

# El genoma humano y el desarrollo de la genética forense

Dres José Antonio Pellegrino,<sup>1</sup> Manuel Crespillo-Márquez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Director del Registro Nacional de Datos Genéticos vinculados a delitos contra la integridad sexual. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la Nación Argentina. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Licenciado en Ciencias Biológicas. Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza. Director del Departamento de Barcelona del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Ministerio de Justicia. España.

### Resumen

El objetivo de este artículo es introducir al médico generalista en los adelantos científicos y técnicos de la genética forense. A partir de los trabajos de Mendel en 1865 sobre hibridación en las plantas se sucedieron avances en el conocimiento del ADN y se incorporaron nuevas técnicas de laboratorio, que permitieron detectar en el ADN un sector no codificante. El conocimiento de este sector junto con los adelantos de informática (software) han permitido progresos innovadores en el desarrollo de las técnicas de identificación forense, logrando que la Genética Forense se convierta en un auxiliar de la justicia para la resolución de casos de filiación, el reconocimiento de restos humanos y el descubrimiento de responsables de crímenes a través de la identificación de ADN encontrado en la escena.

**Palabras claves.** Genoma humano, genética forense, perfil genético, ADN.

### The human genome and the development of forensic genetics

#### Summary

The objective of this article is to introduce the general practitioner to the scientific and technical advances of forensic genetics. From the work of Mendel in 1865 on hybridization in plants, advances were made in the knowledge of DNA and new laboratory techniques were incorporated, which made it possible to detect a non-coding sector in DNA. Knowledge of this sector together with the advances in computer science (software) have allowed innovative progress in the development of forensic identification techniques, making Forensic Genetics an auxiliary of justice, for the resolution of filiation cases, the recognition of human remains and the discover of the person responsible for the crimes through the identification of their DNA found at the scene of a crime.

**Key words.** Human genome, forensic genetics, genetic profiling, DNA.

#### Introducción

En este artículo queremos aportar información al médico generalista sobre los avances producidos a partir del conocimiento del genoma humano, en un área específica de la medicina legal como es la Genética Forense. Esta disciplina es un brazo auxiliar de la justicia en la resolución de crímenes, los litigios de paternidad, la identificación de restos óseos en situación de guerra y la identificación de víctimas en catástrofes naturales y atentados terroristas.

Alec Jeffreys y col., en 1985, mientras estudiaban el gen de la mioglobina, advirtieron que sectores del

---

**Correspondencia.** Dr José Antonio Pellegrino  
Correo electrónico: drjosepellegrino@yahoo.com.ar

ADN no codificante presentaban características que los convertían en valiosas herramientas para la individualización genética de las personas. Sobre este hallazgo casual, ya que las investigaciones de Jeffreys inicialmente no aspiraban a dotar a la genética forense con una herramienta de investigación científica, se estableció una técnica de identificación biológica que revolucionaría entre otras áreas a las vinculadas con la identificación biológica de los individuos, especialmente en casos relacionados con la investigación criminalística; aunque hay que mencionar que Alec Jeffreys utilizó por primera vez este tipo de análisis en un caso de paternidad en el contexto de una situación de inmigración. Este descubrimiento, conocido como *fingerprinting* o “huellas genéticas”, marcó un antes y un después en el mundo de la genética forense.

Por otro lado, en los últimos años, el desarrollo de nuevas técnicas e instrumental de laboratorio ha permitido un avance importante de la genética forense. Gracias a estas técnicas modernas, como la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*), a partir de muestras con contenido insignificante de ADN es posible amplificarlas y obtener el perfil de una persona que estuvo en la escena de un crimen.

Finalmente, también cabe destacar que los avances en el área de la informática han permitido el desarrollo de software que permite el almacenamiento y entrecruzamiento de datos aportados por la inclusión de los perfiles genéticos elaborados por los laboratorios forenses.

En el presente artículo es nuestro propósito acercar al médico generalista a los conocimientos básicos de la genética forense y su utilidad para la identificación de individuos con diferentes propósitos médico-legales.

### **Antecedentes históricos del trípode de la genética forense: genética, técnicas de laboratorio e informática**

El monje agustino y biólogo austríaco, Gregorio Mendel (1822-1884), jamás imaginó que con su trabajo presentado en la Sociedad de Ciencias Naturales de Brno, en 1865, sobre la hibridación en plantas, estaba sentando los pilares conceptuales de la *genética médica*.

A partir de ese momento, muchos trabajos científicos desarrollaron esa línea de investigación. Todos los trabajos científicos cumplieron un papel importante en la cadena de conocimientos sobre el ADN. Desde nuestra visión, queremos señalar aquellos que consideramos que dieron un gran impulso a ese conocimiento y a la puesta en práctica del mismo en la genética humana, y que impactaron en el desarrollo de la Genética Forense.

El primero de ellos fue el trabajo de la doctora

en Física, Rosalind Franklin (1920-1958). La joven londinense, a los 32 años de edad, descubrió, sobre la base a sus investigaciones en cristalografía, que las bases nitrogenadas se orientaban hacia adentro de la molécula de ADN, sentando las bases del próximo trabajo que daría impulso a todo lo referente al ADN.

El segundo, en orden histórico, fue el de James Watson (n. 1928) y Francis Crick (1916-2004). Estos autores, sobre la base de las experiencias obtenidas de los trabajos de Franklin, describieron en el año 1953 un modelo molecular de doble hélice del ADN, por el que fue otorgado el Premio Nobel de Medicina.

El tercer hito fue el “Proyecto del Genoma Humano”. Sus conclusiones produjeron un aceleramiento en el conocimiento sobre el ADN humano que se tradujo, entre otros aspectos, en la comprensión de muchas enfermedades de transmisión hereditaria.

Continuando con la temática que nos convoca, y sin olvidar que nuestro objetivo es acercar al médico generalista a los conocimientos básicos de la genética forense, aparece en 1985 el trabajo llevado a cabo por Alec Jeffreys (n. 1950) y colaboradores, que constituyó la base de las técnicas de identificación biológicas. El año pasado se cumplieron 35 años de este descubrimiento.

Este grupo, mientras investigaba el gen de la mioglobina, en forma fortuita, ya que su investigación no estaba orientada hacia la genética forense, observó la repetición de un sector de ADN no codificante con características en la variabilidad de la frecuencia de repetición de la secuencia de los nucleótidos, que permitía diferenciar el ADN de un individuo del de otro. Este descubrimiento sentó las bases de lo que estos autores llamaron “*fingerprinting of ADN*” o “huella genética”. Este término, como veremos más adelante, originó confusión en la interpretación de su significado.

En este marco histórico, es importante destacar los aportes de otras áreas científicas que sustentaron el desarrollo de la Genética Forense. Las nuevas técnicas de investigación del ADN desarrolladas en los laboratorios forenses y los softwares desarrollados por la informática han permitido obtener mejores y más precisas conclusiones en el estudio de los perfiles genéticos forenses.

Entre los aportes sobre el desarrollo en las *técnicas de laboratorio forense*, es importante destacar las investigaciones realizadas en 1986 por Kary Mullis (1944-2019) y colaboradores, quienes aplicaron la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, conocida con las siglas PCR, en la amplificación de sectores del ADN conocidos como marcadores genéticos. Kary Mullis fue galardonado con el Premio Nobel de Química.

También es importante destacar que los avances en el *área de la informática* han permitido el desa-

rollo de software que permite el almacenamiento y entrecruzamiento de datos aportados como resultado de la inclusión de los perfiles genéticos elaborados por los laboratorios forenses. A título de ejemplo, tenemos los software como el CoDIS, elaborado por la agencia del FBI de los EE. UU., y el GENis, elaborado en forma mixta entre la Fundación Sadosky y el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de la República Argentina. Una característica que los diferencia es que el CoDIS es un programa cerrado y el GENis es abierto, es decir que –en este último– pueden realizarse modificaciones acordes a las necesidades del usuario.

La importancia de las bases de datos, creadas a partir de estos software especiales, es que todos esos perfiles no cumplirían por sí solos una utilidad significativa e identificativa, como la que se obtiene cuando se produce el cruce de información. Ese es el objetivo de las bases de datos. En el caso específico de la Genética Forense cumplen un rol fundamental, asistiendo a la justicia en la resolución de investigaciones, por ejemplo las que son llevadas en la investigación contra delitos sexuales.

### **Anatomía del ADN y su aplicación en genética forense**

El ADN se encuentra alojado en el núcleo de las células. En él se encuentra toda la información que necesita dicha célula para cumplir con su función. Las células humanas tienen 46 cromosomas agrupados en 23 pares. Las células somáticas son diploides, se encuentran de a pares, uno aportado por el padre y otro por la madre. Los gametos por acción de la meiosis son haploides, tienen 23 cromosomas. Cuando se produce la fecundación, la nueva célula se transforma en diploide (46 cromosomas).

En forma esquemática, Watson y Crick describieron el modelo de la doble hélice de ADN. El ADN en ese modelo está constituido por dos cadenas de ADN enfrentadas y unidas por dos hélices de diferente circulación, semejando una escalera en la cual los peldaños son los sectores de cada cadena de ADN a través de los cuales se relacionan. Estos son los nucleótidos, que están formados por una base nitrogenada, un azúcar y un grupo fosfato. Los escalones de esta escalera son las bases nitrogenadas. Por afinidad, los nucleótidos que contienen adenina como base nitrogenada se acoplan siempre con los que tienen timina, mientras que las citosinas quedan enfrentadas a las guaninas.

Un gen es un fragmento de ADN que contiene la información genética suficiente para expresar una proteína. El sitio del ADN en el cual se aloja dicho gen se denomina *locus*. La condición diploide de la especie humana supone que en la pareja de cromosomas homólogos contenemos una copia de cada gen que nos aporta cada uno de nuestros pro-

genitores. Cuando la secuencia del gen heredado por cada progenitor es idéntica hablamos de individuos homocigotos; si esta secuencia es diferente estamos ante un individuo heterocigoto.

El ADN contiene regiones “codificantes” y otras “no codificantes”. Los seres humanos coincidimos casi en un 99,9% en la información genética, solo nos diferenciamos en el 0,1%. En el fragmento codificante se encuentra la información genética sobre cualquier carácter que expresará un determinado fenotipo de la persona. Por ejemplo, de la combinación de la información aportada por los alelos de ambos progenitores dependerá el color de ojos u otro carácter fenotípico. Esta información se traduce a través de la síntesis de proteínas. Es así como expresa su información del ADN codificante. Pero existe otra parte denominada no codificante, porque no produce síntesis de proteínas que expresen una determinada expresión génica.

Es en este sector en el que, estudiando el gen de la mioglobina, Alec Jeffreys vio que las secuencias de bases de ese fragmento de ADN se repetían con una frecuencia variable. Esto es la base de lo que Jeffreys llamó *fingerprinting of DNA* o “huella dactilar genética”.

En la actualidad las técnicas para determinar la huella genética analizan mayoritariamente sectores cortos, variables y repetitivos del ADN. A estas regiones se las denominó *short tandem repeats* (STR) (repeticiones cortas en tándems). Los individuos de la especie humana tienen importantes diferencias en estas zonas repetitivas del genoma; concretamente nos diferenciamos por el número de repeticiones de esa secuencia y en ocasiones por la propia secuencia en sí.

A título de ejemplo, si nos informan que se ha analizado el marcador HUMTH01 de ADN de una muestra, el informe de ese marcador informa 7/10. Esto nos dice que estamos analizando una información de un marcador heterocigota: el alelo materno y el alelo paterno no son exactamente iguales. También nos dice que la unidad de repetición de esa determinada secuencia se repite siete veces para un alelo y diez para el otro.

Cuando comparamos el marcador genético de un ADN del que conocemos su dador con una muestra que desconocemos a quien pertenece, ese marcador tiene que tener la misma frecuencia de repetición en tándem. Es decir 7/10. De no ser hacer así decimos que no hay coincidencia.

Actualmente, la mayor parte de los laboratorios a nivel mundial emplean una cantidad de marcadores suficientemente elevada (20-25) que permite conseguir un alto poder de discriminación en las situaciones de coincidencia entre la muestra dubitada (se desconoce su origen) y la indubitada (origen conocido, habitualmente aportada por el sospechoso de un hecho delictivo).

Hay distintos tipos de marcadores genéticos. Los más utilizados en genética forense, por su alto poder de discriminación, son los ubicados en los cromosomas autosómicos. Las aplicaciones de estos conocimientos hoy permiten la identificación no solo de restos de desaparecidos y de cuerpos mutilados en atentados y catástrofes, sino también realizar pruebas de paternidad con una alta sensibilidad. Asimismo, tienen una aplicación primordial en la identificación de un sospechoso en una escena del crimen.

### Técnicas de laboratorio en genética forense

La aparición de grandes avances en las nuevas y eficaces técnicas en el laboratorio forense ha permitido que esta disciplina se convierta en un auxiliar imprescindible de la justicia en las investigaciones criminalísticas. No es intención de este artículo la descripción de cada una de ellas, sino transmitir algunos aspectos conceptuales para el médico generalista.

Describimos cuatro pasos sucesivos que nos permiten obtener el perfil genético a partir de una muestra biológica:

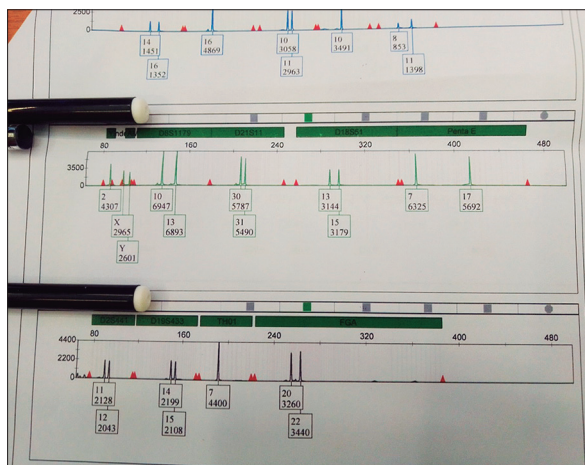
El primer paso para realizar un perfil genético es obtenerlo. Esto puede hacerse a través de la toma de la muestra de un individuo identificado. La muestra se llama "indubitada" (que no admite duda de su procedencia), porque conocemos al donante. También podemos obtenerlo a partir de una evidencia o muestra biológica tomada de la escena de un crimen. En este caso, al desconocer quién es el dador de esa muestra la denominamos "dubitada" (que ofrece duda o desconocimiento acerca de quien procede). Las muestras pueden obtenerse, por ejemplo, de un rastro de sangre, una mancha de semen, restos de saliva depositados en una colilla o restos de cigarrillos, etc.

El segundo paso, una vez recogida la muestra, es proceder con la extracción del ADN. Es decir, recuperar el material genético contenido en los restos celulares depositados en el soporte analizado (por ej.: células de saliva depositadas en una colilla de cigarro) o en las tomas corporales recuperadas (por ej.: restos seminales en la cavidad vaginal).

El tercer paso es proceder a la amplificación de la muestra a través de la PCR (*polymerase chain reaction* o reacción en cadena de la polimerasa), proceso que permite generar un alto número de copias de la zona genética de interés (STR).

El cuarto paso, actualmente mediante el empleo de electroforesis capilar, es obtener el perfil genético de la muestra, que no es otra cosa que el *código de barras genético* de la muestra estudiada. Esta información se traduce en lo que se conoce como "electroferograma" (Figura 1).

**Figura 1.** Electroferograma.



### La informática al servicio de la genética forense

No es nuestro interés desarrollar la temática de la informática forense, sino aportar los conceptos de esta para que el médico generalista comprenda su utilidad.

Los adelantos biológicos, físicos y químicos impulsaron el desarrollo de software para apoyar el avance de estos conocimientos sobre genética. Es así que existen software especiales para los secuenciadores que traducen la información obtenida en un laboratorio forense en la determinación de un perfil genético.

La expresión de esta información a través de un electroferograma permite el análisis de los marcadores genéticos y determinar el perfil genético de un individuo o de un determinado indicio biológico. La aparición de software para constituir bases de datos ha sido otro aporte importante. Sobre la base de estos pueden compararse perfiles identificados (indubitados) con muestras biológicas cuyo donante se desconoce, lo cual permite aclarar si una persona estuvo implicada o no en un determinado hecho delictivo.

El software CoDIS, desarrollado por el FBI de los EE. UU., es un producto cerrado utilizado por distintos países y cuyas adaptaciones y actualizaciones corren a cargo del FBI. La Argentina desarrolló un producto denominado GEnis, que tiene la particularidad de ser abierto, es decir que puede modificarse y adaptarse a las necesidades de quien lo utiliza. En síntesis, ambos permiten el entrecruzamiento de información de perfiles genéticos con muestras biológicas encontradas en la escena de un crimen.

### Interpretación estadística de los resultados en genética forense

Otra área que ha permitido dar mayor validez a los resultados obtenidos en genética forense es la de cálculos de probabilidades. Este aspecto resulta



imprescindible para determinar la carga conclusiva de la prueba genética y es fundamental para que un tribunal pueda evaluar la contundencia de una coincidencia entre una muestra dubitada y otra indubitada. Esta estima de las probabilidades aporta la rareza de un perfil genético en la población de referencia. Si esa probabilidad es alta, el resultado obtenido pierde validez, lo cual no es así si la probabilidad de encontrar un determinado perfil genético es de bajísima frecuencia para ser hallado en dicha población.

### Cuestiones bioéticas

El término de “huella genética” es cuestionado desde la bioética. Este término genera confusiones, ya que asemeja el análisis del ADN a lo que conocemos como “huella dactilar”. Sin embargo, dicha semejanza no es exacta. Mediante la huella dactilar no podemos acceder a información sobre la biología o la biografía familiar de la persona; solo comparamos líneas profundas en los dedos de un individuo. En el caso del manejo del ADN, debe tenerse conciencia de que podemos tener acceso potencial a algunas patologías de la persona sino también a información sobre su linaje, e incluso es posible manipular su información genética.

Esto obliga a que se delimite de forma concreta qué es lo que se puede y lo que no se puede hacer con el material genético obtenido en genética forense. La información es muy sensible y obliga a extremar la toma de medidas judiciales y éticas para el control de esta información.

### Conclusiones

Desde que Mendel sentó con sus investigaciones las bases conceptuales de lo que conocemos como la genética mendeliana, hace un siglo y medio, se sucedieron a lo largo de los años muchos avances en el área de la genética y las técnicas de laboratorio e informática.

El modelo esquemático descrito por Watson y Crick permitió introducirnos en el conocimiento del ADN. Luego, el desarrollo del “Proyecto del Genoma Humano” dio un importante impulso en su conocimiento. Estos estudios permitieron que el genoma humano no solo impactara en lo estrictamente médico, sino que gracias al descubrimiento accidental de Jeffreys y colaboradores, la genética forense dio un giro de 180 grados en los procesos legales por paternidad, en la identificación de restos de desaparecidos y cuerpos no identificados en catástrofes naturales, atentados y guerras.

Los desarrollos de técnicas de laboratorio físico-químicas, como la PCR y la electroforesis capilar, así como la informática con orientación forense se sumaron al campo de la genética forense. También se desarrolló software para la interpretación de los datos obtenidos en los laboratorios forenses (por ejemplo la obtención del perfil genético final).

El adelanto de software como CoDIS y GENIS permitió sustentar el empleo de las bases de datos genéticos en la resolución, por ejemplo, de hechos criminales vinculados a delitos contra la integridad sexual.

La incorporación del cálculo probabilístico a distintas disciplinas científicas ha permitido aumentar la seguridad de los resultados obtenidos en el campo de la genética forense. La sensibilidad de los datos que pueden obtenerse de una persona a partir de una pequeña cantidad de su ADN hace necesario responder a preguntas éticas y morales en el uso y acceso de esta información.

Los conocimientos obtenidos a través de las investigaciones sobre el genoma humano han influenciado el desarrollo de diferentes disciplinas científicas. En este trabajo quisimos poner en conocimiento del médico generalista los cambios que han producido estos estudios en el desarrollo de la disciplina llamada Genética Forense.

### Bibliografía

1. Crespillo-Márquez M, Caballero PA. Efectos de la contaminación, transferencia y persistencia del ADN en la interpretación de la prueba genética. Capítulo 3 del libro *Genética Forense: del laboratorio a los tribunales*. Ed. Díaz de Santos, Madrid 2019.
2. Guinudinik A. *Pericia Genética*. 1° edición. Ed. La Rocca. Buenos Aires 2015.
3. Hurtado-Hoyo E, Dolcini HA, Yansenson JF. *Código de Ética para el equipo de salud*. Segunda edición. Asociación Médica Argentina, Buenos Aires 2011.
4. Mullis KB. The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Scientific American* 1990; 262(4):56-65.
5. Solari, AJ. *Genética Humana: fundamentos y aplicaciones en Medicina*. 3° edición. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2004.
6. Toscanini U. Historia y evolución de la genética forense. Grupos de trabajo estandarización científica. Capítulo 1 del libro *Genética Forense del Laboratorio a los Tribunales* de Crespillo-Márquez M, Caballero PA. Ed. Díaz de Santos, Madrid 2019.
7. Triverio SC. *El ADN de uso Forense. Base de datos genéticos con fines de investigación criminal*. Ed. Milor, 2020; 1° ed.