



**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES**

**LA PATENTABILIDAD DEL GENOMA HUMANO  
EN LA ERA DE LA BIOINFORMÁTICA. EL CASO**

**MYRIAD**

**THE PATENTABILITY OF THE HUMAN GENOME**

**IN THE ERA OF BIOINFORMATICS. THE**

**MYRIAD CASE**

David Álvarez Nistal

**GRADO EN BIOTECNOLOGÍA**

**Julio, 2020**



FIRMA DEL ALUMNO

Una firma manuscrita en tinta azul que parece decir "David".

Fdo: David Álvarez Nistal  
En León, a 1 de julio de 2020

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	6
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
3. REVISIÓN Y RESULTADOS.....	8
3.1. MARCO JURÍDICO E HISTÓRICO.....	8
3.1.1. Cuerpos normativos.....	8
3.1.2. Antecedentes: la patentabilidad de la materia biológica. El caso Chakrabarty (1972-1980).....	10
3.1.3. Excepciones de las patentes biotecnológicas.....	10
3.1.4. Los tres requisitos de patentabilidad. Críticas a la patentabilidad del ADN.....	11
3.1.4.1. <i>Novedad</i> .....	11
3.1.4.2. <i>No obviedad/Actividad inventiva</i> .....	12
3.1.4.3. <i>Utilidad/Aplicación industrial</i> .....	13
3.1.5. El caso Myriad (1990-2013).....	13
3.1.5.1. <i>Cáncer de mama y genes BRCA</i> .....	13
3.1.5.2. <i>Cronología de la concesión de las patentes</i> .....	14
3.1.5.3. <i>La polémica sobre la posición monopolística de Myriad</i> .....	15
3.1.5.4. <i>Proceso judicial</i> .....	15
3.2. DILEMAS ÉTICOS Y CIENTÍFICOS.....	17
3.2.1. Debate en torno al caso Myriad.....	17
3.2.2. ¿Son los genes “productos naturales”?.....	17
3.2.2.1. <i>Los diversos paradigmas: de la genética clásica a la era de la bioinformática y el Big Data</i> .....	18
3.2.2.2. <i>Los genes y el cáncer bajo el paradigma de la bioinformática y el Big Data</i> .....	19
3.2.2.3. <i>¿Encaja la decisión del caso Myriad en el paradigma científico actual?</i> .....	21
3.2.3. ¿Afectan las patentes genéticas a la dignidad humana? El debate en torno a la sacralidad del genoma humano.....	22
3.2.4. Patentes contrarias a la moralidad o al orden público.....	23
3.2.5. El amplio alcance de las patentes y la interferencia entre investigaciones.....	24
3.2.6. ¿Cuál ha sido la influencia del caso Myriad en la concesión de patentes genéticas?.....	24
3.2.7. Compartir los beneficios.....	26
3.2.8. Big Data y autonomía del paciente.....	27
4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	27
5. BIBLIOGRAFÍA.....	29
5.1. REFERENCIAS DOCTRINALES.....	29
5.2. OTRAS FUENTES.....	33

**RESUMEN:** El objetivo de este estudio ha sido investigar en torno al marco jurídico y los dilemas éticos y científicos relativos a la concesión de patentes genéticas en la era de la bioinformática y el Big Data, tomando como referencia la decisión del caso Myriad y la anulación de la mayoría de las patentes correspondientes a los genes *BRCA1* y *BRCA2*, relacionados con el cáncer de mama y de ovario. Para ello, se ha tomado como base la metodología de la ciencia jurídica, y se ha investigado en torno a la normativa, la jurisprudencia y la doctrina asociadas a la materia objeto de estudio. Se ha observado que el sistema de concesión de patentes genéticas en la era de la bioinformática ha iniciado una peligrosa deriva hacia el acaparamiento del genoma y el solapamiento entre investigaciones. La decisión del caso Myriad no solo no ha tenido influencia efectiva en la capacidad para obtener patentes genéticas por parte de las compañías, sino que, en todo caso, parece estar fomentando la implementación de algoritmos bioinformáticos de uso de datos para la obtención de dichas patentes. El equilibrio entre la libertad de acción de las empresas y el derecho a la salud de los pacientes ofrece cada vez mayores dificultades. En definitiva, cabe concluir que la decisión del caso Myriad resulta en cierta medida extemporánea con respecto al marco genético actual, y que la toma en consideración de dicho marco en un sistema de patentes requiere, tanto en EEUU como en Europa, una profunda reedificación.

**Palabras clave:** patentes, genoma, Myriad, *BRCA1/2*, bioinformática, Big Data.

**ABSTRACT:** This study aims to the investigation on the legal framework and the ethical and scientific dilemmas related to the concession of gene patents in the age of bioinformatics and Big Data, taking as a reference the decision of Myriad case and the annulment of most of the patents corresponding to the *BRCA1* and *BRCA2* genes, which are related to breast and ovarian cancer. To do that, I have used the methodology of Law, investigating on the regulations, the jurisprudence, and the legal doctrines associated with the subject of study. It has been observed that the system of the concession of gene patents in the bioinformatics age has started a dangerous drift towards genome hoarding and overlapping research. Not only has the Myriad case decision had no effective influence on the ability to obtain gene patents but, in any event, it seems to be encouraging the implementation of bioinformatic algorithms for the use of data to obtain such patents. The balance between the freedom of action of the companies and the right to health of the patients is becoming increasingly difficult. In short, it can be concluded that the decision of the Myriad case is to some extent out of season with the current genetic framework. In addition, taking into account that framework in a patent system requires a profound rebuilding, both in the US and in Europe.

**Keywords:** patents, genome, Myriad, *BRCA1/2*, bioinformatics, Big Data.

## **ABREVIATURAS**

ACLU (siglas en inglés): Unión Americana por las Libertades Civiles

ADPIC: Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio

ADNc: ADN codificante

BRCA1/2: Breast Cancer 1/2

CRI: Cancer Research Institute

DTSA: Ley de Defensa de los Secretos Comerciales

EPC: Convenio sobre la Patente Europea

EST: expressed-sequence tags

HBGF (siglas en inglés): factor de crecimiento de unión a la heparina

HIPAA: Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro de Salud

ICGC (siglas en inglés): Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer

LEP: Ley Estadounidense de Patentes

MPEP: Manual del Procedimiento de Examen de Patentes

NIH (siglas en inglés): Institutos Nacionales de la Salud

OEP: Oficina Europea de Patentes

OMC: Organización Mundial del Comercio

PGH: Proyecto Genoma Humano

TCGA (siglas en inglés): Atlas del Genoma del Cáncer

UE: Unión Europea

U.S.C. (siglas en inglés): Código de los EEUU

USPTO: (siglas en inglés): Oficina de Patentes y Marcas de los EEUU

## 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El progreso tecnológico ha experimentado, en los últimos dos siglos, formidables avances en todas las áreas de nuestra sociedad, repercutiendo enormemente en nuestro día a día. Las nuevas invenciones han permitido mejorar enormemente la vida de los ciudadanos en materia de ocio, transporte y salud, entre otras muchas. Muy especialmente, la biotecnología ha experimentado grandes avances durante los últimos 20 años, con una repercusión muy positiva en la medicina. La implementación de un sistema de concesión de patentes ha desempeñado un rol fundamental en dichos avances. La patente es una institución del ordenamiento jurídico que otorga una tutela jurídica muy especial sobre las invenciones. Supone un monopolio sobre un invento de 20 años. Durante dicho periodo, se excluye a terceros de la explotación del mismo en cualquiera de sus vertientes. Una patente concede, en consecuencia, un derecho exclusivo y excluyente a su poseedor (Martín, 2011). En Europa, existen 3 requisitos para la concesión de una patente: novedad, actividad inventiva y aplicación industrial. En EEUU, los dos últimos son sustituidos por no obviedad y utilidad (Cook-Deegan y Heaney, 2010).

En base a la necesidad de acompañar la biotecnología con los avances tecnológicos protegidos jurídicamente en otras áreas, la estructura de patentes se amplió al campo de la materia biológica. Este nuevo enfoque dio sus primeros pasos en EEUU. Con posterioridad, en el marco europeo se elaboró un cuerpo normativo *sui generis* aplicado a este tipo de invenciones, rodeado por un vasto paisaje ético (Nicol *et al.*, 2019). Comparado con el conjunto de países miembros de la Unión Europea (UE) y Japón, EEUU lidera holgadamente la concesión de patentes biotecnológicas anuales, desde el año 2000, con un porcentaje, en relación con el total, siempre superior al 30%, y en algunos casos incluso al 40% (Organization for Economic Cooperation and Development, 2017).

Con el advenimiento del Proyecto Genoma Humano (PGH), se inició el auge de solicitudes de patentes asociadas a secuencias de ADN. En 2005, un estudio mostró que el 20% de los genes humanos se encontraban patentados (Jensen y Murray, 2005). Si se consideran todas las secuencias de ADN patentadas, independientemente de su longitud, una investigación realizada en 2013 mostró similitudes con el 84% de los genes del genoma (Rosenfeld y Mason, 2013).

Es incuestionable la importancia de los avances en materia genética en su contribución al desarrollo de métodos de diagnóstico y tratamiento de enfermedades. En relación con ello, cobran especial importancia las patentes asociadas a dos genes, *BRCA1* (acrónimo de Breast Cancer 1, en inglés) y *BRCA2* (acrónimo de Breast Cancer 2, en inglés), concedidas a la compañía Myriad Genetics a finales del siglo pasado. Tales genes están estrechamente vinculados con el riesgo de padecer cáncer de mama o de ovario. Myriad desarrolló test

genéticos sobre esos genes, mediante los cuales era capaz de identificar dicho riesgo en sus pacientes (Cook-Deegan y Heaney, 2010). El 13 de junio de 2013, el Tribunal Supremo de los EEUU anuló la mayoría de las patentes asociadas a *BRCA1* y *BRCA2* que Myriad poseía. El criterio adoptado se fundamentó en la distinción entre las secuencias de ADN total y de ADN codificante (ADNc): las patentes de las primeras fueron anuladas, pero no las de las segundas. Según dicho criterio, entre ambos tipos de secuencias se sitúa la frontera para considerar o no una secuencia como “producto de la naturaleza” (Casetext, 2013).

En los últimos años, la medicina está virando hacia la era de la bioinformática y el Big Data. La integración y gestión de grandes volúmenes de información biológica han sembrado un fértil campo de aplicaciones. Dado el carácter multifactorial del cáncer, la importancia de estas nuevas tecnologías en este grupo de enfermedades está siendo especialmente significativa (Emmert-Streib *et al.*, 2015). Gracias ellas, se están logrando elucidar los factores clave que intervienen en los distintos tipos de cáncer, se están desarrollando terapias personalizadas altamente refinadas y específicas y, en definitiva, se está avanzando enormemente en el conocimiento de estas enfermedades (Xu *et al.*, 2019).

En este trabajo, se detallará, en primer lugar, el cuerpo normativo que rige en materia de patentes en EEUU y en Europa. A continuación, se realizará un viaje por los orígenes y la historia de la patentabilidad de la materia biológica, hasta llegar a las patentes genéticas y, muy especialmente, al caso Myriad. Posteriormente, se profundizará en torno a la decisión de este último caso, tomando como sistema de coordenadas la bioinformática y el Big Data, dada su ya incuestionable importancia en la actividad científica en nuestros días.

Los objetivos planteados son los siguientes:

- Investigar en torno al carácter de los genes en la era de la bioinformática y su sintonía con la decisión del caso Myriad (y con el sistema de patentes en general).
- Abordar los dilemas éticos y científicos asociados a la concesión de patentes genéticas en la era de la bioinformática, así como el encaje de la decisión del caso Myriad en los mismos (y del sistema de patentes en general).

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo, se ha acudido a la bibliografía general en materia de patentes biotecnológicas, y a las referencias más actualizadas en cuanto a los más recientes avances científicos y su relación con el caso Myriad. Para mostrar el carácter bioinformático de los genes en la actualidad, se ha acudido a diversas bases de datos, tanto genómicas como de otras fuentes de información biológica.

También se ha tomado como referencia la información contenida en las plataformas digitales de las Oficinas de Patentes Europea (OEP) y Estadounidense (USPTO). En cuanto a esta última, se ha hecho un seguimiento especial al Manual del Procedimiento de Examen de Patentes (MPEP), publicado y actualizado periódicamente tomando como referencia el Código de los EEUU (U.S.C., por sus siglas en inglés). También se han explorado bases de datos solicitud de patentes.

El estudio ha tomado como referencia la metodología de la ciencia jurídica, que estudia la normativa, la jurisprudencia y la doctrina. La normativa es el punto de partida, por eso la investigación comienza con el análisis del marco normativo. La jurisprudencia es también fundamental, porque constituye la aplicación e interpretación del marco jurídico al caso concreto. En lo referente a esta última, se ha acudido a bases de datos para la obtención de información acerca de los procesos judiciales más relevantes en la materia objeto de estudio. La investigación es un estudio de revisión bibliográfica. Por eso, el análisis de las diferentes interpretaciones doctrinales constituye el principal material de construcción del trabajo.

### **3. REVISIÓN Y RESULTADOS**

En todos los apartados que seguirán a continuación, se desarrollarán el marco jurídico e histórico y los dilemas éticos y científicos asociados a la concesión de patentes genéticas, poniendo muy especialmente el foco en el caso Myriad.

#### **3.1. MARCO JURÍDICO E HISTÓRICO**

El punto de partida para comprender el carácter de las patentes es la norma jurídica. Asimismo, siempre conviene echar una mirada a la historia y a los antecedentes para contextualizar la materia objeto de estudio. Tales asuntos serán tratados en los próximos apartados.

##### **3.1.1. Cuerpos normativos**

El origen de un cuerpo normativo europeo uniforme en materia de patentes se sitúa en el Convenio sobre la Patente Europea (EPC), celebrado en Munich el 5 de octubre de 1973. En este tratado multilateral, se sientan las bases y las líneas a seguir para la concesión de patentes en los países miembros (Oficina Española de Patentes y Marcas, sin fecha). Sobre su base, se crea la Organización Europea de Patentes, que comprende la Oficina Europea de Patentes (OEP), organismo administrativo encargado de la concesión o rechazo de las solicitudes de patentes expedidas en el ámbito europeo. España es miembro de la OEP desde el 1 de octubre de 1986 (Oficina Española de Patentes y Marcas, sin fecha).



La necesidad de adaptar el marco legal de patentes europeo a los crecientes avances en el campo de la biotecnología promueve la aprobación de la Directiva 98/44/CE, de 6 de julio. Su razón de ser es positivizar las prácticas administrativas de concesión de patentes biotecnológicas y armonizar el cuerpo jurídico en los diferentes Estados miembros (Martín, 2011). En el Considerando 15 de la Directiva, se señala que la deriva heterogénea de los sistemas de concesión de patentes biotecnológicas amenaza con desincentivar el comercio entre países y, por ende, con repercutir negativamente en el desarrollo de las invenciones y en el mercado interno de cada uno de ellos (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 1998). Todos los países miembros han incorporado la Directiva en su ordenamiento jurídico. La transposición a la legislación española tiene lugar mediante la ley 10/2002, de 29 de abril, que sustituye a la ley 11/1986, de 20 de marzo (España, 2002). La Directiva sigue una línea didáctica, dedicándose buena parte de su extensión a la exposición de conceptos relativos a la materia biológica. Está permeada por un elevado número de consideraciones de índole ética. Presenta 52 Considerandos, por 18 Artículos. En el Considerando 36, la Directiva toma como referencia el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC), firmado cuatro años antes, en el que se prevé la posibilidad de que los miembros de la Organización Mundial del Comercio (OMC) excluyan la patentabilidad de aquellas invenciones que puedan suponer un perjuicio para el orden público o la moralidad (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 1998).

La protección estadounidense de las patentes hunde sus raíces en los primeros años tras la creación de la nación, cuando fue promulgada la Constitución de 1787. En 1952 se edificó el cuerpo jurídico que rige actualmente la legislación en dicha materia en Estados Unidos: la Ley Estadounidense de Patentes (LEP). Dicha legislación se encuentra recogida en el Título 35 del Código de los Estados Unidos (U.S.C.). La Oficina de Patentes y Marcas de los EEUU (USPTO) es el organismo encargado de evaluar las solicitudes de patentes emitidas en el ámbito estadounidense. La USPTO publica y renueva periódicamente el denominado Manual de Procedimiento de Examen de Patentes (MPEP) (USPTO, sin fecha).

Cada marco legal tiene, en definitiva, su propio sistema de coordenadas. De forma general, el sistema estadounidense de concesión de patentes se caracteriza por una mayor laxitud y permisividad que el europeo (Nicol *et al.*, 2019).

### **3.1.2. Antecedentes: la patentabilidad de la materia biológica. El caso Chakrabarty (1972-1980)**

Tradicionalmente, la materia biológica era *per se* excluida de la posibilidad de ser patentada. (Ong, 2004). La decisión del Tribunal Supremo de los EEUU, con respecto al caso Diamond vs Chakrabarty, en 1980, supuso un punto de inflexión. En 1972, el científico Ananda Chakrabarty había solicitado la patente correspondiente a una bacteria del género *Pseudomonas*, capaz, gracias a la incorporación de un plásmido mediante un procedimiento de laboratorio, de degradar el petróleo crudo. La solicitud de patente no solo incluía la tecnología de modificación de la bacteria y sus aplicaciones industriales, sino también a la propia bacteria (Kevles, 1994). En primer término, la UPSTO no aceptó la patentabilidad de la bacteria, al tratarse de un organismo vivo. Sin embargo, tras un proceso judicial, el Tribunal Supremo, en una ajustada decisión, falló a favor de la misma, sosteniendo que la modificación de la bacteria era convenientemente significativa como para admitir una actividad inventiva, y no un mero descubrimiento (Kevles, 1994). Este precedente permitió sentar las bases para la patentabilidad, en todas sus vertientes, de la materia biológica.

En consonancia con ello, los genes fueron también incorporados al sistema de patentes. De la mano del PGH, iniciado en 1990, las solicitudes de patentes genéticas comenzaron a cobrar mucha fuerza (Cook-Deegan y Heaney, 2010). Muchas de ellas se mencionarán en los apartados posteriores y, muy especialmente, las correspondientes a los genes *BRCA1* y *BRCA2*, solicitadas por la compañía Myriad Genetics.

En el ámbito europeo, la patentabilidad de la materia biológica no fue abordada jurídicamente de un modo propio hasta la aprobación de la Directiva 98/44/CE. En su Artículo 2, la materia biológica es definida como toda aquella que “contenga información genética reproducible o autorreproducible en un sistema biológico” (art. 2 Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 1998). En su Artículo 3, se establece que “la materia biológica aislada de su entorno natural o producida por medio de un procedimiento técnico podrá ser objeto de una invención, aun cuando ya exista anteriormente en estado natural” (art. 3 Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 1998). Con la implantación de este nuevo marco legal, se abren las puertas, también en el marco europeo, a la patentabilidad de secuencias de ADN.

### **3.1.3. Excepciones de las patentes biotecnológicas**

Según la Sección 101 del Artículo 35 del U.S.C., existen cuatro categorías susceptibles de ser patentadas: procesos, máquinas, manufacturas y composición de la materia (BitLaw, 2018). Tales categorías se encuentran definidas también de manera detallada en la Sección 2016.03 del MPEP. En cuanto a las excepciones, la legislación estadounidense especifica las siguientes:

ideas abstractas, leyes de la naturaleza y fenómenos naturales. Tales excepciones se encuentran definidas de manera detallada en la Sección 2106.04 del MPEP (USPTO, 2019).

En el campo de las invenciones biotecnológicas, la normativa europea establece de forma clara dos líneas en la exclusión de la patentabilidad: aquellas cuya explotación comercial sea contraria al orden público o a las buenas costumbres; y, aquellas cuyo objeto recaiga en entidades biológicas (tanto animales y plantas como, por ejemplo, secuencias de ADN) cuyo procedimiento de obtención sea esencialmente biológico (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 1998). Con la aprobación de la Directiva 98/44/CE, se establece una lista (orientativa, no rigurosa) de invenciones no patentables por ser consideradas contrarias a la moralidad y al orden público: procedimientos de clonación de seres humanos; procedimientos de modificación genética de la línea germinal; utilización de embriones humanos con fines industriales o comerciales; y, procedimientos de modificación de la identidad genética de los animales que les supongan sufrimiento y cuya utilidad médica no sea sustancial (Martín, 2011).

#### **3.1.4. Los tres requisitos de patentabilidad. Críticas a la patentabilidad del ADN**

Son tres los requisitos fundamentales para la concesión de una patente: novedad, actividad inventiva (no obviedad en el marco estadounidense) y aplicación industrial (utilidad en el marco estadounidense) (Cook-Deegan y Heaney, 2010).

##### *3.1.4.1. Novedad*

El requisito de novedad implica la no presencia de la invención, con carácter previo a la solicitud de la patente, en el estado de la técnica. “Estado de la técnica” hace referencia a todo aquello que es accesible al público, tanto por medios orales como por medios escritos (Oficina Española de Patentes y Marcas, sin fecha). Esta condición de patentabilidad se ve reflejada en los Artículos 52 y 54 del EPC y en el Artículo 35-102 del U.S.C. (Idemark, 2009). En el sistema estadounidense, existe la posibilidad de conceder un periodo de gracia de un año, aun para aquellas invenciones que no cumplen este requisito. En el derecho europeo no existe, en cambio, dicha posibilidad, y la solicitud de la patente se anula con carácter inmediato (Martín, 2011).

En un principio, la información genética era considerada un conjunto indisociable del estado de la técnica. Uno de los principios iniciales del Proyecto Genoma Humano fue que todas las secuencias de ADN obtenidas debían de ser gratuitamente accesibles para el público, lo cual fue reflejado en los Principios Bermudas (National Human Genome Research Institute, 2019). Actualmente, con los avances en las técnicas de secuenciación, la información genética ha adquirido un carácter ubicuo y una alta asequibilidad, pudiendo accederse a ella a través de las distintas bases de datos y librerías genómicas. Sin embargo, la accesibilidad a la información

genética no está reñida con la posibilidad admitida de que una secuencia, definida en términos de una cierta función y aplicación, pueda suponer una novedad, tal y como se recoge en el Considerando 20 de la Directiva 98/44/CE (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 1998).

El precedente que sentó en Europa las bases de este enfoque fue la admisión, por parte de la OEP, de la patente, solicitada por la compañía Biogen, de una secuencia de ADN codificante para el alfa-interferón humano, utilizado como medicamento para el tratamiento de la esclerosis múltiple (Martín, 2011).

#### 3.1.4.2. *No obviedad/ Actividad inventiva*

Este requisito de patentabilidad se ve reflejado en los Artículos 52 y 56 del EPC y en la Sección 103 del Artículo 35 del USC (Idemark, 2009). Su fundamento reside en dos aspectos: la actividad inventiva del investigador y la capacidad para desarrollar el estado de la técnica más allá de lo que un experto en la materia podría hacer en el momento de la solicitud. La invenciones son patentables, los descubrimientos no (Martín, 2011).

En la Directiva 98/44/CE se descarta la exclusión de la patentabilidad de secuencias de ADN (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 1998). Si el aislamiento y la obtención de una cierta secuencia incluyen procedimientos no esencialmente biológicos, se admite la actividad inventiva, y pueden ser patentadas de acuerdo con este criterio (Idemark, 2009). En EEUU, el foco se centra más en la no obviedad, esto es, en la no evidencia de la invención a juicio de los entendidos en la materia en cuestión (Idemark, 2009). Bajo este requisito, durante un tiempo la USPTO rechazaba las patentes de aquellos genes para los que la secuencia parcial de aminoácidos para la que codificaban era conocida. La perspectiva cambió a raíz de la admisión, por parte de Tribunal del Circuito Federal, de la patente correspondiente al caso *In re Deuel* (1995), sobre un factor de crecimiento de unión a la heparina (HBGF, por sus siglas en inglés) (Casetext, 1995).

La solicitud de la patente puede comprender, además de la propia secuencia de DNA, las tecnologías implementadas para su aislamiento, manipulación, clonación o secuenciación. Podría argumentarse que, dada la estandarización de tales metodologías, carecen de actividad inventiva, y no son patentables. Sin embargo, en función del contexto científico de la solicitud, la metodología desarrollada sí puede revelar una profunda actividad inventiva. Ejemplo de ello es el caso *Amgen vs Chugai* (1991), donde fue aceptada la patente de un método de aislamiento del gen de la eritropoyetina, dado su carácter ingenioso y poco convencional en el momento de la solicitud (Casetext, 1992).

### 3.1.4.3. *Utilidad/Aplicación industrial*

En cualquier área industrial, se requiere que una determinada invención sea reproducible, es decir, que pueda repetirse el método de obtención del producto o el procedimiento patentado. Tradicionalmente, la materia biológica, dado su carácter cambiante y su heterogeneidad, era excluida de este requisito. Sin embargo, en la actualidad dicha exclusión ha sido ya superada (Martín 2011). En EEUU se exige, de forma más específica, la existencia de un uso práctico concreto, es decir, una utilidad. En Europa, en cambio, dicho presupuesto no es explicitado en la normativa, pero se infiere de la propia actividad inventiva que ha permitido desarrollar la invención (Martín, 2011).

En 1991, los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés), encabezados por su por aquel entonces director Craig Venter, solicitaron la patente de 337 secuencias parciales de tejido cerebral humano, denominadas *expressed-sequence tags* (EST) (Eisenberg, 1996). Tales secuencias se obtuvieron mediante metodologías ya conocidas y desarrolladas en aquel tiempo (transcripción reversa). Asimismo, la solicitud solo hacía referencia a funciones probables para dichas secuencias. En base a la falta de utilidad de las ETS, la UPSTO rechazó la patente (Eisenberg, 1996). Finalmente, los NIH retiraron la solicitud, y las EST pasaron a disposición pública (Berkowitz y Kevles, 1998). En el ámbito europeo, cabe destacar el caso de la solicitud de la patente para la secuencia codificante para la proteína relaxina H2 humana. Al no especificarse en la solicitud ninguna aplicación industrial concreta, dicha patente fue rechazada por la OEP en 2002 (World Intellectual Property Organization Magazine, 2006).

### 3.1.5. **Caso Myriad (1994-2013)**

En el ámbito de las patentes genéticas, el caso en torno a la compañía Myriad Genetics ocupa un lugar central y de mucha actualidad. No en vano es el caso más citado de entre todos los asociados a este tipo de patentes (Cook-Deegan y Heaney, 2010). En los próximos apartados, se abordarán pormenorizadamente la cronología y el impacto del caso.

#### 3.1.5.1. *Cáncer de mama y genes BRCA*

El cáncer de mama es un grupo de enfermedades cuyo denominador común es la división incontrolada de las células presentes en el tejido mamario, comúnmente las de los lóbulos. Si bien tradicionalmente era considerado una enfermedad individual, actualmente es concebido como un grupo relativamente heterogéneo, que engloba 4 subtipos moleculares y al menos 21 subtipos histológicos. El cáncer de mama encabeza el número de nuevos casos de cáncer detectados en 2020 (30%) y es el segundo cáncer que ha registrado mayor mortalidad en mujeres entre 2013 y 2017 (20,3%). Según estadísticas extraídas entre los años 2014 y 2016, la

probabilidad de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida es del 12,8%, y dicha probabilidad se acrecienta con el paso de la edad (American Cancer Society, 2020).

Son varios los factores de riesgos que pueden influir en el desarrollo de cáncer de mama. De forma general, se clasifican en no hereditarios (edad, estado reproductivo y hormonal y hábitos de vida -nutrición, consumo de alcohol o tabaco, etc.-) y genéticos o hereditarios (Winters *et al.*, 2017). Dentro de estos últimos, entran en escena los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Estos genes codifican para proteínas supresoras de tumores, encargadas de la reparación de los daños en el ADN. Mutaciones en dichos genes afectan negativamente a la maquinaria de reparación del ADN celular y, por ende, a la supresión tumoral. Tales mutaciones heredadas se asocian a un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama y de ovario en mujeres, y también se ha relacionado con otros tipos de cáncer (Instituto Nacional del Cáncer, sin fecha). En un estudio reciente, se obtuvo que un 72% de las mujeres que heredan mutaciones dañinas en *BRCA1*, y casi el 69% de las que las heredan para *BRCA2*, desarrollarán cáncer de mama antes de los 80 años. Los porcentajes correspondientes al desarrollo de cáncer de ovario antes de los 80 años se aproximan al 44% para mutaciones en *BRCA1* y al 17% para mutaciones en *BRCA2*, respectivamente (Kuchenbaecker *et al.*, 2017).

#### 3.1.5.2. Cronología de la concesión de las patentes

A principios de la década de los 90, tuvo lugar una creciente investigación en cáncer de mama por parte de las compañías genéticas (Gold y Carbone, 2010). En 1990, Mary-Claire King halló un vínculo entre el riesgo de padecer cáncer de mama y ovario y un gen situado en el cromosoma 17. Dicho gen fue nombrado, precisamente, *BRCA1*. En 1994, la empresa Myriad Genetics, fundada en Utah tres años antes, descifró, mediante la clonación y la secuenciación del gen, sus distintas mutaciones. En otras palabras, la compañía implementó un método de identificación de mutaciones en las secuencias de dicho gen que aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama u ovario. A continuación, se inició el procedimiento de obtención de las patentes. En ellas, la compañía solicitó tanto las secuencias codificantes para *BRCA1* como las metodologías de realización de los test genéticos. En 1997, Myriad Genetics obtuvo tres patentes asociadas a *BRCA1* (Cook-Deegan y Heaney, 2010).

De forma análoga, en 1995 se descifraron las secuencias correspondientes a un segundo gen con incidencia en cáncer de mama y ovario, a saber, *BRCA2*. En dicha investigación intervino una confluencia de laboratorios públicos. En primera instancia, las patentes asociadas a ese gen fueron obtenidas por el Cancer Research Institute (CRI). Sin embargo, en último término fueron también a parar a manos de Myriad Genetics, en 1998 (Cook-Deegan y Heaney, 2010).

Finalmente, por tanto, Myriad obtuvo bajo su centro las patentes asociadas a los genes *BRCA1* y *BRCA2* (cinco en total: tres asociadas al primero y dos asociadas al segundo). En definitiva, obtuvo un monopolio absoluto sobre dichos genes (Cook-Deegan y Heaney, 2010).

#### 3.1.5.3. *La polémica sobre la posición monopolística de Myriad*

A raíz de la obtención de las patentes, Myriad ejerció una política muy agresiva en la explotación del monopolio sobre los genes. Tanto en EEUU como en el viejo continente, Myriad no concedió a otros laboratorios licencias económicas accesibles para la realización de los test (Parthasarathy, 2005). Myriad explotó al máximo el amplio perímetro de protección jurídica que las patentes le otorgaban, impidiendo a los laboratorios ajenos a su consorcio acceder él. Dada su desorbitada preeminencia en el mercado, Myriad impuso precios muy altos para las pruebas genéticas (en torno a los 3000 dólares) (Soini *et al.*, 2008).

Muchos laboratorios europeos realizaban a sus pacientes las pruebas *BRCA*, aun a riesgo de ser demandados por Myriad por incumplimiento de los derechos de propiedad intelectual (Matthijs, 2006).

La política comercial ejercida por Myriad suscitó un profundo debate público, en el que confluyeron diversos organismos e instituciones. Entre otros, presentaron su oposición el partido socialdemócrata suizo, Greenpeace Alemania, el Instituto Curie de Francia, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, la Sociedad Belga de Genética Humana, los Países Bajos, representados por su Ministerio de Salud y el Ministerio Federal de la Seguridad Social de Austria (World Intellectual Property Organization Magazine, 2006). En 2008, la Sociedad Europea de Genética Humana (ESHG) publicó una serie de recomendaciones relativas a las patentes genéticas. En ellas, señala su carácter *sui generis* sobre otros tipos de patentes biotecnológicas e impule a reducir su alcance, dado el riesgo que puede suponer sobre ulteriores investigaciones y, en última instancia, sobre la accesibilidad a los pacientes (Soini *et al.*, 2008). En 2010, SACGHS emitió un informe apuntando en la misma dirección (Cook-Deegan y Heaney, 2010).

La OEP consiguió, en 2009, reducir de forma considerable el ámbito de protección de las patentes en el entorno europeo (Cook-Deegan y Heaney, 2010).

#### 3.1.5.4. *Proceso judicial*

En 2009, la Unión Americana por las Libertades Civiles (ACLU, por sus siglas en inglés) interpuso una demanda ante el órgano unipersonal del distrito de Manhattan, impugnando la validez de las patentes ostentadas por Myriad. Las alegaciones esgrimidas para la anulación de las patentes eran, fundamentalmente: el monopolio ejercido por la compañía, con la implantación de costes muy elevados para la realización de los test; y, el obstáculo que la

política de Myriad suponía para otros laboratorios en el desarrollo de nuevas líneas de investigación (Cook-Deegan y Heaney, 2010).

En 2010, el juez Robert Sweet, del Distrito Federal, anuló las patentes al considerar los genes “productos de la naturaleza”. Dicho fallo supuso un viraje con respecto a los criterios de concesión de este tipo de patentes establecidos hasta entonces (Leagle, 2010). Sin embargo, no fue definitivo. Myriad recurrió la decisión al Tribunal Federal. Uno de los jueces defendió la negativa de concesión de las patentes, en la misma línea que el juez Sweet. Sin embargo, los dos jueces restantes aceptaron las patentes, estableciendo que un gen aislado del organismo era químicamente marcadamente diferente con respecto al existente dentro del cuerpo (Casetext, 2011).

Tras un nuevo recurso, esta vez emitido por la parte demandante, la decisión definitiva pasó a manos del Tribunal Supremo. Por unanimidad, la instancia definitiva determinó, a fecha del 13 de junio de 2013, lo siguiente: «cDNA is not a “product of nature,” so it is patent eligible under §101. cDNA does not present the same obstacles to patentability as naturally occurring, isolated DNA segments. Its creation results in an exons-only molecule, which is not naturally occurring. Its order of the exons may be dictated by nature, but the lab technician unquestionably creates something new when introns are removed from a DNA sequence to make cDNA». El Tribunal Supremo estableció una distinción entre el ADN total y el ADN codificante (ADNc). (Casetext, 2013). La diferencia entre ellos reside en que el primero se corresponde con la secuencia total de un gen; y, el segundo, con la secuencia codificante para la proteína, es decir, el ADN total sin los intrones. Según el criterio de la jurisprudencia, el aislamiento de una secuencia de ADN total del organismo no es condición suficiente como para ser excluida de la excepción “producto de la naturaleza”. En cambio, una secuencia de ADNc, al no estar presente como tal en el organismo (se obtiene en el laboratorio mediante la retrotranscripción de un ARN transcrito maduro, que sí lo está), sí puede ser patentada.

Tras este largo proceso judicial, la mayor parte de las secuencias patentadas por Myriad, al remitir al ADN total, fueron anuladas. Las correspondientes al ADNc, en cambio, no fueron suprimidas.

Tanto la decisión final, como el caso en su totalidad, suscitan las siguientes preguntas, que serán abordadas en los próximos apartados:

- ¿Es la frontera entre el ADN total y el ADNc adecuada para delimitar la patentabilidad de un gen? ¿En qué se fundamenta la naturalidad de los genes?



- ¿Es necesario implantar un nuevo marco de concesión de patentes genéticas para facilitar que no existan obstáculos para la investigación? ¿Ha cambiado realmente la decisión del caso Myriad el rumbo existente?
- ¿Es legítimo requerir a los titulares de las patentes genéticas que permitan acceder a terceros a sus invenciones por medio de licencias, o no debe coartarse su libertad de acción en el mercado?

### 3.2. DILEMAS ÉTICOS Y CIENTÍFICOS

El objetivo de la instauración de los sistemas de patentes es fomentar la actividad investigadora para la consecución de avances médicos que, en última instancia, se destinen a la mejora de la salud de los individuos. Son varios los ejes que entran en tensión en la patentabilidad de test genéticos. La libertad económica y la protección intelectual de las invenciones pueden colisionar, en cierta medida, con el derecho a la salud y a beneficiarse de los avances científicos y técnicos (Bergel, 2012).

#### 3.2.1. Debate en torno al caso Myriad

La decisión del caso Myriad generó disparidad de opiniones. Muchas organizaciones e instituciones celebraron la decisión, esgrimiendo la carencia de sentido, a su juicio, de patentar genes, en tanto componentes patrimoniales de los seres humanos; y, mostrando la ausencia de actividad inventiva. En Europa existió un fuerte frentismo a la política de Myriad; no se abordó como tal la cuestión de la actividad inventiva, esto es, la patentabilidad *per se* del gen, sino que se criticó de forma muy contundente el *modus operandi* adoptado por la compañía una vez obtuvo las patentes (Matthijs, 2006). Otras posturas, en cambio, ponían el foco en la ausencia de incentivo investigador para las compañías en el desarrollo de los test genéticos, dado el decaimiento de la robustez de la protección jurídica de los mismos. Además de las opiniones más polarizadas, existían otras de carácter más neutral, pero que tampoco consideraban en absoluto soslayable la decisión del caso Myriad, en tanto precedente fundamental en el ámbito de las patentes. Tal es el debate y la controversia suscitados por este caso que es el más citado de entre todos los asociados a las patentes genéticas (Cook-Deegan y Heaney, 2010).

#### 3.2.2. ¿Son los genes “productos naturales”?

Un punto nuclear que se extrae del caso Myriad reside en la interpretación de la naturalidad de los genes. En los próximos apartados, se investigará en torno la sintonía entre la dimensión científica del concepto de gen y su tratamiento jurídico en el caso Myriad.

### 3.2.2.1. *Los diversos paradigmas: de la genética clásica a la era de la bioinformática y el Big Data*

La relación entre la acción humana (técnica) y la naturaleza ha sido objeto de controversia a lo largo de la historia. El filósofo Immanuel Kant fue, en cierta medida, un pionero en la desmitificación de la oposición entre ambos conceptos. Según Kant, siempre existe indefectiblemente una mediación cultural entre el ser humano y la naturaleza (Sloan, 2006).

En la década de los años 70 de siglo pasado, Thomas Kuhn enfatiza en la importancia del contexto histórico y social de la ciencia. Kuhn introduce la noción de paradigma, atribuyéndole a su cambio histórico el motor que guía el progreso en la ciencia. Un paradigma es definido como una descripción científica del mundo, aceptada de forma general, que provee un método para la investigación. Cuando surgen problemas que no pueden resolverse bajo el paraguas de un cierto paradigma, entra en escena uno nuevo, que sustituye al anterior (Kuhn, 1962).

En relación con lo comentado, los genes ostentan un carácter *sui generis*. En el devenir de la actividad científica, los genes se han desplegado en distintos paradigmas.

#### A) La era de la genética clásica

A mediados del siglo XIX, Mendel postula la existencia de una serie factores transmisibles a la descendencia de acuerdo con unas leyes básicas, que explican los fenotipos observados en las plantas de guisante. En la primera mitad del siglo XX, las leyes de Mendel son redefinidas y adaptadas a la teoría cromosómica de la herencia. En esta época, se acuña por primera vez el término “gen” para hacer referencia a dichos factores. Es la era de la genética clásica (Brown, 2008).

#### B) La era de la genética molecular

En 1944, Avery, McLeod y McCarty elucidar la naturaleza molecular de los genes: el ADN. En 1953, se esclarece su estructura molecular. A partir de la década de los 70, entran en escena la ingeniería genética y el ADN recombinante. Se trata de técnicas de albañilería: cortes en puntos concretos del ADN, desarrollo de tecnologías de hibridación, implementación de un inmenso abanico de vectores de clonación, síntesis de proteínas recombinantes, marcajes radiactivos e inducción de mutaciones muy específicas, entre otras muchas. Sobre la base de los fundamentos de la biología molecular, que rigen el patrón de expresión del material genético, se alcanza, mediante una metodología de precisión químico-molecular, un nuevo campo de múltiples aplicaciones (Brown, 2008).

### C) La era de la genómica

De la mano de los avances en dichas tecnologías anteriores, a principios de los años 90, comienzan a secuenciarse masivamente genomas de una inmensa multitud de organismos. Entre 1990 y 2003 se desarrolló el PGH (Brown, 2008).

### D) El nuevo paradigma: la era de la bioinformática y el Big Data

Actualmente, la información biológica es entendida como un todo ubicuo que integra múltiples ramas ómicas, entre ellas la genómica. La necesidad de sistematizar y manejar tales volúmenes de información ha conllevado el desarrollo de la bioinformática y el Big Data (He *et al.*, 2017). Bajo este nuevo paradigma, el valor ya no reside tanto en la información en sí misma, sino en la capacidad para dotarle de un sentido (Floridi, 2012). En los apartados posteriores, se ahondará en este nuevo enfoque.

#### 3.2.2.2. *Los genes y el cáncer bajo el paradigma de la bioinformática y el Big Data*

El cáncer comprende un conjunto heterogéneo de enfermedades de carácter multifactorial, por lo que su estudio requiere un enfoque transversal. Dicho enfoque solo puede ser aportado por las nuevas tecnologías bioinformáticas y computacionales, capaces de integrar y dar inteligibilidad a los datos recabados a partir de las distintas ómicas (genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica, entre otras muchas) (Greene *et al.*, 2014).

En la metodología científica, el gen siempre ha ocupado un lugar primordial. En tanto codificadores para los factores que realizan funciones en las células y en el organismo, los genes guardaban relaciones causales privilegiadas con los fenotipos observados. Sin embargo, a raíz de los avances en el conocimiento sobre la célula, muchos de sus factores y procesos comenzaron a no entenderse como reducibles a sus meras secuencias génicas (Soto y Sonnenschein, 2018). Un ejemplo es el plegamiento de las proteínas: existe una direccionalidad, en base al código genético, entre la secuencia de bases de un gen y la secuencia de aminoácidos de una proteína; sin embargo, la estructura tridimensional de una proteína es muy difícilmente deducible a partir de su secuencia de aminoácidos; de hecho, los algoritmos que tienen en consideración únicamente cuestiones de índoles química y termodinámica son muy costosos computacionalmente, frente a los que toman como referencia las similitudes con las bases de datos, mucho más manejables (Olivares-Quiroz y García-Colín Scherer, 2004). Otros ejemplos son el propio plegamiento tridimensional del ADN, los patrones de glicosilación de las proteínas o la regulación de la expresión génica. En definitiva, los genes codifican para factores que realizan funciones dentro de las células, pero en sí mismos no pueden explicar por qué dichos factores se despliegan en una cierta organización y no en otra. Esto ha conllevado, implícitamente, el abandono de la visión causal de los procesos celulares. No es necesario hallar

un porqué para tales fenómenos, es decir, aun en el caso de que exista una causa subyacente a los mismos, dicha causa no puede, *sensu stricto*, ser determinada empíricamente (Krickel, 2018). La solución reside, bajo el nuevo paradigma, en el desarrollo de modelos computacionales que sean capaces de gestionar los inmensos volúmenes de datos procedentes de la actividad experimental. La inteligibilidad de dicha información no reside, por tanto, en explicaciones causales, sino en modelos basados en la estadística (He *et al.*, 2017).

Existen infinidad de bases de datos, asociadas a las distintas ómicas. En el ámbito del cáncer, cabe mencionar el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA, por sus siglas en inglés) y el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer (ICGC, por sus siglas en inglés), entre otras muchas. (Iyer *et al.*, 2017).

La bioinformática, aplicada al cáncer, ha ido de la mano con el desarrollo de perfiles moleculares y de terapias específicas. En lugar de tratamientos no específicos, la medicina discurre frenéticamente hacia las terapias individualizadas. Estas solo son posibles si se implementan técnicas computacionales capaces de llevar a cabo una búsqueda altamente refinada, que permita caracterizar el perfil molecular individual de cada paciente (Xu *et al.*, 2019).

De un modo análogo, la bioinformática y el Big Data están haciendo posible la unificación de los distintos tipos de cáncer, en base al esclarecimiento de factores comunes. Tal cometido sería impensable sin la ayuda de la informática (Greene *et al.*, 2014). El Pan-Cancer Atlas analiza 11000 perfiles moleculares, asociados a los 33 tipos de cáncer de mayor prevalencia, y proporciona una comprensión profunda y unificada de los mismos (CellPress, 2020). Tomando como base dicho itinerario, se han llevado a cabo proyectos para estudiar de forma unificada el cáncer de mama. En uno de ellos, se analizaron 2579 tumores, asociados a cinco tipos de cáncer de mama -uno de ellos, precisamente, correspondiente a *BCRA*-. Se analizaron computacionalmente datos correspondientes a las distintas ómicas. De este modo, se modelizaron redes de interacción para este cáncer, y se determinaron cuatro subtipos de perfiles molecular. Parte fundamental de dicho estudio fue la toma en consideración de los genes *BCRA*, en su interacción con el resto de los factores y parámetros tomados en consideración (Berger *et al.*, 2018).

Otras bases de datos han obtenido con el mayor número de casos el cáncer de mama (cBioPortal for Cancer Genomics, 2020) e incluyen, entre otras, las mutaciones asociadas a los genes *BRCA* y sus patrones de co-expresión con otros genes (cBioPortal for Cancer Genomics, 2020).

En definitiva, puede concluirse que, bajo el paraguas del nuevo paradigma, y en buena medida en enfermedades multifactoriales como el cáncer, los genes son un elemento más de un entramado de entidades bioinformáticas solo gestionables en análisis a gran escala.

### 3.2.2.3. *¿Encaja la decisión del caso Myriad en el paradigma científico actual?*

Desde su creación, la compañía Myriad Genetics ha solicitado multitud de patentes. Entre ellas, figuran las solicitudes asociadas los genes *BRCA1* y *BRCA2*, respectivamente (TheLens, sin fecha). Para la obtención de la secuencia de *BRCA1*, se tomaron como referencia estudios previos que relacionaban este gen con el cáncer de mama y ovario (Hall *et al.*, 1990) y que habían acotado la región cromosómica en que se hallaba (Hall *et al.*, 1992). Mediante la implementación de las tecnologías desarrolladas en aquel tiempo (mapeo genético, rastreo de marcadores, empleo de vectores de clonación y construcción de librerías), basadas en el paradigma molecular de los genes, obtuvieron las secuencias asociadas a dicho *locus*. En cuanto al *locus* correspondiente a *BRCA2*, se procedió de un modo análogo, aunque Myriad no participó directamente (pese a llevarse finalmente la patente) (Cook-Deegan y Heaney, 2010). Si bien ya se conocían el carácter multigénico y la complejidad del cáncer, el recorrido genético en las enfermedades tenía un enfoque mucho menos integrado que actualmente. Desde la solicitud de las patentes hasta la decisión final del caso ha transcurrido un periodo de casi 20 años, lo cual supone, en el ámbito de la ciencia, un abismo temporal.

Myriad obtuvo el monopolio exclusivo sobre los genes *BRCA* antes de la irrupción de la bioinformática. El valor científico de dichos genes era ya entonces innegable. Sin embargo, con el desarrollo de la bioinformática han adquirido un valor aún mayor. El monopolio sobre los genes *BRCA1* y *BRCA2* ha posibilitado a Myriad desarrollar estudios bioinformáticos que le han permitido crear sofisticadas bases de datos y obtener nuevas patentes (Conley *et al.*, 2014). La influencia de dichos genes en los análisis multifactoriales asociados a otros tipos de cáncer le han permitido a Myriad explotar un fértil campo de valiosa información (Ghosh, 2020). A lo largo del tiempo durante el que Myriad mantuvo las patentes, otras compañías no pudieron acceder a dichos estudios (Parthasarathy, 2005).

A la hora de delimitar la frontera entre el ADN y el ADNc, la jurisprudencia del caso Myriad adoptó un enfoque pragmático, homologable con la visión de los genes como entidades de carácter eminentemente químico (Idermark, 2009). Cuando Myriad solicitó y obtuvo las patentes, la actividad científica sí casaba en mayor medida con dicho criterio. En el paisaje actual, sin embargo, la decisión parece resultar anacrónica, y no parece poner solución real a la inseguridad jurídica que impregna la patentabilidad de los genes (Conley *et al.*, 2014).

### **3.2.3. ¿Afectan las patentes genéticas a la dignidad humana? El debate en torno a la sacralidad del genoma humano**

Las patentes genéticas no solo se enfrentan a cuestiones técnico-jurídicas y científicas, sino también a una serie de concepciones éticas, culturales y económicas entrelazadas en una red de gran complejidad. La patentabilidad del material genético es una cuestión que suscita una gran controversia (Bergel, 2012).

La proyección ética y social de la genética se ve reflejada, de un modo solemne, en el Artículo 1 de Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, de 1997: “El genoma humano es la base de la unidad fundamental de todos los miembros de la familia humana y del reconocimiento de su dignidad intrínseca y su diversidad. En sentido simbólico, el genoma humano es el patrimonio de la humanidad” (art.1 UNESCO, 1997). En el Artículo 3 de la Declaración Internacional sobre Datos Genéticos Humanos se aclara que la individualidad y la dignidad de la persona no son reductibles a su configuración genética particular, sino que influye también todo el conjunto de factores ambientales, sociales y culturales que lo rodean (UNESCO, 2003). Los datos genéticos pueden ser recabados y utilizados con fines legítimos; una de las finalidades que se contempla es la asistencia sanitaria (art.5 UNESCO, 2003).

La cultura europea ha tendido a orientar los avances relativos a la elucidación y manejo del genoma humano hacia su proyección sobre la dignidad humana (Martín, 2011). El Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina, también denominado Convenio de Oviedo, recoge el cable, en el ámbito europeo, de los avances en biomedicina, y establece los principios para la regulación de la actividad científica y médica en torno al genoma humano. De forma general, las cuestiones abordadas en el tratado pueden desglosarse en tres vertientes: análisis del genoma, pruebas genéticas y terapia génica. En el Convenio se abordan asuntos relativos a la utilización de componentes del genoma y su repercusión directa sobre la dignidad y los derechos del paciente. Se establece asimismo el consentimiento previo como condición a la realización de un test genético, o la prohibición de lucro fruto de los mismos (España, 1999).

La práctica científica y económica en torno al material genético se relacionan indefectiblemente con la protección de bienes jurídicos de elevado valor. Los Estados están legitimados a ejercer el *ius puniendi*, es decir, la facultad para imponer penas o medidas de seguridad ante la comisión de ilícitos penales que pongan en peligro los bienes jurídicos, en aquellos casos en los que las prácticas genómicas puedan suponer una amenaza para ellos (Durán, 2011).

Existen dos corrientes en torno a la naturaleza de los bienes jurídicos protegidos. Para algunos autores, la protección reside en la identidad y la integridad genética de la humanidad (vertiente

supraindividual). Para otros, en cambio, la protección descansa sobre la autonomía del individuo (Durán, 2011).

Sin embargo, ¿cabe plantearse dicho debate cuando los genes son objeto de patentes, pero los fines de la realización de investigaciones y test genéticos son legítimos, y el procedimiento de investigación se lleva a cabo de acuerdo con los derechos de los pacientes? Muchas corrientes sostienen que los genes, dada su importancia jurídica en cuanto a su proyección sobre la dignidad e integridad humanas, no pueden ser, *per se*, objeto de patentes que posibiliten obtener sobre ellos réditos comerciales (Gold y Carbone, 2010).

Relacionada con lo anterior, una de las cuestiones dirigidas de un modo específico a las patentes genéticas remite a una supuesta sacralidad del genoma humano, y a la imposibilidad, en consecuencia, de someter a los genes a intereses económicos inherentes a un sistema de patentes. La prohibición terminante del lucro a partir del cuerpo humano es un punto fundamental en los ordenamientos jurídicos democráticos y, en el caso concreto de las patentes, dicho criterio es unificado y recalcado en la Directiva 98/44/CE (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 1998). Sin embargo, en lo que respecta a la materia biológica de carácter microscópico (células, genes), el sistema de patentes europeo ha terminado por admitir que la protección jurídica y la explotación económica de una secuencia de ADN no constituye, en sí misma, un peligro para la dignidad humana. La consecuencia sería que un gen puede patentarse siempre y cuando ostente una utilidad o aplicación industrial (Martín, 2011).

#### **3.2.4. Patentes contrarias a la moralidad o al orden público**

En el marco europeo, las patentes biotecnológicas encuentran una excepción en aquellos casos en los que su explotación comercial es contraria a la moralidad o al orden público. En EEUU, en cambio, tales consideraciones no se tienen en cuenta a la hora de conceder las patentes (Nicol *et al.*, 2019). Tanto la legislación española como la de la mayor parte de los países de nuestro entorno omiten, sin embargo, definir dichos términos. En cada país, tales conceptos se aplican jurídicamente de acuerdo con sus concepciones e intereses particulares. Resulta necesario alcanzar una mayor uniformidad, de cara a una mayor armonía en la concesión de patentes biotecnológicas (Martín, 2011).

La legislación europea de patentes adopta consideraciones éticas, pero con un carácter general. En el Artículo 42 de la Directiva 98/44/CE, los embriones humanos son excluidos de ser patentados, pero sí se admite la patentabilidad de metodologías que impliquen su uso, siempre y cuando se destinen a objetivos terapéuticos o de diagnóstico, y no industriales o comerciales (Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea, 1998). En la legislación estadounidense no se atiende, ni siquiera en un sentido general, a cuestiones éticas (Nicol *et al.*, 2019). Los

criterios para conceder una patente de este tipo (con el acento en consideraciones éticas en Europa, eminentemente técnico en Estados Unidos) se limitan al propio momento de la solicitud, sin desplegar su radio de evaluación al uso que *a posteriori* la compañía hace de la protección jurídica (Malinowski y Grubb, 2001).

Por ello, el viraje hacia un sistema de patentes que ahonde de forma efectiva en dichas cuestiones requiere un cambio radical en el marco institucional de concesión de patentes, en virtud del cual la aceptación de una solicitud pueda tener implicaciones efectivas en el acceso a la salud por parte de los individuos (Social Science Research Network, 2019).

### **3.2.5. El amplio alcance de las patentes y la interferencia entre investigaciones**

En la época de la bioinformática y el Big Data, es mucho más plausible que existan solapamientos entre investigaciones, y que la patentabilidad de un gen, en tanto entidad bioinformática, repercuta negativamente en investigaciones desarrolladas por otras compañías (Toland and Brody, 2019). Un estudio llevado a cabo en 2005 mostró que en torno a un 20% de los genes identificados en el genoma humano (4382 genes de los 23688 registrados en el NCBI) se encontraban patentados (Jensen y Murray, 2005). En un estudio realizado en 2013, poco antes de la decisión del Tribunal Supremo en el caso Myriad, se muestra la problemática asociada al acaparamiento derivado de la concesión de patentes genéticas. Según dicho estudio, las patentes de todo tipo de secuencias de ADN, y muy especialmente de aquellas de pequeña longitud, están dando como resultado un acopio del genoma. Se obtuvo que el 84% de los genes del genoma tiene secuencias patentadas. (Una secuencia de unos pocos nucleótidos puede presentar similitud con un elevado número de genes.) Se concluyó en el estudio que la decisión del caso Myriad había de sentar un precedente fundamental de cara a la reconfiguración de este tipo de patentes (Rosenfeld y Mason, 2013). ¿Ha sucedido realmente así?

### **3.2.6. ¿Cuál ha sido la influencia de la decisión del caso Myriad en la concesión de patentes genéticas?**

¿Cuáles han sido las repercusiones reales, si es que las ha habido, del caso Myriad en la investigación y en la concesión de patentes genéticas? Son muchos los estudios que se han realizado a propósito de la cuestión, pero no se han extraído conclusiones que permitan arrojar una luz unificadora sobre la misma. Una investigación llevada a cabo pocos meses después de la resolución definitiva del caso muestra la ausencia de un cambio de tendencia significativamente concluyente en el ecosistema de patentes genéticas tras la decisión, o al menos no acorde con lo que las posturas más polarizadas podían augurar (Graff *et al.*, 2013). Otro estudio sugiere la ausencia de efectos inmediatos significativos en la clínica oncológica



personalizada, si bien considera la posibilidad de que a largo plazo puedan existir impactos (Offit *et al.*, 2013).

Una investigación llevada a cabo unos cinco años después de la decisión de Myriad analiza si el impacto de la misma se limita al ámbito de los genes, o se extiende también a otras entidades biológicas (Aboy *et al.*, 2018). La decisión del caso Myriad y la redefinición, en un flujo retroalimentativo continuo entre la oficina de patentes y la jurisprudencia, de la normativa relativa al análisis de características marcadamente diferentes, se ha proyectado, por ejemplo, en la anulación de la patentabilidad de animales obtenidos mediante metodologías de clonación (USPTO, 2019). Frente a lo que cabría esperar, se obtuvo que tan solo un 15% del total de patentes biológicas rechazadas tomando como referencia la decisión de Myriad se corresponden con secuencias de ADN (Aboy *et al.*, 2018).

A partir de la resolución final del caso, el número de patentes totales asociadas a secuencias de ADN ha continuado aumentando, lo cual es indicador de la ausencia de influencia apreciable de la misma (Aboy *et al.*, 2016). Las compañías u organismos que amasan un mayor número de patentes genéticas son de carácter privado. La lista se encuentra encabezada por compañías situadas en el sector de la biotecnología vegetal. Curiosamente, Myriad se encuentra fuera del top-25 (Graff *et al.*, 2013).

Otra investigación apunta a la prácticamente nula influencia de la decisión en la capacidad de las compañías para seguir desarrollando mecanismos para patentar el material genético. En todo caso, la decisión del caso Myriad parece estar contribuyendo, incluso, a la implementación de herramientas de minería genómica para hallar patrones de búsqueda de factores de susceptibilidad a las enfermedades como el cáncer (Ghosh, 2020). Esto puede chocar con el famoso caso *Alice Corp. vs CLS International Bank*, cuando en 2014 en Tribunal Supremo de EEUU rechazó las patentes asociadas a un software informático destinado a facilitar las transacciones financieras, al ser considerado una “idea abstracta” (World Intellectual Property Organization Magazine, 2014). Ciertamente que es que, bajo la influencia de dicho caso, la patentabilidad de softwares bioinformáticos se sitúa en un plano de restricción, en cuanto a la posibilidad de hallar protección jurídica, similar al de los softwares informáticos en general (Karky, 2018). Antes incluso de la resolución del caso Alice, la USPTO rechazó la patente, solicitada por el científico Bhooshan Kelkar, referente a un software capaz de hallar similitudes entre perfiles genéticos de pacientes. La aplicabilidad de esta invención en el diagnóstico y en la práctica médica es incuestionable. Sin embargo, al no hacerse referencia a un uso específico, la invención fue encuadrada en el grupo de las ideas abstractas, y por ende, la patente rechazada (Casetext, 2010).

Esto no es óbice, no obstante, para la patentabilidad de estrategias bioinformáticas basadas en la minería genómica, siempre y cuando sea especificada una aplicación concreta para dichas metodologías. Bajo el paradigma actual, las patentes genéticas parecen encaminan en dicha dirección. La resolución de Myriad no solo no aborda este nuevo paisaje, sino que, antes bien, está repercutiendo positivamente en el desarrollo de estrategias de este tipo por parte de las compañías (Ghosh, 2020).

### **3.2.7. Compartir los beneficios**

Uno de los principios superiores de cualquier ordenamiento democrático es el acceso de todos los miembros de la sociedad, en condiciones de igualdad, a los bienes, entre ellos los de carácter médico, alcanzados en el marco de los Estados. En el Artículo 12 de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, se hace hincapié en la necesidad facilitar la accesibilidad, por parte de todos, a los avances en el campo de la genética (UNESCO, 1997). Sobre los genes, al formar parte del orbe de entidades bioinformáticas ubicuas en la actividad científica e investigadora, se acentúa el interrogante sobre las consecuencias que puede conllevar su concentración en manos privadas (Rosenfeld y Mason, 2013).

Como ya se ha comentado, las patentes sobre los genes *BRCA1* y *BRCA2* posibilitaron a Myriad, indirectamente, desarrollar nuevos métodos de diagnóstico, gracias a estudios bioinformáticos que utilizaban dichos genes (Conley *et al.*, 2014). Muchas de las bases de datos que han sido obtenidas a partir de dichos estudios no han sido publicadas por parte de la compañía, manteniendo el secreto industrial (Guerrini *et al.*, 2017). Actualmente, la compañía oferta test genéticos de carácter general (Myriad Genetics, 2020), que ha desarrollado gracias a la implementación de los algoritmos de uso de datos sanitarios. Por ello, pese a la anulación de las patentes de los genes *BRCA*, la posición de Myriad en el mercado apenas se ha visto resentida (Ghosh, 2020).

Aun con todo, Myriad ha tenido que acogerse a la Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro de Salud (HIPAA, por sus siglas en inglés), en virtud de la cual una parte de sus datos han pasado a dominio público. No obstante, la compañía se ha remitido, para conservar en secreto sus datos, a la Ley de Defensa de los Secretos Comerciales (DTSA, por sus siglas en inglés), promulgada en 2016 (Guerrini *et al.*, 2017).

En definitiva, el balance entre la protección industrial y el derecho de los pacientes a beneficiarse de los avances sanitarios es jurídicamente incierto en la actualidad. El progreso en el uso de datos sanitarios no solo permite gestionarlos a gran escala, sino que también provee mayores posibilidades para su ocultamiento.

### 3.2.8. Big Data y autonomía del paciente

La IA, aplicada al Big Data, se fundamenta en el empleo de algoritmos de uso masivo de datos. Estas herramientas posibilitan establecer patrones inteligibles, no solo encaminados a elucidar un gen como importante en el desarrollo de una cierta enfermedad, sino también a definir patrones de comportamiento de grupos de población. En consecuencia, emerge una categorización de grupos de pacientes y enfermedades. En el ámbito económico, estas tecnologías desempeñan también un rol fundamental. La implementación de herramientas digitales para establecer perfiles de consumidores o para la contratación laboral están a la orden del día.

Las tecnologías digitales ofrecen, por tanto, un campo de múltiples aplicaciones. Sin embargo, también suscitan profundos debates éticos. La autonomía del paciente puede entrar en tensión con el derecho a la investigación y con los intereses económicos de los laboratorios y de las empresas de aplicaciones y softwares electrónicos (Patil y Seshadri, 2014).

El valor de los datos genómicos, y sanitarios en general, es cada vez mayor. El caso Myriad es un ejemplo de ello. Son múltiples los intereses que entran en escena. Por ello, la implementación de tecnologías de minería genómica destinadas a la detección de patrones genéticos asociados a enfermedades ofrece un incentivo cada vez mayor a las compañías biotecnológicas (Ghosh, 2020). Cabe preguntarse si estas innovadoras herramientas, aplicadas al campo sanitario, responden a un interés por la salud de los individuos, o bien a la pretensión por parte de las empresas de mantener el nicho en el mercado (Patil and Seshadri, 2014). Las repercusiones de la decisión del caso Myriad sobre la propia compañía han sido prácticamente nulas. Pese a carecer del monopolio que le proveían los test *BRCA*, la utilización de dicha información le ha permitido implementar en exclusividad herramientas de minaría genómica gracias a las cuales, a día de hoy, realiza nuevos test (Conley *et al.*, 2014). En cierta medida, con el desarrollo de todas estas tecnologías surge el debate acerca de la frontera entre los fines supraindividuales (las enfermedades y sus métodos de curación, las empresas y sus beneficios económicos) y los sujetos de derechos sobre los que han de recaer los beneficios resultantes de dichos avances (Mantelero, 2018).

## 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El 13 de junio de 2013 se puso término a la larga carrera judicial en torno a las patentes de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, cuyo monopolio fue ostentado por la compañía Myriad Genetics durante más de 15 años. La sentencia del Tribunal Supremo supuso un cambio de rumbo con respecto al criterio aplicado hasta entonces en la concesión de patentes genéticas.

Desde la solicitud de las patentes de los genes *BRCA* por parte de Myriad hasta la decisión final del caso transcurrió un periodo de casi 20 años. El incesante avance del progreso científico en las últimas décadas ha dibujado todo un abismo temporal en el monopolio de Myriad. Mediante el diseño de estrategias basadas en la genética molecular, Myriad obtuvo el monopolio exclusivo sobre dos genes cuya importancia era ya innegable por aquel entonces, pero que, con el paso del tiempo, han adquirido un valor aún mayor. El desarrollo de la bioinformática y los algoritmos de gestión de datos, han conllevado un acaparamiento mucho mayor del que cabría haber esperado. De este estudio se deriva que, en el panorama científico actual, donde el acceso integrado a la información genética es fundamental en el estudio de enfermedades como el cáncer, toda secuencia protegida jurídicamente por una patente, en favor de una cierta compañía, puede indirectamente interferir en el desarrollo de otras tantas investigaciones. Cabe concluir que la anulación de las patentes *BRCA* se fundamentó en un criterio meramente técnico adoptado por la jurisprudencia, puesto que situó el foco únicamente en la secuencia de los genes, lo cual no resulta concordante con el paradigma bioinformático. Por ello, la repercusión de la decisión en la capacidad de las empresas para obtener patentes genéticas es escasa. Como consecuencia de esta investigación se obtiene que es indudable que la instrumentalización bioinformática de los genes ofrece posibilidades que van mucho más allá del criterio de la decisión del caso Myriad. Si acaso, dicha decisión está fomentando más si cabe la implementación de dichas estrategias, basadas en la minería genómica y en los algoritmos de búsqueda de patrones.

Con el Big Data y el flujo incesante de información, se está iniciando una nueva era de creciente preocupación por la consecución de fines supraindividuales (las enfermedades y sus métodos de curación, las empresas y sus beneficios económicos) y una cierta pérdida de perspectiva sobre los sujetos de derecho individuales sobre los que dichos beneficios han de recaer. Esto no implica la necesidad de adoptar, *per se*, una postura frentista ante la implementación de estas tecnologías en el ámbito sanitario. Sin embargo, sí es necesario tomar precauciones y atajar el peligroso viraje que se está tomando hacia un cierto nihilismo jurídico en relación con los principios personalista, de autonomía y de dignidad de la persona. En definitiva, resulta necesario defender y promover la implementación de estas herramientas, pero situando en el centro de un nuevo sistema de coordenadas tales principios.

Del estudio de los distintos sistemas normativos se concluye que, en el ámbito europeo, tal enfoque se presenta plausible, dada la inmensa pléyade de consideraciones éticas que impregnan su ordenamiento jurídico. La adaptación jurídica al mismo, en el campo de las patentes genéticas, parece posible. Sin embargo, el sistema estadounidense ofrece

potencialmente mayores dificultades, dada la nula o escasa importancia que le otorga al *quid pro quo* entre la compañía propietaria de una patente y la sociedad.

Del análisis realizado deriva que existe un desierto jurídico en la capacidad para regular la *praxis* de una compañía una vez ostenta bajo su cetro una patente. Si una compañía despliega su actividad de acuerdo con las leyes del mercado, la mera protección de la invención patentada no supone, desde un punto de vista jurídico, óbice para la anulación de la patente.

En definitiva, para alcanzar un sistema de patentes genéticas que tome en consideración la política de explotación comercial que las compañías pueden adoptar una vez las han obtenido, y que sea contemporáneo al marco genético que impera actualmente en la actividad científica, parece ser necesaria una reedificación desde su base de la estructura normativa, tanto en el marco estadounidense como en el europeo.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

La bibliografía se estructurará en dos apartados: referencias bibliográficas doctrinales (publicaciones con autoría) y otras fuentes (jurisprudencia, informes, legislación normativa y páginas web).

### 5.1. Referencias bibliográficas doctrinales.

Aboy, M., Crespo, C., Liddell, K., Liddicoat, J. y Jordan, M. (2018) "Was the Myriad decision a 'surgical strike' on isolated DNA patents, or does it have wider impacts?", *Nature biotechnology*, 36(12), pp. 1146–1149.

Aboy, M., Liddell, K., Liddicoat, J. y Crespo, C. (2016) "Myriad's impact on gene patents", *Nature biotechnology*, 34(11), pp. 1119–1123.

Berger A. C., Korkut, A., Kanchi, R. S., Hegde, A.M., Lenoir, W. y Liu, W. (2018) "A comprehensive pan-cancer molecular study of gynecologic and breast cancers", *Cancer cell*, 33(4), pp. 690-705.

Bergel, S. (2012) "Patentes biotecnológicas y genéticas: enfoque jurídico y ético", *Derecho PUCP*, (69), pp. 301–320.

Berkowitz, A. y Kevles, D. J. (1998) *Patenting human genes: the advent of ethics in the political economy of patent law*. Documento de trabajo. Instituto Tecnológico de California.

T.A. Brown (2008) *Genomas*. 3.<sup>a</sup> ed. Editorial Médica Panamericana.

Conley, J. M., Cook-Deegan, R. y Lázaro-Muñoz, G. (2014) "Myriad after Myriad: the

- proprietary data dilemma.", *North Carolina journal of law & technology*, 15(4), pp. 597–637.
- Cook-Deegan, R. y Heaney, C. (2010) "Patents in genomics and human genetics", *Annual review of genomics and human genetics*, 11(1), pp. 383–425.
- Durán, I. (2011) "La investigación genética y su limitación a través del derecho penal", en Tarodo, S. y Pardo, P. C. (eds.) *Biotecnología y bioderecho*. 1.<sup>a</sup> ed. Eolas Ediciones, pp. 323–350.
- Eisenberg, R. S. (1996) "Intellectual property issues in genomics", *Trends in biotechnology*, 14(8), pp. 302–307.
- Emmert-Streib, F., Zhang, S. D. y Hamilton, P. (2015) "Computational cancer biology: education is a natural key to many locks", *BMC cancer*, 15(1), p. 7.
- Floridi, L. (2012) "Big data and their epistemological challenge", *Philosophy and technology*, 25(4), pp. 435–437.
- Ghosh, S. (2020) "Myriad post-Myriad", *Science and public policy*. doi:10.1093/SCIPOL/SCAA008.
- Gold, E. R. y Carbone, J. (2010) "Myriad Genetics: In the eye of the policy storm", *Genetics in medicine*. 12(SUPPL. 4), pp. S39-S70.
- Graff, G. D., Phillips, D., Lei, Z., Oh, S., Nottenburg, C. y Pardey, P. G. (2013) "Not quite a myriad of gene patents", *Nature biotechnology*, 31(5), pp. 404–410.
- Greene, C. S., Tan, J., Ung, M., Moore, J. H. y Cheng, C. (2014) "Big data bioinformatics", *Journal of cellular physiology*, 229(12), pp. 1896–1900.
- Guerrini, C. J., McGuire, A. L. y Majumder, M. A. (2017) "Myriad take two: can genomic databases remain secret?", *Science*, 356(6338), pp. 586–587.
- Hall, J. M., Friedman, L., Guenther, C., Lee, M. K., Weber, J. L., Black, D. M. y King, M. C. (1992) "Closing in on a breast cancer gene on chromosome 17q", *American journal of human genetics*, 50(6), pp. 1235–1242.
- Hall, J. M., Lee, M. K., Newman, B., Morrow, J. E., Anderson, L. A., Huey, B. y King, M. C. (1990) "Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21", *Science*, 250(4988), pp. 1684–1689.
- He, K. Y., Ge, D. y He, M. M. (2017) "Big data analytics for genomic medicine", *International Journal of molecular sciences*. doi:10.3390/ijms18020412.
- Idermark, M. (2009) *Patentability in the post-genomic era. Raising the bar on biotechnological*

*inventions in Europe and the United States*. Tesis doctoral. Universidad de Estocolmo.

Iyer, A. S., Osmanbeyoglu, H. U. y Leslie, C. S. (2017) "Computational methods to dissect gene regulatory networks in cancer", *Current opinion in systems biology*, 2, pp. 115–122.

Jensen, K. y Murray, F. (2005) "Intellectual property landscape of the human genome", *Science*, 310(5746), pp. 239–240.

Karky, R. B. (2018) "Bioinformatics innovations and patent eligibility", *The journal of world intellectual property*, 21(3–4), pp. 140–156.

Kevles, D. J. (1994) "Ananda Chakrabarty wins a patent: biotechnology, law, and society, 1972-1980", *Historical studies in the physical and biological sciences*, 25(1), pp. 111–135.

Krickel, B. (2018) "Types of mechanisms: ephemeral, regular, functional", en Krickel, B. (ed.) *The mechanical world: the metaphysical commitments of the new mechanistic approach*, 1.<sup>a</sup> ed. Springer, pp. 39-68.

Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M. J., Jervis, S., Van Leeuwen, F. E., Milne, R. L., Andrieu, N., Goldgar, D. E., Terry, M. B., Rookus, M. A., Easton, D. F. y Antoniou, A. C. (2017) "Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers", *Journal of the american medical association*, 317(23), pp. 2402–2416.

Kuhn, T.S. (2006) *Estructura de las revoluciones científicas* (Carlos Solís, trad.) 1.<sup>a</sup> ed. España: Fondo de Cultura Económica. (Obra original publicada en 1962).

Malinowski, M. J. y Grubb, P. W. (2001) "Patents for chemicals, pharmaceuticals and biotechnology: fundamentals of global law, practice and strategy", *Journal articles*, 28, pp.409-416.

Mantelero, Alessando (2018) "Ciudadanía y gobernaza digital. Entre política, ética y derecho", en de la Quadra-Salcedo, T. y Luis Piñar Mañas, J. (eds.) *Sociedad digital y derecho*. 1.<sup>a</sup> ed BOE, pp. 159-178.

Martín, A (2011). "Patentes biotecnológicas (jurídico)", en Casabona, C.M. (ed.) *Enciclopedia de bioderecho y bioética*. 1.<sup>a</sup> ed. Comares, pp. 1225-1233.

Matthijs, G. (2006) "The European opposition against the BRCA gene patents", *Familial cancer*, 5(1), pp. 95–102.

Nicol, D., Dreyfuss, R. C., Gold, E. R., Li, W., Liddicoat, J. y Van Overwalle, G. (2019) "International divergence in gene patenting", *Annual review of genomics and human genetics*,

20(1), pp. 519–541.

Offit, K., Bradbury, A., Storm, C., Merz, J. F., Noonan, K. E. y Spence, R. (2013) "Gene patents and personalized cancer care: impact of the Myriad case on clinical oncology", *Journal of clinical oncology*, 31(21), pp. 2743–2748.

Olivares-Quiroz, L. y García-Colín Scherer, L. (2004) "Plegamiento de las proteínas: un problema interdisciplinario", *Rev. soc. quím. Méx.*, 48(1), pp. 95-105.

Ong, B. T. (2004) "Patenting the biological bounty of nature: re-examining the status of organic inventions as patentable subject matter repository citation", *Marquette intellectual property law review*, 8(1), pp. 1-36.

Parthasarathy, S. (2005) "The patent is political: the consequences of patenting the BRCA genes in Britain", *Community genetics*, 8(4), pp. 235–242.

Patil, H. K. and Seshadri, R. (2014) "Big data security and privacy issues in healthcare", *2014 IEEE international congress on Big Data*. doi:10.1109/BigData.Congress.2014.112.

Rosenfeld, J. y Mason, C. E. (2013) "Pervasive sequence patents cover the entire human genome", *Genome medicine*. doi:10.1186/gm431.

Sloan, P. R. (2006) "Kant on the history of nature: the ambiguous heritage of the critical philosophy for natural history", *Studies in history and philosophy of science*, 37(4), pp. 627–648.

Soini, S., Aymé, S. y Matthijs, G. (2008) "Patenting and licensing in genetic testing: ethical, legal and social issues", *European journal of human genetics*, 16(SUPPL. 1), pp. S10–S50.

Soto, A. M. y Sonnenschein, C. (2018) "Reductionism, organicism, and causality in the biomedical sciences", *Perspectives in biology and medicine*, 61(4), pp. 489–502.

Toland, A. E. and Brody, L. C. (2019) "Lessons learned from two decades of BRCA1 and BRCA2 genetic testing: the evolution of data sharing and variant classification", *Genetics in medicine*, 21(7), pp. 1476–1480.

Winters, S., Martin, C., Murphy, D. y Shokar, N. K. (2017) "Breast cancer epidemiology, prevention, and screening", *Progress in molecular biology and translational science*, 151, pp. 1–32.

Xu, J., Yang, P., Xue, S., Sharma, B., Sanchez-Martin, M., Wang, F., Beaty, K. A., Dehan, E. y Parikh, B. (2019) "Translating cancer genomics into precision medicine with artificial intelligence: applications, challenges and future perspectives", *Human genetics*, 138(2), pp.



109–124.

## 5.2. Otras fuentes

Casetext: (1992) *Amgen, Inc. v. Chugai Pharmaceutical Co.*. Disponible en: <https://casetext.com/case/amgen-inc-v-chugai-pharmaceutical-co-2> (Accedido: 22 de mayo de 2020).

World Intellectual Property Organization Magazine (2014) *Alice v. CLS Bank: United States Supreme Court establishes general patentability test.* Disponible en: [https://www.wipo.int/wipo\\_magazine/en/2014/04/article\\_0004.html](https://www.wipo.int/wipo_magazine/en/2014/04/article_0004.html) (Accesado: 24 June 2020).

Casetext (2013) *Ass'n for Molecular Pathology v. Myriad Genetics, Inc.*. Disponible en: <https://casetext.com/case/assn-for-molecular-pathology-v-myriad-genetics-inc-2> (Accedido: 16 de febrero de 2020).

Casetext (2011) *Ass'n for Molecular Pathology v. U.S. Patent.* Disponible en: <https://casetext.com/case/the-assn-for-molecular-pathology-v-united-states-patent> (Accedido: 25 de marzo de 2020).

Leagle (2010) *Ass'n for Molecular Pathology v. USPTO.* Disponible en: <https://www.leagle.com/decision/infeco20100330948> (Accedido: 25 de marzo de 2020).

World Intellectual Property Organization Magazine (2006) *Bioethics and patent law: the relaxin case.* Disponible en: [https://www.wipo.int/wipo\\_magazine/en/2006/02/article\\_0009.html](https://www.wipo.int/wipo_magazine/en/2006/02/article_0009.html) (Accedido: 20 de abril de 2020).

World Intellectual Property Organization Magazine (2006) *Bioethics and patent law: the case of Myriad.* Disponible en: [https://www.wipo.int/wipo\\_magazine/es/2006/04/article\\_0003.html](https://www.wipo.int/wipo_magazine/es/2006/04/article_0003.html) (Accedido: 25 de marzo de 2020).

cBioPortal for Cancer Genomics (2020) *BRCA1 in breast invasive carcinoma.* Disponible en: [https://www.cbioportal.org/results/coexpression?Action=Submit&cancer\\_study\\_list=brca\\_tcg\\_a&case\\_set\\_id=brca\\_tcg\\_a\\_all&gene\\_list=BRCA1&tab\\_index=tab\\_visualize](https://www.cbioportal.org/results/coexpression?Action=Submit&cancer_study_list=brca_tcg_a&case_set_id=brca_tcg_a_all&gene_list=BRCA1&tab_index=tab_visualize) (Accedido: 20 de junio de 2020).

American Cancer Society (2020) *Cancer Statistics Center.* Disponible en: [https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?\\_ga=2.241556804.793688637.1593562087-498870158.1590266084#!/](https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=2.241556804.793688637.1593562087-498870158.1590266084#!/) (Accedido: 14 de junio de 2020)

cBioPortal for Cancer Genomics (2020). Disponible en: <https://www.cbioportal.org/>

(Accedido: 20 De junio 2020).

UNESCO (1997) *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos*. Disponible en: [http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL\\_ID=13177&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html) (Accedido: 18 de marzo de 2020).

UNESCO (2003) *Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos*. Disponible en: [http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL\\_ID=17720&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html) (Accedido: 18 de marzo de 2020).

Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea (1998) "Directiva 98/44/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de julio de 1998 relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas", *Diario Oficial de la Unión Europea, Serie L, 30 de julio de 1998*, (213), pp. 13-21.

Casetext (2010) *Ex Parte Kelkar et al.* Disponible en: <https://casetext.com/admin-law/ex-parte-kelkar-et-al-5> (Accedido: 20 de junio 2020).

Social Science Research Network (2019) *Gene patents and the marginalisation of ethical issues*. Disponible en: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3380452](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3380452) (Accedido: 15 de junio de 2020).

Organization for Economic Cooperation and Development (2017) *Intellectual property (IP) statistics and analysis*. Disponible en: <http://www.oecd.org/sti/intellectual-property-statistics-and-analysis.htm> (Accedido: 12 de marzo de 2020).

National Human Genome Research Institute (2019) *Intellectual property in genomics*. Disponible en: <https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues/Intellectual-Property> (Accedido: 22 de mayo de 2020).

Casetext (1995) *In re Deuel*. Disponible en: <https://casetext.com/case/deuel-in-re> (Accedido: 5 de junio 2020).

España (1999) "Instrumento de ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997, *Boletín Oficial del Estado, 20 de octubre de 1999*, (251), pp. 36825-36830.

BitLaw (2018) 35 U.S.C. 101: *Inventions patentable*. Disponible en: <https://www.bitlaw.com/source/35usc/101.html> (Accedido: 5 de mayo de 2020).

España (2002) "Ley 10/2002, de 29 de abril, por la que se modifica la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes, para la incorporación al Derecho español de la Directiva 98/44/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de julio, relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas", *Boletín Oficial del Estado*, 30 de abril de 2002, (103), pp. 15691-15696.

Instituto Nacional del Cáncer (sin fecha) *Mutaciones en BRCA: Riesgo de cáncer y pruebas genéticas*. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa-brca#r2> (Accedido: 4 de abril de 2020).

TheLens (sin fecha) *Myriad Genetics*.. Disponible en: <https://www.lens.org/lens/patent/188-303-602-068-579> (Accedido: 26 de abril de 2020).

Myriad Genetics (2020). Disponible en: <https://myriad.com/> (Accedido: 26 de junio 2020).

Oficina Española de Patentes y Marcas (sin fecha) *Propiedad industrial*. Disponible en: [https://www.oepm.es/es/propiedad\\_industrial/Normativa/normas\\_sobre\\_proteccion\\_de\\_invencciones/Derecho\\_europeo\\_de\\_patentes/Convenio\\_de\\_Munich\\_sobre\\_Concesion\\_de\\_Patentes\\_Europeas.html](https://www.oepm.es/es/propiedad_industrial/Normativa/normas_sobre_proteccion_de_invencciones/Derecho_europeo_de_patentes/Convenio_de_Munich_sobre_Concesion_de_Patentes_Europeas.html) (Accedido: 14 de abril de 2020).

Oficina Española de Patentes y Marcas (sin fecha) *¿Qué es el estado de la técnica?*. Disponible en:

[https://www.oepm.es/es/invenciones/herramientas/manual\\_del\\_inventor/novedad\\_y\\_estado\\_de\\_la\\_tecnica/que\\_es\\_el\\_estado.html](https://www.oepm.es/es/invenciones/herramientas/manual_del_inventor/novedad_y_estado_de_la_tecnica/que_es_el_estado.html) (Accedido: 4 de mayo de 2020).

Oficina Española de Patentes y Marcas (sin fecha) *Sobre la OEPM*. Disponible en: [https://www.oepm.es/es/sobre\\_oepm/Cooperacion\\_por\\_paises/OEP/](https://www.oepm.es/es/sobre_oepm/Cooperacion_por_paises/OEP/) (Accedido: 21 de mayo de 2020).

USPTO (sin fecha). Disponible en: <https://www.uspto.gov/> (Accedido: 26 febrero de 2020).

USPTO (2019). *2106 Patent Subject Matter Eligibility*. Disponible en: <https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mppep/s2106.html> (Accedido: 26 febrero de 2020).

CellPress (2020) *Welcome to the pan-cancer atlas*. Disponible en: <https://www.cell.com/pb-assets/consortium/pancanceratlas/pancani3/index.html> (Accedido: 20 de mayo de 2020).