el Instituto de Salud Carlos III.*

Uno. Medio instrumental.

1. El Instituto de Salud Carlos III tendrá la consideración de medio propio instrumental y servicio técnico de la Administración General del Estado y de sus organismos y entidades de derecho público, en las materias que constituyen sus fines, y realizará los trabajos, servicios, estudios, proyectos, asistencias técnicas, obras y cuantas actuaciones le encomienden dichos organismos en la forma establecida en la presente disposición.

2. El importe a pagar por los trabajos, servicios, estudios, proyectos y demás actuaciones realizadas por medio del Instituto de Salud Carlos III se determinará aplicando a las unidades ejecutadas las tarifas que hayan sido fijadas, en función del coste del servicio, por resolución del Ministro de Sanidad y Consumo a propuesta de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III.

La compensación que proceda en los casos en los que no exista tarifa se establecerá asimismo por resolución del Ministro de Sanidad y Consumo.

3. En los supuestos previstos en el artículo 17.1 de la Ley de Fomento y Coordinación General de la Investigación Científica y Técnica, no será exigible la clasificación como contratista del Instituto de Salud Carlos III para ser adjudicatario de contratos con las Administraciones públicas.

Dos. Centros propios de investigación.

El Instituto de Salud Carlos III promoverá la investigación en áreas temáticas prioritarias mediante la constitución de unidades de investigación con la forma jurídica de fundación o cualquier otra adecuada a la naturaleza de las funciones que vayan a realizar. Estas unidades tendrán el carácter de centros propios de dicho Instituto.

Las aportaciones financieras otorgadas globalmente a dichos centros para su funcionamiento no se entenderán incluidas en el ámbito de aplicación de la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones.

Tres. Centros virtuales de investigación en forma de red.

El Instituto de Salud Carlos III establecerá los mecanismos para que las redes a las que se refiere el artículo 51 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, que superen los criterios de calidad e idoneidad, tras ser evaluadas convenientemente, puedan convertirse en centros virtuales de investigación en forma de red, con personalidad jurídica propia.

Disposición adicional tercera. *Formación de postgrado en Salud en el marco del Espacio Europeo de Educación Superior.*

La Escuela Nacional de Sanidad podrá impartir cursos de postgrado en Salud en el Marco del Espacio Europeo de Educación Superior.

Disposición transitoria primera. *Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.*

Entretanto se crea la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos prevista en el artículo 37 y siguientes de esta Ley, asumirá sus funciones previstas en el artículo 38, velando por el cumplimiento de las garantías y requisitos establecidos en el artículo 34 y 35 de esta norma legal, la Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos a la que se refiere el 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.

Disposición transitoria segunda. *Muestras almacenadas con anterioridad.*

Las muestras biológicas obtenidas con anterioridad a la entrada en vigor de esta Ley podrán ser tratadas con fines de investigación biomédica cuando el sujeto fuente haya dado su consentimiento o cuando las muestras hayan sido previamente anonimizadas. No obstante, podrán tratarse muestras codificadas o identificadas con fines de investigación biomédica sin el consentimiento del sujeto fuente, cuando la obtención de dicho consentimiento represente un esfuerzo no razonable en el sentido que se indica en el párrafo i) del artículo 3 de esta Ley, o no sea posible porque el sujeto fuente hubiera fallecido o fuera ilocalizable. En estos casos se exigirá el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente, el cual deberá tener en cuenta, como mínimo, los siguientes requisitos:

- Que se trate de una investigación de interés general.
- Que la investigación sea menos efectiva o no sea posible sin los datos identificativos del sujeto fuente.
- Que no conste una objeción expresa del mismo.
- Que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal.

Disposición transitoria tercera. *Comités Éticos de Investigación Clínica.*

Los Comités Éticos de Investigación Clínica dejarán de existir a partir del momento en que se constituyan los Comités de Ética de la Investigación. Hasta que dichos Comités se constituyan, los Comités Éticos de Investigación Clínica que estén en funcionamiento en los centros que realicen investigación biomédica, podrán asumir las competencias de aquéllos.

Disposición derogatoria única. *Derogación normativa.*

Queda derogada la Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos, y cuantas disposiciones que, cualquiera que sea su rango, sean contrarias a lo establecido en esta Ley. Asimismo, quedan derogados los apartados 5 y 6 del artículo 45, y los artículos 46, 47 y 50 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud; el título VII y los capítulos II y III del título VI de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad; la disposición adicional segunda de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida; y los artículos 10 y 11 del Estatuto del Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa, aprobado por Real Decreto 176/2004, de 30 de enero.

Disposición final primera. *Título competencial.*

Esta Ley se aprueba al amparo del artículo 149.1.15.^a y 16.^a de la Constitución Española, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica y en materia de bases y coordinación general de la sanidad.

El Estado y las comunidades autónomas adoptarán, en el ámbito de sus respectivas competencias, las medidas necesarias para garantizar la efectividad de esta Ley.

Disposición final segunda. *Aplicación supletoria.*

En lo no previsto en esta Ley serán de aplicación la Ley 41/2002, de 14 noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, siempre que no sea incompatible con los principios de esta Ley, y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Disposición final tercera. *Desarrollo reglamentario.*

Se faculta al Gobierno para dictar cuantas disposiciones resulten necesarias para el desarrollo y ejecución de esta Ley, y en particular para establecer:

- Las normas de intercambio y circulación, interna, intracomunitaria y extracomunitaria, de material biológico de origen humano con fines de investigación.
- Los requisitos básicos de acreditación y autorización de los centros, servicios y equipos biomédicos relativos a la obtención y utilización de cualquier material biológico de origen humano con fines de investigación biomédica.
- El funcionamiento y desarrollo de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, que sustituirá a la vigente Comisión de Seguimiento y Control de Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.
- El funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, el cual estará adscrito al Ministerio de Sanidad y Consumo.

Disposición final cuarta.

El punto 2 de la letra A) del anexo de la Ley 14/2006, de 26 de mayo, de técnicas de reproducción humana asistida, queda redactado en los siguientes términos:

«2. Fecundación in Vitro e inyección intracitoplásmica de espermatozoides con gametos propios o de donante y con transferencia de preembriones.»

Disposición final quinta. *Entrada en vigor.*

La presente Ley entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Por tanto, Mando a todos los españoles, particulares y autoridades, que guarden y hagan guardar esta Ley.

Madrid, 3 de julio de 2007.

JUAN CARLOS R.

El Presidente del Gobierno,
JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ ZAPATERO

12946 LEY 15/2007, de 3 de julio, de Defensa de la Competencia.

JUAN CARLOS I

REY DE ESPAÑA

A todos los que la presente vieren y entendieren. Sabed: Que las Cortes Generales han aprobado y Yo vengo en sancionar la siguiente ley.

PREÁMBULO

I

El artículo 38 de la Constitución reconoce la libertad de empresa en el marco de una economía de mercado y la garantía y protección de la misma por los poderes públicos, de acuerdo con las exigencias de la economía en general y, en su caso, de la planificación. La existencia de una competencia efectiva entre las empresas constituye uno de los elementos definitorios de la economía de mercado, disciplina la actuación de las empresas y reasigna los recursos productivos en favor de los operadores o las técnicas más eficientes. Esta eficiencia productiva se

Real Decreto 1716/2011, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN

18919 *Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.*

La disposición final tercera de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, faculta al Gobierno para dictar las disposiciones que resulten necesarias para el desarrollo y ejecución de esta ley, entre las que menciona expresamente los requisitos básicos de autorización de los centros, servicios y equipos biomédicos relativos a la obtención y utilización de cualquier material biológico de origen humano con fines de investigación biomédica, y el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.

Tal como se estableció en la Ley 14/2007, de 3 de julio, el objetivo de esta regulación es cumplir con el mandato de los artículos 20.1.b) y 44.2 de la Constitución Española, el primero de los cuales reconoce y protege los derechos a la producción y creación literaria, artística, científica y técnica, y el segundo encomienda a los poderes públicos la promoción de la ciencia y la investigación científica y técnica en beneficio del interés general. Este interés ha constituido la perspectiva desde la cual se dicta este real decreto, al entender que una investigación de calidad es aquella que se desarrolla con respeto de los derechos de los sujetos involucrados y bajo unas determinadas garantías de calidad.

De conformidad con el espíritu de la ley, las disposiciones de este real decreto serán de aplicación a la utilización de muestras biológicas con fines de investigación científica y técnica, lo cual incluye la innovación y el desarrollo como fin principal o secundario de la obtención, almacenamiento o cesión de las mismas. Los derechos de los sujetos habrán de ser respetados siempre que se utilice su material biológico para obtener nuevos conocimientos científicos, confirmar hipótesis, o realizar actividades de adecuación tecnológica, controles de calidad, docencia, etc.

El ámbito de esta investigación es el de la biomedicina, que a los efectos de este real decreto abarca las distintas disciplinas dedicadas al estudio de la salud humana, lo que excluye otras como la investigación forense regulada en la Ley Orgánica 10/2007, de 8 de octubre, reguladora de la base de datos policial sobre identificadores obtenidos a partir del ADN, y en los artículos 326, 363 y disposición adicional tercera de la Ley de Enjuiciamiento Criminal.

En este real decreto se plasman las diferentes estructuras en las que se desarrolla actualmente la investigación con muestras biológicas humanas en España. Así, se definen los conceptos «red de biobancos» y «biobanco en red» de una manera lo suficientemente abierta como para abarcar distintos modelos organizativos y facilitar que los promotores configuren estos establecimientos de la manera que mejor se adapte a sus necesidades.

Tal como estaba previsto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, se articula el sistema de autorización para la constitución y funcionamiento de los biobancos, y los requisitos básicos de su organización, que corresponde desarrollar a las Comunidades Autónomas y al Estado, a la vez que se establecen condiciones particulares para la creación de los biobancos nacionales.

El real decreto distingue entre el régimen general para el tratamiento de muestras biológicas con fines de investigación biomédica y el régimen específico que ha de aplicarse cuando este tratamiento se lleva a cabo en un biobanco. En ambos casos, se

insiste en la vinculación a los principios establecidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, con un énfasis especial en la necesidad de consentimiento expreso y escrito para la obtención y utilización de las muestras, en la obligación de respetar el derecho a la intimidad y a la autodeterminación informativa, y en la gratuidad de todo el proceso de tratamiento de las muestras. Se desarrolla el régimen de obtención y utilización de muestras de personas fallecidas, basado en los principios de la Ley 14/2007, de 3 de julio, y en los ya asentados en nuestro ordenamiento jurídico para la utilización de material biológico tras la muerte conforme a la Ley 30/1979, de 29 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos, y a su normativa complementaria. Estos principios se refieren al respeto a la voluntad del sujeto en vida y a la solidaridad y participación ciudadana en el progreso científico.

Por otra parte, se desarrolla la distinción marcada en el artículo 70.2 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, entre el régimen aplicable a las colecciones de muestras y a los biobancos, que queda justificada por las características particulares de estos establecimientos, entre las que destaca su vocación de servicio público, para poner a disposición de la comunidad científica el material biológico necesario para la investigación en unas óptimas condiciones que aseguren la competitividad y excelencia de la investigación en España.

Por un lado, el régimen aplicable a los biobancos se caracteriza porque las muestras biológicas que se incorporen a los biobancos podrán utilizarse para cualquier investigación biomédica, en los términos que prescribe la ley, siempre que el sujeto fuente o, en su caso, sus representantes legales hayan prestado su consentimiento en estos términos.

La segunda diferencia que debe subrayarse es la relativa a las posibilidades de cesión a terceros de las muestras: la vocación de servicio público de los biobancos hace imprescindible para su funcionamiento que el consentimiento del sujeto fuente incluya la cesión de las muestras en términos también más amplios que cuando se trata de muestras depositadas en colecciones, puesto que en este último caso es preciso un consentimiento expreso para cada cesión.

Con el fin de asegurar que la circulación de las muestras se mantenga en un entorno que preserve la tutela efectiva de las garantías debidas, este real decreto identifica las posibles fuentes de muestras que puedan ser almacenadas en un biobanco o conservadas en una colección, o directamente destinadas a un proyecto de investigación concreto, de modo que el intercambio se lleve siempre a cabo bajo un convenio o acuerdo documentado entre las partes.

De conformidad con el artículo 1.3 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, la investigación biomédica a la que se refiere este real decreto incluye la investigación de carácter básico y la clínica, con la excepción en este último caso de los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica, si bien quedan incluidas en el ámbito de aplicación de este real decreto las muestras biológicas de origen humano que hayan sido obtenidas en ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, siempre que se vayan a utilizar con fines de investigación biomédica.

Por último, se establece el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, tal como prevé la Ley 14/2007, de 3 de julio, con la finalidad principal de dar publicidad a la existencia de estos establecimientos y facilitar que la comunidad científica pueda acceder al material que albergan, y servir a la vez como medio de control.

De conformidad con la Directiva 2006/123/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, relativa a los servicios en el mercado interior, existe «razón imperiosa de interés general» para considerar negativo el sentido del silencio administrativo en los procedimientos de autorización previstos en este real decreto, porque se trata de actividades relacionadas con la salud pública.

El presente real decreto desarrolla parcialmente la disposición final tercera de la Ley 14/2007, de 3 de julio, y se dicta en el marco del régimen establecido en los capítulos III y IV, del título V, de dicha ley.

En la tramitación de este real decreto se han obtenido los informes de los Ministerios de Ciencia e Innovación, de Sanidad, Política Social e Igualdad, y de Política Territorial y

Administración Pública, y de la Agencia Española de Protección de Datos, y se ha ofrecido trámite de audiencia a los ciudadanos y a las comunidades autónomas.

Este real decreto se dicta al amparo del artículo 149.1.15.^a de la Constitución Española, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de fomento y coordinación de la investigación científica y técnica.

En su virtud, a propuesta de la Ministra de Ciencia e Innovación, con la aprobación previa del Vicepresidente del Gobierno de Política Territorial y Ministro de Política Territorial y Administración Pública, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 18 de noviembre de 2011,

DISPONGO:

TÍTULO PRELIMINAR

Disposiciones generales

Artículo 1. *Objeto.*

El presente real decreto tiene por objeto:

- a) Establecer los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica.
- b) Desarrollar el régimen del tratamiento de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica previsto en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- c) Regular el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.

Artículo 2. *Definiciones.*

Sin perjuicio de lo señalado en el artículo 3 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, a los efectos de este real decreto se entenderá por:

- a) «Anonimización de muestras biológicas de origen humano»: proceso por el cual deja de ser posible establecer por medios razonables el nexo entre una muestra biológica o dato de investigación y el sujeto al que se refieren.
- b) «Biobanco con fines de investigación biomédica»: establecimiento público o privado, sin ánimo de lucro, que acoge una o varias colecciones de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica, organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, con independencia de que albergue muestras con otras finalidades.
- c) «Biobanco en red»: biobanco con una única organización y una actividad descentralizada.
- d) «Biobanco nacional con fines de investigación biomédica»: biobanco con fines de investigación biomédica creado por la persona titular del Ministerio de Ciencia e Innovación por su especial interés general.
- e) «Cesión de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica»: transferencia de muestras biológicas a un tercero con fines de investigación biomédica.
- f) «Colección de muestras biológicas de origen humano»: conjunto ordenado y con vocación de permanencia de muestras biológicas de origen humano conservadas fuera del ámbito organizativo de un biobanco.
- g) «Colección de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica»: colección de muestras biológicas de origen humano destinadas a la investigación biomédica.

Quedan excluidas de este concepto las muestras biológicas de origen humano que se conserven exclusivamente para su utilización en un proyecto de investigación concreto,

siempre que su conservación no se vaya a extender más allá de la fecha de finalización de dicho proyecto y no vayan a ser cedidas.

h) «Colección de muestras biológicas de origen humano mantenidas para usos exclusivamente personales»: colección de muestras biológicas de origen humano mantenida por personas físicas en el ejercicio de actividades exclusivamente personales distintas de la investigación biomédica. Se considerarán actividades exclusivamente personales las realizadas fuera del ámbito del ejercicio de cualquier actividad profesional o económica.

i) «Muestras biológicas de origen humano conservadas para su utilización en un proyecto de investigación»: muestras biológicas de origen humano que se conserven fuera del ámbito organizativo de un biobanco exclusivamente para su utilización en un proyecto de investigación concreto, siempre que su conservación no se vaya a extender más allá de la fecha de finalización de dicho proyecto y no vayan a ser cedidas.

j) «Red de biobancos»: conjunto de biobancos que han suscrito un acuerdo de colaboración para desarrollar de manera conjunta toda o parte de su actividad.

k) «Responsable del fichero»: persona física o jurídica u órgano administrativo que atenderá las solicitudes de ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición formulados por los sujetos fuente, de conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente sobre protección de datos de carácter personal.

l) «Titular de la dirección científica del biobanco»: persona física, designada como tal por la persona titular del biobanco, sobre la que recaen las obligaciones indicadas en el artículo 66.2 de la Ley 14/2007, de 3 de julio.

m) «Titular del biobanco»: persona física o jurídica que ostenta la titularidad del biobanco y que se responsabiliza del mismo a los efectos de este real decreto.

n) «Tratamiento de muestras biológicas de origen humano»: conjunto de operaciones y procedimientos que permiten la obtención, conservación, almacenamiento, utilización y cesión de muestras biológicas de origen humano y, en su caso, de los datos asociados a las mismas.

Artículo 3. *Ámbito de aplicación.*

1. Las disposiciones de este real decreto serán de aplicación:

a) A los biobancos con fines de investigación biomédica, colecciones de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica y muestras biológicas de origen humano utilizadas en proyectos de investigación, incluidas las que se utilicen en el marco de un ensayo clínico.

b) A los biobancos, colecciones de muestras biológicas de origen humano y muestras biológicas de origen humano obtenidas con fines asistenciales o diagnósticos, en tanto todas o algunas de las muestras se vayan a utilizar también con fines de investigación biomédica.

2. Las disposiciones de este real decreto no serán de aplicación:

a) A las colecciones de muestras biológicas de origen humano mantenidas por personas físicas para usos exclusivamente personales distintos de la investigación biomédica, a las que será de aplicación, en su caso, la legislación sobre protección de datos de carácter personal.

b) A las muestras biológicas de origen humano, aunque estén ordenadas como colección, y a los biobancos, cuando las muestras se hayan obtenido y se utilicen exclusivamente con fines asistenciales o con cualquier otro fin profesional ajeno a la investigación biomédica.

c) A los preembriones y los ovocitos de origen humano, cuya conservación y tratamiento se llevará a cabo según lo dispuesto por la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, y su normativa de desarrollo.

d) A los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica, si bien quedan incluidas en el ámbito de aplicación de este

real decreto las muestras biológicas de origen humano que hayan sido obtenidas en ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios, una vez terminado el ensayo clínico correspondiente y siempre que entren a formar parte de una colección o de un biobanco.

TÍTULO I

Constitución, funcionamiento, organización y cierre de los biobancos con fines de investigación biomédica

CAPÍTULO I

Régimen general

Sección 1.ª Autorización para la constitución y funcionamiento, inspección y cierre de los biobancos

Artículo 4. Autorización para la constitución y funcionamiento de los biobancos.

1. La constitución de un biobanco con fines de investigación biomédica exige la previa obtención de la autorización de la autoridad competente.

2. Las Comunidades Autónomas son competentes para autorizar la constitución y funcionamiento de los biobancos en sus ámbitos competenciales respectivos, sin perjuicio de las competencias atribuidas al Ministerio de Ciencia e Innovación para la creación de Biobancos Nacionales. Corresponde a las Comunidades Autónomas determinar la autoridad competente a estos efectos en su ámbito territorial.

3. Los procedimientos de autorización para la constitución y funcionamiento de los biobancos deberán ajustarse a lo dispuesto por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

El plazo máximo en el que debe notificarse la resolución expresa será de tres meses contados a partir de la fecha en que la solicitud haya tenido entrada en el registro del órgano competente para su tramitación. El vencimiento de este plazo máximo sin haberse notificado resolución expresa legitima a los interesados que hubieran deducido la solicitud para entenderla desestimada por silencio administrativo.

Artículo 5. Requisitos mínimos para la concesión de la autorización para la constitución y funcionamiento de biobancos.

Los requisitos mínimos para la concesión de la autorización para la constitución y funcionamiento de un biobanco son los siguientes:

- a) Que la organización, objetivos y medios disponibles del biobanco justifiquen su interés biomédico.
- b) Que se haya designado a la persona titular de la dirección científica del biobanco y a la persona responsable del fichero.
- c) Que el biobanco esté adscrito a dos comités externos, uno científico y otro de ética.
- d) Que la actividad del biobanco no implique ánimo de lucro. No obstante, el biobanco podrá repercutir con la cesión de cada muestra los costes de obtención, cesión, mantenimiento, manipulación, procesamiento, envío y otros gastos de similar naturaleza relacionados con las muestras, de acuerdo con lo establecido en el artículo 69.3 de la Ley 14/2007, de 3 de julio.
- e) Que se haya inscrito el fichero de datos en el Registro General de Protección de Datos de la Agencia Española de Protección de Datos o, en su caso, en el registro de la agencia autonómica de protección de datos que resulte competente.

f) Que cuente con las instalaciones y medios indispensables para garantizar la conservación de las muestras en condiciones de calidad adecuada, incluyendo las medidas necesarias para preservar su integridad ante posibles fallos técnicos.

g) Que cumpla los requisitos indicados en este real decreto.

Artículo 6. *Solicitud de autorización para la constitución y funcionamiento de biobancos.*

1. La persona titular del biobanco será el encargado de solicitar la autorización para la constitución y funcionamiento del biobanco ante la autoridad competente.

2. A la solicitud de autorización se acompañará, como mínimo, la siguiente documentación:

a) Reglamento interno de funcionamiento del biobanco.

b) Reglamento interno de funcionamiento de los comités científico y de ética, y carta de aceptación de los miembros de los comités externos. En el caso de adscripción a un Comité de Ética de la Investigación ya autorizado, la documentación acreditativa de dicha adscripción sustituirá al reglamento del comité de ética y la carta de aceptación de sus miembros.

c) Plan estratégico de funcionamiento para los 5 primeros años, que incluya los recursos necesarios para el adecuado desarrollo de actividad del biobanco y las previsiones sobre su viabilidad económica.

d) Modelo de repercusión de costes a terceros para la cesión de muestras.

e) Documento acreditativo de la inscripción en el Registro General de Protección de Datos de la Agencia Española de Protección de Datos o, en su caso, en el registro de la agencia autonómica de protección de datos, y descripción de las medidas previstas para proteger los datos de carácter personal de acuerdo con lo previsto en la legislación vigente.

f) Memoria descriptiva que recoja la ubicación del biobanco, las características de las colecciones, los criterios de inclusión y los propósitos para los cuales se constituyen, la forma en que se han reunido las colecciones históricas y la información que puede asociarse a las muestras. Asimismo, incluirá las garantías de conservación de las muestras y sistemas disponibles para preservar su integridad en caso de fallos en los dispositivos de conservación.

g) Propuesta de titular de la dirección científica y de responsable del fichero del biobanco.

h) Plan de gestión de la calidad y plan de bioseguridad, que incluirá, entre otras previsiones, las condiciones de transporte del material biológico, así como el procedimiento para garantizar la trazabilidad de las muestras y de los datos.

i) En su caso, indicación de la existencia de comunicación previa al Instituto de Salud Carlos III de los datos relativos a las muestras que integran el biobanco como colección para fines de investigación biomédica conservada fuera del ámbito organizativo de un biobanco, según lo indicado en el apartado 2 de la disposición transitoria única de este real decreto, y número de hoja registral o número de orden de dicha colección en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.

Artículo 7. *Duración de la autorización para la constitución y funcionamiento de biobancos.*

Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 10, la autorización se concederá por un período indefinido.

Artículo 8. *Modificaciones de las condiciones y requisitos que motivaron la concesión de la autorización.*

1. Cualquier modificación sustancial en las condiciones y requisitos que motivaron la concesión de la autorización exige la previa obtención de la autorización de las autoridades competentes para autorizar la constitución y funcionamiento del biobanco.

Se consideran modificaciones sustanciales las relativas a:

- a) Los objetivos del biobanco;
- b) el esquema organizativo y de medios materiales y personales;
- c) la titularidad del biobanco;
- d) el reglamento interno de funcionamiento del biobanco y de los comités externos;
- e) la composición de los comités externos;
- f) las características de las colecciones, los criterios de inclusión y los propósitos para los cuales se constituyen;
- g) la información que puede asociarse a las muestras y
- h) el modelo de repercusión de los costes a terceros.

2. Los procedimientos de modificación sustancial en las condiciones y requisitos que motivaron la concesión de la autorización deberán ajustarse a lo dispuesto por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre.

El plazo máximo en el que debe notificarse la resolución expresa será de tres meses contados a partir de la fecha en que la solicitud haya tenido entrada en el registro del órgano competente para su tramitación. El vencimiento de este plazo máximo sin haberse notificado resolución expresa legitima a los interesados que hubieran deducido la solicitud para entenderla desestimada por silencio administrativo.

3. Las modificaciones no sustanciales deberán ser inmediatamente comunicadas a las autoridades competentes.

Artículo 9. *Inspecciones.*

Las autoridades competentes llevarán a cabo inspecciones periódicas para garantizar que los biobancos cumplen las condiciones de instalación, organización y funcionamiento con las que fueron autorizados.

Artículo 10. *Revocación de la autorización para la constitución y funcionamiento de biobancos.*

1. Las autoridades competentes para autorizar la constitución y funcionamiento del biobanco revocarán las autorizaciones cuando concurra alguna de las siguientes circunstancias:

- a) Cuando faltara alguno de los requisitos para obtener la autorización en el momento de su solicitud, o alguno de los documentos aportados para solicitarla hubiera sido declarado falso por sentencia judicial firme.
- b) Cuando el biobanco deje de cumplir, con posterioridad al otorgamiento de la autorización de constitución y funcionamiento, los requisitos establecidos para ser autorizado, sin perjuicio de lo indicado en el artículo 8.

2. En la resolución de revocación se dispondrá expresamente el destino de las muestras almacenadas en el biobanco, que podrá consistir en:

- a) La destrucción de las muestras.
- b) La cesión de las muestras a otro biobanco.
- c) La conservación de las muestras para su utilización en proyectos de investigación concretos o integradas en una colección.

3. Los procedimientos de revocación de la autorización para la constitución y funcionamiento de biobancos deberán ajustarse a lo dispuesto por la Ley 30/1992, de 26 de noviembre.

El plazo máximo en el que debe notificarse la resolución expresa será de tres meses contados a partir de la fecha del acuerdo de iniciación.

Artículo 11. *Cierre del biobanco a solicitud de su titular.*

1. La persona titular de un biobanco podrá solicitar su cierre a las autoridades competentes para autorizar su constitución y funcionamiento.

2. En la resolución de cierre se dispondrá expresamente el destino de las muestras almacenadas en el biobanco, oída la persona titular del mismo. Dicho destino podrá consistir en:

- a) La destrucción de las muestras.
- b) La cesión de las muestras a otro biobanco.
- c) La conservación de las muestras para su utilización en proyectos de investigación concretos o integradas en una colección.

Sección 2.ª Organización de los biobancos

Artículo 12. *Titular del biobanco.*

La persona titular del biobanco solicitará la autorización para su constitución y funcionamiento, así como la modificación de la autorización y el cierre del biobanco, en su caso. Asimismo, será responsable de su funcionamiento, presentará el informe anual de actividades a las autoridades que autorizaron su constitución y funcionamiento, y designará a la persona titular de la dirección científica.

Artículo 13. *Titular de la dirección científica del biobanco.*

La persona titular de la dirección científica del biobanco tendrá las siguientes obligaciones:

- a) Velar por el cumplimiento de la legislación vigente.
- b) Mantener un registro de actividades del biobanco.
- c) Garantizar la calidad, la seguridad y la trazabilidad de los datos y muestras almacenadas y de los procedimientos asociados al funcionamiento del biobanco.
- d) Elaborar un informe anual de actividades, que incluirá, entre otros datos, una referencia a los acuerdos suscritos para la obtención y cesión de muestras.
- e) Atender las consultas o reclamaciones que puedan dirigirse al biobanco, sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 14.
- f) Dirigir la gestión ordinaria del biobanco.
- g) Elaborar el documento de buena práctica del biobanco.

En la elaboración de este documento se deberán tener en cuenta, en la medida de lo posible, las recomendaciones emitidas por los principales foros de expertos internacionales en gestión de muestras biológicas de origen humano, y en todo caso se tendrán en cuenta los principios generales establecidos por el Comité Español de Ética de la Investigación.

h) Elaborar las modificaciones de la memoria descriptiva que recoja las características de las colecciones, los criterios de inclusión y los propósitos para los cuales se constituye la colección, la forma en que se ha reunido la colección histórica y la información que puede asociarse a las muestras.

i) Gestionar la cesión de muestras, lo que supondrá, entre otras tareas, responder y, en su caso, satisfacer las peticiones al biobanco de cesión de muestras, así como acordar la incorporación al biobanco de colecciones desde otros centros; estas funciones podrán ser delegadas en otros órganos o personal del biobanco.

Artículo 14. *Responsable del fichero.*

La persona responsable del fichero atenderá las solicitudes de ejercicio de los derechos de acceso a sus datos personales, rectificación, cancelación u oposición

formulados por los sujetos fuente, de conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente sobre protección de datos de carácter personal.

Artículo 15. *Comités externos del biobanco.*

1. Los comités externos científico y de ética estarán integrados cada uno de ellos por un mínimo de cuatro miembros con conocimientos suficientes en las materias relacionadas con las funciones indicadas en los apartados 2 y 3 de este artículo, que no tengan participación directa en la actividad del biobanco.

Ambos comités contarán con sendos reglamentos internos de funcionamiento, que establecerán los mecanismos oportunos que aseguren la independencia y ausencia de conflictos de interés en el proceso de la toma de decisiones por parte de estos comités. En el caso de que, en relación con algún asunto concreto, concurra un interés personal o profesional directo para algún miembro de los comités externos, éste se abstendrá de intervenir.

El biobanco dará publicidad de la identidad de los miembros que componen los comités externos. Las funciones del comité de ética externo podrán ser asumidas por un Comité de Ética de la Investigación ya existente, que aplicará su propio reglamento.

2. Las funciones del comité científico serán:

a) Realizar la evaluación científica de las solicitudes de cesión de muestras y datos asociados a las mismas por parte del biobanco. En el caso de que el comité emita un dictamen desfavorable, éste tendrá carácter vinculante.

b) Asesorar a la persona titular de la dirección científica acerca de la adecuación de los procedimientos establecidos para garantizar la calidad, la seguridad y la trazabilidad de los datos y muestras almacenadas y de los procedimientos asociados al funcionamiento del biobanco, desde el punto de vista científico.

c) Asesorar a la persona titular de la dirección científica acerca de los aspectos científicos del documento de buena práctica del biobanco.

d) Asistir a la persona titular de la dirección científica sobre otras cuestiones que éste someta a su consideración.

3. Las funciones del comité de ética serán:

a) Realizar la evaluación ética de las solicitudes de cesión de muestras y datos asociados a las mismas. En el caso de que el comité emita un dictamen desfavorable, éste tendrá carácter vinculante.

b) Asesorar a la persona titular de la dirección científica acerca de la adecuación de los procedimientos establecidos para garantizar la calidad, la seguridad y la trazabilidad de los datos y muestras almacenadas y de los procedimientos asociados al funcionamiento del biobanco, desde el punto de vista ético.

c) Asesorar a la persona titular de la dirección científica acerca de los aspectos éticos y jurídicos previstos en el documento de buena práctica del biobanco.

d) Decidir los casos en los que será imprescindible el envío individualizado de información al sujeto fuente, en relación con las previsiones de cesión de sus muestras y con los resultados de los análisis realizados cuando puedan ser relevantes para su salud.

e) Asistir a la persona titular de la dirección científica sobre otras cuestiones que éste someta a su consideración.

Artículo 16. *Reglamento interno de funcionamiento del biobanco.*

El reglamento interno de funcionamiento del biobanco contendrá, como mínimo:

a) Los criterios de aceptación de muestras en el biobanco.

b) El procedimiento para la solicitud de muestras al biobanco y posterior entrega de las mismas por éste, en los términos previstos en el presente real decreto.

Artículo 17. *Biobanco en red y redes de biobancos.*

1. Cuando un biobanco se estructure en red, con una actividad descentralizada, se nombrará una persona responsable de su funcionamiento en cada centro que lo integre o área en la que se estructure.

2. Cuando varios biobancos se constituyan en una red de biobancos, el funcionamiento de la misma se establecerá en un reglamento interno. La constitución, modificaciones y desaparición de la red deberán ser comunicadas a todas las autoridades que concedieron las autorizaciones de constitución y funcionamiento de los biobancos que la componen.

CAPÍTULO II

Régimen especial de los biobancos nacionales

Artículo 18. *Creación, ámbito de actuación y regulación de los biobancos nacionales.*

1. La creación de un biobanco nacional es competencia de la persona titular del Ministerio de Ciencia e Innovación.

2. Los biobancos nacionales con fines de investigación biomédica serán creados por su especial interés general, que se determinará de acuerdo con alguno de los siguientes criterios:

- a) Dimensión o características de la población cuyas muestras estén almacenadas o se vayan a recoger.
- b) Naturaleza o características de las muestras o de las técnicas que se van a aplicar.
- c) Líneas de investigación que constituyan la finalidad del biobanco.

3. Será de aplicación a los biobancos nacionales lo dispuesto en este capítulo y en los artículos 12, 13, 14, 15, 16 y 17.

Artículo 19. *Titularidad.*

1. La titularidad de los biobancos nacionales corresponderá a la Administración General del Estado o a los organismos y entidades públicas vinculados o dependientes de ésta. En el caso de la Administración General del Estado, los biobancos nacionales estarán adscritos a un departamento ministerial.

2. La titularidad de un biobanco nacional podrá ser cedida a otro organismo o entidad pública o a la Administración General del Estado. Además, dentro de la Administración General del Estado, la adscripción de un biobanco nacional podrá ser cedida a otro departamento ministerial.

Por orden ministerial se establecerán las condiciones de la cesión y el período de vigencia.

TÍTULO II

Tratamiento de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica

CAPÍTULO I

Disposiciones generales

Artículo 20. *Normativa aplicable.*

Será de aplicación al tratamiento de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica lo dispuesto en los capítulos III y IV del título V de la Ley 14/2007, de 3 de julio.

Artículo 21. *Requisitos para la obtención de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica que conlleve algún riesgo para la salud.*

Cuando la obtención de una muestra biológica con fines exclusivos de investigación biomédica conlleve algún riesgo para la salud, ya sea por su naturaleza o por las características del sujeto fuente, la extracción de la misma deberá llevarse a cabo por un profesional con la cualificación suficiente para la realización del tipo de procedimiento requerido y en un centro acreditado o autorizado por las autoridades competentes para llevar a cabo procedimientos diagnósticos o terapéuticos de riesgo igual o superior al que pueda comportar dicha intervención.

Artículo 22. *Almacenamiento y conservación de muestras biológicas de origen humano.*

1. Las muestras biológicas de origen humano que vayan a ser destinadas a investigación biomédica podrán ser almacenadas en un biobanco o bien mantenerse conservadas para su utilización en un proyecto de investigación concreto o como colección para fines de investigación biomédica fuera del ámbito organizativo de un biobanco.

2. Finalidades de la obtención de las muestras:

a) Almacenamiento en un biobanco: las muestras que se incorporen a un biobanco podrán utilizarse para cualquier investigación biomédica en los términos que prescribe la Ley 14/2007, de 3 de julio, siempre que el sujeto fuente o, en su caso, sus representantes legales hayan prestado su consentimiento en estos términos.

b) Conservación como colección para fines de investigación biomédica: las muestras que se incorporen a una colección para fines de investigación biomédica conservada fuera del ámbito organizativo de un biobanco sólo podrán ser utilizadas para la finalidad concreta que conste en el documento de consentimiento, salvo nuevo consentimiento expreso del sujeto fuente para otra finalidad.

c) Conservación para su utilización en un proyecto de investigación: las muestras conservadas para su utilización en un proyecto de investigación concreto sólo podrán ser utilizadas en dicho proyecto de investigación, salvo nuevo consentimiento expreso del sujeto fuente para ser utilizadas en otros proyectos o líneas de investigación, en cuyo caso deben bien depositarse en un biobanco, bien pasar a integrarse en una colección que deberá ser comunicada al Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica en su caso.

Artículo 23. *Consentimiento para la obtención, el almacenamiento o la conservación y la utilización de muestras biológicas de origen humano.*

1. La obtención de las muestras, su almacenamiento o conservación y su posterior utilización requerirán el correspondiente consentimiento previo por parte del sujeto fuente, en el que se indicarán las finalidades de la obtención de las muestras.

Si las finalidades son varias, éstas podrán figurar en el mismo documento, si bien debe quedar garantizada en todo caso la facultad del sujeto fuente para otorgar su consentimiento para cada finalidad de modo independiente.

2. El documento de consentimiento para la obtención, almacenamiento o conservación y utilización de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica contendrá como mínimo la siguiente información para el sujeto fuente:

a) Descripción del proyecto de investigación en el que se vaya a utilizar la muestra o de las investigaciones o líneas de investigación para las cuales consiente.

b) Identidad de la persona responsable de la investigación, en su caso.

c) Indicación de que la muestra donada sólo pueda ser utilizada en el ámbito de las finalidades indicadas en el apartado 2 del artículo 22.

d) Indicación de que el biobanco y la persona responsable de la colección o proyecto de investigación tendrán a disposición del donante toda la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilice la muestra y de que el comité de ética externo del biobanco o el Comité de Ética de la Investigación que evaluó el proyecto de investigación decidirán en qué casos será imprescindible que se envíe la información de manera individualizada.

e) Beneficios esperados del proyecto de investigación o del biobanco.

f) Posibles inconvenientes vinculados con la donación y obtención de la muestra, incluida la posibilidad de ponerse en contacto con el sujeto fuente con el fin de recabar datos o muestras adicionales, proporcionarle la información prevista en el párrafo i) u otros motivos justificados, para lo que podrá solicitársele información sobre el modo de hacerlo, así como su facultad de tomar una posición al efecto.

g) Lugar de realización del análisis y destino de la muestra al término de la investigación. En el caso de que estos extremos se desconozcan en el momento, se establecerá el compromiso de informar sobre ello en cuanto se conozcan.

h) Indicación de que la muestra o parte de ella y los datos clínicos asociados o que se asocien en el futuro a la misma serán custodiados y en su caso cedidos a terceros con fines de investigación biomédica en los términos previstos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, y en este real decreto.

i) Posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud o la de sus familiares, derivada de los análisis genéticos que se realicen sobre su muestra biológica, así como sobre su facultad de tomar una decisión en relación con su comunicación

j) Mecanismos para garantizar la confidencialidad de la información obtenida, indicando la identidad de las personas que vayan a tener acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente respecto a los cuales no se haya previsto someter a procesos de anonimización.

k) Derecho de revocación del consentimiento, total o parcial, a ejercer en cualquier momento, y sus efectos, incluida la posibilidad de la destrucción o de la anonimización de la muestra y de que tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.

l) Posibilidad de incluir alguna restricción sobre el uso de sus muestras.

m) Renuncia a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados o potenciales beneficios que puedan derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con la muestra que cede para investigación. No obstante, y sin perjuicio de lo establecido en el artículo 7 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, podrá fijarse una compensación económica por las molestias físicas, los gastos y otros inconvenientes que puedan derivarse de la toma de la muestra.

n) En el caso de almacenamiento de muestras de menores de edad, garantía de acceso a la información indicada en el artículo 32 sobre la muestra por el sujeto fuente cuando éste alcance la mayoría de edad.

o) Que, de producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras, todo ello sin perjuicio de la información que deba recibir por escrito el sujeto fuente antes de otorgar su consentimiento para la obtención y utilización de la muestra.

p) En caso de muestras utilizadas en proyectos de investigación concretos, y en el caso de colecciones para fines de investigación biomédica conservadas fuera del ámbito organizativo de un biobanco, la opción escogida por el sujeto fuente entre las posibles como destino de la muestra al finalizar el proyecto o la investigación.

3. Cuando las muestras vayan a ser anonimizadas, sólo se deberá aportar la información mencionada en los párrafos a), b), c), e) y f).

4. El documento en el que conste el consentimiento del sujeto fuente para la obtención y utilización de sus muestras biológicas con fines de investigación biomédica

se expedirá en tres ejemplares. Uno de éstos se entregará al sujeto fuente, otro será conservado en el centro en el que se obtuvo la muestra y el tercero será conservado por el biobanco, o por la persona responsable de la colección o de la investigación, según corresponda.

5. El consentimiento podrá ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento.

Artículo 24. *Tratamiento excepcional de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica en ausencia de consentimiento expreso del sujeto fuente.*

Con carácter excepcional, las muestras codificadas o identificadas podrán tratarse con fines de investigación biomédica sin consentimiento del sujeto fuente cuando la obtención de dicho consentimiento no sea posible o represente un esfuerzo no razonable; se entenderá esfuerzo no razonable el que suponga el empleo de una cantidad de tiempo, gastos y trabajo desproporcionado.

En estos casos, el Comité de Ética de la Investigación correspondiente deberá emitir dictamen favorable, para el que deberá tener en cuenta, como mínimo, el cumplimiento de los siguientes requisitos:

- a) Que no se disponga de una alternativa viable para la realización del proyecto con otro grupo de muestras para las que se disponga de consentimiento.
- b) Que se trate de una investigación de interés general.
- c) Que la investigación, debidamente autorizada, se lleve a cabo por la misma institución que solicitó el consentimiento para la obtención de las muestras, en caso de que éste fuese necesario.
- d) En el caso de que se trate de muestras de sujetos identificados o identificables, que la investigación sea menos efectiva o no sea posible sin los datos identificativos del sujeto fuente.
- e) Que no conste una objeción expresa del sujeto fuente o de su representante legal.
- f) Que se garantice la confidencialidad de los datos de carácter personal.
- g) Que se han valorado el esfuerzo, el tiempo y los medios humanos, materiales y económicos necesarios para obtener el consentimiento.

Artículo 25. *Prioridad de los intereses asistenciales del sujeto fuente.*

1. Cuando las muestras fuesen obtenidas con finalidad inicialmente diagnóstica o terapéutica, el uso para investigación de las mismas en ningún caso podrá comprometer aquellos fines.

2. Corresponderá a los profesionales responsables del uso diagnóstico o terapéutico de la muestra, previo consentimiento del sujeto fuente, la asignación de una parte de la misma para su uso en investigación.

3. Cuando, por razones de salud, el sujeto fuente o su familia lo necesiten, podrán hacer uso de las muestras, siempre que estén disponibles y no se encuentren anonimizadas.

Artículo 26. *Obtención y utilización de muestras biológicas de personas fallecidas.*

1. La obtención y utilización de muestras biológicas de personas fallecidas podrá realizarse en el caso de que así lo hubieran dispuesto en vida o cuando no hubieran dejado constancia expresa de su oposición. A estos efectos se indagará la existencia de instrucciones previas y, en ausencia de éstas, se consultará a los familiares mas próximos del fallecido y a los profesionales que le atendieron en el centro sanitario, y se dejará constancia de las consultas realizadas.

Las muestras sólo podrán destinarse a investigación biomédica previo dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente al centro.

2. Las personas vinculadas a la persona fallecida por razones familiares o análogas podrán dirigirse a los responsables de los ficheros o de los tratamientos que contengan datos de dicha persona fallecida con la finalidad de notificar el óbito, aportando acreditación suficiente del mismo, y solicitar, justificando la concurrencia de un interés relevante, la cancelación de los datos o la anonimización de las muestras.

Artículo 27. Destino de las muestras una vez finalizada la investigación o el proyecto de investigación concreto.

El consentimiento específico otorgado por el sujeto fuente para que su muestra se incorpore a una colección para fines de investigación biomédica conservada fuera del ámbito organizativo de un biobanco, o se utilice en un proyecto de investigación concreto, preverá una de las siguientes opciones:

- a) La destrucción de la muestra una vez finalizado el proyecto o la investigación.
- b) La anonimización de la muestra biológica para usos posteriores.
- c) La posterior cesión gratuita de la muestra a un biobanco, siempre que se facilite información sobre el mismo y sobre las posibles finalidades de uso de la muestra.
- d) La posterior utilización de la muestra integrada en una colección para una línea de investigación relacionada con la inicialmente propuesta, incluso por un tercero mediante cesión gratuita, con la advertencia de que se solicitará el consentimiento específico del sujeto fuente para ello.

Artículo 28. Comunicación de datos de colecciones y muestras.

Los responsables de colecciones de muestras para fines de investigación biomédica conservadas fuera del ámbito organizativo de un biobanco y quienes conserven muestras biológicas para su utilización en un proyecto de investigación concreto deberán comunicar los datos relativos a las colecciones y a las muestras al establecimiento en cuyas instalaciones se conserven.

Artículo 29. Dictamen del Comité de Ética de la Investigación.

Para llevar a cabo una investigación con muestras biológicas de origen humano será preciso, en todo caso, el dictamen favorable de los Comités de Ética de la Investigación del establecimiento en cuyas instalaciones se vayan a utilizar las muestras o, en su defecto, del comité al que esté adscrito el centro para el que preste servicios la persona responsable de la investigación.

Artículo 30. Gratuidad de la donación y utilización de muestras biológicas de origen humano.

1. La donación y utilización de muestras biológicas de origen humano serán gratuitas, de acuerdo con lo dispuesto en los artículos 7 y concordantes de la Ley 14/2007, de 3 de julio.

2. La compensación económica resarcitoria que se pueda fijar por la obtención de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica sólo podrá compensar estrictamente las molestias físicas, los gastos de desplazamiento y laborales y otros inconvenientes que se puedan derivar de la toma de la muestra, y no podrá suponer un incentivo económico.

3. Cualquier actividad de publicidad o promoción por parte de centros autorizados que incentive la donación de células y tejidos humanos deberá respetar el carácter altruista de aquélla, y no podrá en ningún caso alentar la donación mediante la oferta de compensaciones económicas distintas de la estrictamente resarcitoria prevista en el apartado anterior.

Artículo 31. *Utilización de muestras biológicas de origen humano procedentes de otros países.*

Sólo se podrán utilizar muestras biológicas de origen humano procedentes de otros países, con fines de investigación biomédica, cuando en su obtención, almacenamiento o conservación y cesión se hayan observado, como mínimo, además de los requisitos previstos por la normativa relativa a la entrada y salida de muestras en el territorio español, las garantías previstas en el presente real decreto y demás normativa que resulte aplicable, lo cual será valorado por el Comité de Ética de la Investigación que evalúe el proyecto de investigación y, en su caso, por los comités externos del biobanco.

Artículo 32. *Disponibilidad de la información.*

1. Sin perjuicio de la información que deba recibir por escrito el sujeto fuente antes de otorgar su consentimiento para la obtención y utilización de la muestra, el biobanco, el responsable de la colección y el responsable del proyecto en el que se utilicen muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica facilitarán al sujeto fuente la disponibilidad de la información relativa a la utilización de su muestra por parte de terceros, salvo que aquélla hubiera sido anonimizada, y en concreto:

- a) Finalidad concreta de la investigación o investigaciones para las que se utilizó la muestra.
- b) Beneficios esperados y alcanzados.
- c) Identidad de la persona responsable de la investigación.
- d) Datos genéticos debidamente validados y relevantes para la salud que se hayan obtenido a partir del análisis de las muestras cedidas.
- e) Mecanismos para garantizar la confidencialidad de la información obtenida
- f) Identidad de las personas que hayan tenido acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente que no hayan sido sometidos a procesos de disociación o de anonimización.

2. El comité externo de ética del biobanco o el Comité de Ética de la Investigación que evaluó el proyecto de investigación decidirán en qué casos será imprescindible que se envíe la información al sujeto fuente de manera individualizada.

3. En el caso de utilización de muestras de menores de edad con fines de investigación biomédica, según lo previsto en el artículo 58.5 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, el biobanco y las personas responsables de la colección o del proyecto de investigación tendrán la información a la que se refiere el apartado 1 de este artículo a disposición de la persona representante legal del sujeto fuente hasta que éste alcance la mayoría de edad, y del propio sujeto fuente a partir de ese momento.

CAPÍTULO II

Régimen específico del tratamiento de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica por biobancos y por responsables de colecciones conservadas fuera del ámbito organizativo de un biobanco

Artículo 33. *Obtención de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica por biobancos y responsables de colecciones conservadas fuera del ámbito organizativo de un biobanco.*

1. Los biobancos y responsables de colecciones podrán obtener muestras biológicas de origen humano por cesión, por obtención de procedencia cadavérica o por obtención procedente de sujetos vivos.

En cualquier caso, la obtención estará sometida a los requisitos establecidos por la Ley 14/2007, de 3 de julio, y por este real decreto.

2. La cesión de muestras o de colecciones de muestras a biobancos y responsables de colecciones deberá ser formalizada mediante acuerdo escrito previo, sin perjuicio de lo indicado por los artículos 10 y 11 sobre disposición expresa del destino de las muestras almacenadas en el biobanco en las resoluciones de cierre o de revocación de la autorización para la constitución y funcionamiento del biobanco.

Dicho acuerdo será suscrito por la persona titular del biobanco o responsable de la colección de destino, por una parte, y por la persona titular del biobanco o responsable del centro o de la colección de procedencia de las muestras, por otra.

En aquellos casos en los que coincidan ambas partes no será necesario dicho acuerdo.

A los efectos de este apartado, se considerarán centros de procedencia de la muestra todos los centros de cualquier tipo, tanto públicos como privados.

3. En el caso de muestras de procedencia cadavérica, se tendrá en cuenta lo dispuesto en el artículo 26 y se requerirá un acuerdo escrito previo entre el biobanco o responsable de la colección de destino, por una parte, y el establecimiento de origen de la muestra por otra. En aquellos casos en los que coincidan ambas partes no será necesario dicho acuerdo.

Artículo 34. Cesión de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica por un biobanco o por la persona responsable de una colección para fines de investigación biomédica conservada fuera del ámbito organizativo de un biobanco.

1. El biobanco o responsable de una colección podrá ceder las muestras a la persona responsable de una investigación siempre que exista consentimiento del sujeto fuente para la cesión. Sólo se cederán muestras para las solicitudes que procedan de proyectos de investigación que han sido científicamente aprobados.

En cualquier caso, la cantidad de muestra cedida será la mínima necesaria para la realización del proyecto.

2. En el caso de los biobancos, si el documento de consentimiento no prevé el empleo de la muestra para la línea de investigación, relacionada con la inicialmente propuesta, que va a desarrollar el responsable de la investigación al que se ceden las muestras, será necesario que el sujeto fuente otorgue un nuevo consentimiento.

3. Las muestras y los datos asociados sólo se cederán por regla general de manera anónima o disociada. No obstante, en aquellos casos en los que la naturaleza del proyecto de investigación requiera disponer de datos clínicos adicionales acerca de los sujetos fuente, el biobanco o responsable de la colección coordinará la obtención de esta información con el centro donde se obtuvo la muestra, siempre que ésta no haya sido anonimizada. En estos casos, en la solicitud de la muestra se indicarán las medidas específicas que se aplicarán para garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal que pudiesen acompañar a la cesión.

4. La cesión requerirá una solicitud de la persona responsable de la investigación, en la que se hará constar el proyecto a desarrollar y el compromiso explícito de no utilizar el material solicitado para un uso diferente del señalado en el mismo, a la que se acompañará el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación correspondiente al proyecto para el que se solicitan las muestras.

En el caso de que el cedente sea un biobanco, la cesión deberá ser informada de forma positiva por los comités científico y de ética y por la persona titular de la dirección científica, a la vista de la solicitud presentada. No obstante, en aquellos casos en los que el Comité de Ética de la Investigación al que corresponda emitir el dictamen relativo al proyecto sea asimismo el comité de ética del biobanco, será suficiente con la emisión de un único dictamen relativo al proyecto.

5. La solicitud se acompañará además de un documento de acuerdo de cesión, que suscribirán la persona responsable de la investigación por una parte, y el biobanco o la persona responsable de la colección por otra, en el que se contemplará lo siguiente:

- a) La obligación por parte del destinatario de asegurar la trazabilidad de la muestra.
- b) Garantía de disponibilidad de la información genética validada y relevante para la salud que, en su caso, se obtenga del análisis de las muestras.

c) Para el caso de que el cedente sea un biobanco, el compromiso de observar el reglamento interno de funcionamiento del biobanco cedente en lo que sea aplicable.

d) El compromiso de destruir o devolver al biobanco o responsable de la colección el material sobrante una vez finalizado el proyecto.

6. En el caso de que el cedente sea un biobanco, la solicitud de cesión podrá ser denegada cuando se haya informado desfavorablemente por parte de alguno de los comités externos del biobanco o por la persona titular de la dirección científica, o cuando la persona responsable de la investigación haya incumplido alguno de los compromisos y obligaciones a los que se refieren los apartados anteriores en cesiones previas de muestras del mismo biobanco.

La denegación de la cesión de muestras deberá ser motivada y notificada a quien la haya solicitado.

En el supuesto de que el biobanco sea una entidad pública, el procedimiento para la cesión o denegación de la cesión deberá someterse a lo establecido en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre. En este supuesto, frente a la denegación de la cesión el solicitante podrá interponer los recursos que procedan según los artículos 107 y siguientes de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, en función de si la decisión pone o no fin a la vía administrativa según lo indicado en el artículo 109 de dicha ley.

7. El biobanco incluirá en su memoria anual una referencia a las cesiones de muestras realizadas, que recogerá la identificación de las personas responsables de las investigaciones, de los centros en el que se conservarán las muestras y de los proyectos de investigación.

TÍTULO III

Funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica

Artículo 35. Naturaleza del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.

El Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica tiene carácter público e informativo.

Artículo 36. Dependencia del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.

El Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica depende del Instituto de Salud Carlos III, que se encargará de su gestión, mantenimiento y actualización a través de la unidad que determine la persona titular de la dirección del Instituto de Salud Carlos III.

Artículo 37. Inscripción de datos en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.

1. La información del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica estará constituida por:

a) Los datos relativos a las autorizaciones de constitución y funcionamiento de los biobancos, así como a sus modificaciones y a las resoluciones de revocación de la autorización para la constitución y funcionamiento o de cierre de biobancos.

b) Los datos informativos relativos a los biobancos y su actividad y a las redes de las que forman parte, en su caso.

c) Los datos informativos relativos a colecciones de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica conservadas fuera del ámbito organizativo de un biobanco, procedentes de personas identificadas o identificables.

2. Estarán obligados a comunicar los datos indicados en el apartado anterior al Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica:

a) Los datos correspondientes a los párrafos a) y b) deben ser comunicados por las autoridades competentes para conceder las autorizaciones de constitución y funcionamiento en el plazo de dos meses tras la notificación de la resolución al interesado o tras la recepción de las comunicaciones de modificaciones no sustanciales.

b) Los datos correspondientes al párrafo c) deben ser comunicados por las personas o establecimientos públicos o privados que tengan una o más colecciones para fines de investigación biomédica conservadas fuera del ámbito organizativo de un biobanco en el plazo de dos meses tras la constitución de la colección o desde que se haya producido la modificación de la misma.

3. La inscripción en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica será independiente de la inscripción de los datos en los registros de otras instituciones debido a su especial naturaleza o finalidad.

Artículo 38. *Contenido y estructura del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.*

El Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica tendrá la estructura y contenido que figuran en el anexo de este real decreto.

Artículo 39. *Publicación y difusión del contenido del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.*

1. En la página web del Instituto de Salud Carlos III se publicará un catálogo que recoja información actualizada procedente del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.

2. La información contenida en el Registro Nacional de Biobancos estará a disposición de la Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior, del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

Disposición adicional única. *Puesta en marcha del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.*

El Instituto de Salud Carlos III adoptará las medidas necesarias para la puesta en marcha del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.

Disposición transitoria única. *Biobancos y colecciones preexistentes.*

1. Las colecciones para fines de investigación biomédica conservadas fuera del ámbito organizativo de un biobanco existentes a la entrada en vigor de este real decreto deberán comunicar al Instituto de Salud Carlos III los datos que se indican en el apartado 2.c) del anexo en el plazo de seis meses tras la entrada en vigor de este real decreto.

2. Las personas responsables de los biobancos existentes a la entrada en vigor de este real decreto deberán solicitar autorización para la constitución y funcionamiento de los biobancos ante la autoridad competente, para continuar realizando su actividad como biobancos.

Mientras no se les haya autorizado, y a partir del momento en que la autorización se deniegue, en su caso, se considerará que las muestras que integran dichos biobancos forman parte de una colección para fines de investigación biomédica conservada fuera del ámbito organizativo de un biobanco, y se les aplicarán las disposiciones de la Ley 14/2007, de 3 de julio, y en este real decreto referidas a tales colecciones, incluido el apartado anterior de esta disposición transitoria.

A partir del momento en que se les conceda la autorización para la constitución y funcionamiento, les serán de aplicación las disposiciones de la Ley 14/2007, de 3 de julio,

y de este real decreto referidas a biobancos. En este supuesto, se cancelarán las posibles anotaciones que pudieran haberse efectuado en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica cuando se consideraba que las muestras que los integraban formaban parte de una colección para fines de investigación biomédica conservada fuera del ámbito organizativo de un biobanco.

3. Los biobancos existentes a la entrada en vigor de este real decreto podrán ser reconocidos como biobancos nacionales con fines de investigación biomédica por el Ministerio de Ciencia e Innovación, si cumplen los requisitos y características indicados en los artículos 18 y 19.

Disposición final primera. *Título competencial.*

Este real decreto se dicta al amparo del artículo 149.1.15.^a de la Constitución Española, que atribuye al Estado la competencia exclusiva en materia de fomento y coordinación general de la investigación científica y técnica.

Disposición final segunda. *Habilitación normativa.*

Se faculta a la persona titular del Ministerio de Ciencia e Innovación para dictar cuantas disposiciones requiera la aplicación de lo dispuesto en este real decreto, y para modificar su anexo, sin perjuicio del desarrollo normativo que corresponda realizar a las Comunidades Autónomas.

Disposición final tercera. *Entrada en vigor.*

El presente real decreto entrará en vigor a los seis meses de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid, el 18 de noviembre de 2011.

JUAN CARLOS R.

La Ministra de Ciencia e Innovación,
CRISTINA GARMENDIA MENDIZÁBAL

ANEXO

Estructura y contenido del Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica

1. El Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica tendrá dos secciones, una dedicada a los biobancos con fines de investigación biomédica, y otra a las colecciones de muestras biológicas de origen humano para fines de investigación biomédica conservada fuera del ámbito organizativo de un biobanco.

2. En cada hoja registral constará la siguiente información actualizada:

a) Datos generales relativos a los biobancos:

1.º Número de orden.

2.º Fecha de inscripción.

3.º Denominación del biobanco.

4.º Datos de la persona titular del biobanco: nombre y apellidos o denominación social; número del documento nacional de identidad o número de identidad de extranjero, o número de identificación fiscal si se trata de una persona jurídica; nombre, apellidos, cargo, sexo y número del documento nacional de identidad o número de identidad de extranjero del representante legal, en caso de que sea una persona jurídica; sexo en caso de que se trate de una persona física; dirección de correo electrónico; número de teléfono; dirección completa.

5.º Datos de la persona titular de la dirección científica: nombre y apellidos o denominación social; número del documento nacional de identidad o número de identidad de extranjero, o número de identificación fiscal si se trata de una persona jurídica; nombre, apellidos, cargo, sexo y número del documento nacional de identidad o número de identidad de extranjero del representante legal, en caso de que sea una persona jurídica; sexo en caso de que se trate de una persona física; dirección de correo electrónico; número de teléfono; dirección completa.

6.º Datos de la persona responsable del fichero de datos de carácter personal: nombre y apellidos o denominación social; número del documento nacional de identidad o número de identidad de extranjero, o número de identificación fiscal si se trata de una persona jurídica; nombre, apellidos, cargo, sexo y número del documento nacional de identidad o número de identidad de extranjero del representante legal, en caso de que sea una persona jurídica; sexo en caso de que se trate de una persona física; dirección de correo electrónico; número de teléfono; dirección completa.

7.º Identidad y sexo de los miembros que componen el comité externo de ética, o Comité de Ética de la Investigación al que se adscribe.

8.º Identidad y sexo de los miembros que componen el comité externo científico.

9.º Dirección completa de la sede del biobanco.

10.º Dirección de correo electrónico del biobanco, y página web en su caso.

11.º Número de teléfono del biobanco.

12.º Finalidades del biobanco.

13.º Tipo y origen de las muestras almacenadas.

14.º Otros registros en los que esté inscrito el biobanco.

15.º Red de biobancos de la que forme parte el biobanco, en su caso.

16.º Comunidades Autónomas en las que está autorizado el biobanco.

b) Datos relativos a las autorizaciones de constitución y funcionamiento y cierre de los biobancos:

1.º Fechas de solicitud y de concesión de la autorización de constitución y funcionamiento.

2.º Fechas de solicitud y de concesión de la modificación, y motivo de la misma.

3.º Fecha y motivo de la revocación de la autorización para la constitución y funcionamiento o del cierre.

4.º Existencia de comunicación previa al Instituto de Salud Carlos III de los datos relativos a las muestras que integran el biobanco como colección para fines de investigación biomédica conservada fuera del ámbito organizativo de un biobanco, según lo indicado en el apartado 2 de la disposición transitoria única de este real decreto, en su caso, y número de hoja registral o número de orden de dicha colección en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica.

c) Datos relativos a las colecciones de muestras biológicas de origen humano para fines de investigación biomédica conservada fuera del ámbito organizativo de un biobanco:

1.º Número de orden.
2.º Fecha de inscripción.
3.º Datos de la persona responsable de la colección: nombre y apellidos o denominación social; número del documento nacional de identidad o número de identidad de extranjero, o número de identificación fiscal si se trata de una persona jurídica; nombre, apellidos, cargo, sexo y número del documento nacional de identidad o número de identidad de extranjero del representante legal, en caso de que sea una persona jurídica; sexo en caso de que se trate de una persona física; dirección de correo electrónico; número de teléfono; dirección completa.

4.º Finalidades de la colección.

5.º Tipo y origen de las muestras conservadas.

6.º Otros registros en los que esté inscrita la colección.

3. A cada biobanco o colección inscritos se les asignará un número de hoja registral o número de orden.

4. En el caso de que el funcionamiento de un biobanco, en virtud de su ubicación territorial, sea autorizado por varias Comunidades Autónomas, todas las autorizaciones se inscribirán en una sola hoja registral.