

LIBRO DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS EN SALUD

**EDICION 2021
RECOPILADO 2020**

Libro de Artículos Científicos en Salud : edición 2021 / Mónica Auchter ... [et al.] ; compilación de Mónica Cristina Auchter ; Gerardo Omar Larroza ; coordinación general de Gerardo Omar Larroza ; Mónica Cristina Auchter. - 1a ed revisada. - Corrientes : Universidad Nacional del Nordeste. Facultad de Medicina, 2021.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-3619-64-9

ISBN 978-987-3619-64-9



9 789873 619649

1. Cirugía. 2. Medicina Clínica. 3. Educación Universitaria. I. Auchter, Mónica. II. Auchter, Mónica Cristina, comp. III. Larroza, Gerardo Omar, comp.

CDD 610.72

Editorial

Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Facultad de Medicina
Universidad Nacional del Nordeste

Diseño del Libro: Mónica Auchter.

Impreso en Argentina. Septiembre 2020

Hecho el depósito que establece la ley 11.723

Contacto: secretariacyt@med.unne.edu.ar

Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste - UNNE

Sede Centro:

Mariano Moreno 1240 - C.P 3400 – Ciudad de Corrientes – Corrientes – Argentina

Teléfonos: +54 379 442 2290 / 442 3155

Sede Campus Sargentó Cabral:

Sargentó Cabral 2001 - C.P 3400 – Ciudad de Corrientes – Corrientes – Argentina

Teléfonos: +54 379 443 9624 int. 34 - +54 379 442 5508

Web: <http://www.med.unne.edu.ar>

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su almacenamiento en un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o cualquier medio, electrónico, mecánico, fotocopia u otros métodos, sin el permiso previo del editor.

CASO COMPLEJO DE PARENTESCO BIOLÓGICO

María de los Ángeles Martínez¹, Silvana Beatriz Larroza¹, Raúl Maximilano Acevedo²,
Yenhy Anabel Giménez¹, María Carla Zimmermann^{1,2}.

1 Laboratorio de Medicina Genómica y Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste.

2 Instituto de Botánica del Nordeste (IBONE) (CONICET); Facultad de Ciencias Agrarias, UNNE

3 Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste.

Correo electrónico de contacto: mdlamartinez@med.unne.edu.ar.

RESUMEN

El ADN no codificante, es decir, la fracción del material genético que no codifica proteínas, varía entre personas y se transmite de padres a hijos, por lo cual se utiliza de forma habitual para identificar personas o vínculos biológicos entre ellas. En el presente trabajo, se expone un caso familiar analizado en el “Laboratorio de Medicina Genómica”, en el cual se propuso investigar los vínculos de paternidad entre los integrantes, sugiriendo relaciones consanguíneas y ocurrencia de incesto. Los individuos que participaron en el estudio son dos hermanos, los cuales nombraremos C y SA, y dos hijas reconocidas de SA y sus correspondientes hijos: E con su hijo MA, y A con su hijo MG. La pericia tuvo como objetivo determinar si los perfiles genéticos de C y de SA eran compatibles con el vínculo de paternidad biológica respecto de MA y MG. Mediante extracción de ADN de hisopado bucales y análisis de STRs convencionales, se determinó la exclusión de la existencia de vínculo de paternidad biológica de SA y C respecto de MG y MA. Además, se evidenció la exclusión del vínculo de paternidad biológica de SA respecto de E y de A, y se observó la inclusión del vínculo de paternidad biológica de C respecto de E y de A. Ddemostramos que en casos de incesto y endogamia familiar se potencia la homogeneidad del material genético, lo cual aumenta el riesgo de expresión de enfermedades recesivas y debilita la claridad en el establecimiento de vínculos biológicos.

Palabras clave: Genética Forense, Polimorfismo Genético, Herencia, Relaciones familiares, Endogamia.

SUMMARY

Non-coding DNA, the fraction of genetic material that does not code for proteins, varies between people and is transmitted from parents to children and it is used to identify people or biological links between them. In this work, we expose a family case analyzed in “Laboratorio de Medicina Genómica”, to investigate the paternity between the members, including consanguineous relationships and incest. The individuals who participated in the study are two brothers, named C and SA, and two daughters of SA with their sons: E with her son MA, and A with her son MG. This study aimed to determine whether the genetic profiles of C and SA were compatible with the biological paternity of MA and MG. The analysis of STRs of DNA extracted from buccal swabs excluded of the existence of biological paternity of SA and C concerning MG and MA. In addition, the exclusion of the biological paternity of SA concerning E and A was noticed, and the inclusion of the biological paternity of C concerning E and A was observed. It is shown that in cases of incest and family inbreeding, the homogeneity of the genetic material is enhanced, which increases the risk of expression of recessive diseases and weakens the clarity of biological relationship tests by impacting the calculations of probability and the certainty of them.

Keywords: Forensic Genetics, Genetic Polymorphism, Heritance, Family relationships, Inbreeding.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, una de las ocupaciones de la Genética Forense es identificar a las personas y estudiar los vínculos biológicos entre las mismas, por lo cual, se aplica comúnmente en la resolución de casos de parentesco biológico, los cuales, con frecuencia, provienen de investigaciones judiciales de delitos de abuso sexual.

El objeto de estudio de la Genética Forense es el material genético del ser humano, representado por el ADN (ácido desoxirribonucleico), y más específicamente, el ADN no codificante, el cual es polimórfico o altamente variable entre individuos. Los polimorfismos de ADN que participan en los estudios forenses son los microsatélites o STRs (del inglés Short Tamdem Repeats o repeticiones cortas en tandem)¹ Estos elementos son repeticiones cortas de secuencias de ADN y su utilización está estandarizada a nivel mundial con un número mínimo aceptable de 20 STRs o Core Loci, disponible en la base de datos estadounidense denominada CoDIS.² Los alelos o variantes de los distintos STRs de una persona representa la cantidad de veces que se repite la secuencia del marcador en cada cromosoma, y el conjunto de alelos de todos los sistemas STRs que se estudian constituye un perfil genético. En un perfil genético correspondiente a una persona, se observan típicamente dos alelos por cada marcador, uno heredado de la madre y el otro del padre, y se denomina genotipo. Si ambos alelos son iguales, el genotipo es homocigota, y si son diferentes, se conoce como heterocigota.³

Un análisis de parentesco biológico implica determinar si dos o más individuos comparten o no cierta porción de su material genético, en función del tipo de relación que se sugiere que poseen entre sí. De este modo, puede analizarse si se da una inclusión o exclusión de un vínculo y se valora de forma estadística a fin de considerar qué tan probable resulta, utilizando un Índice de verosimilitud (LR, por sus siglas en inglés: Likelihood Ratio) y una probabilidad asociada.⁴ En el caso de un estudio de paternidad biológica se denominan IPC (Índice de Paternidad Combinado) y PP (Probabilidad de Paternidad), respectivamente. En el marco de investigaciones judiciales es frecuente el estudio de vínculos biológicos en casos de abuso sexual con sospecha de incesto, debido a que las relaciones incestuosas pueden derivar en endogamia o consanguinidad, donde se observan hijos concebidos entre parientes.

En el presente trabajo, se expone un caso familiar analizado en el “Laboratorio de Medicina Genómica y Molecular”, en el cual se propuso investigar los vínculos de paternidad entre los integrantes, sugiriendo relaciones consanguíneas y ocurrencia de incesto. Los individuos que participaron en el estudio son dos hermanos, los cuales nombraremos C y SA, y dos hijas reconocidas de SA con sus correspondientes hijos: E con su hijo MA, y A con su hijo MG.

OBJETIVOS

Determinar los perfiles genéticos de las muestras de hisopado bucal de referencia de SA, C, E, MG y MA.

Determinar la existencia de vínculo de paternidad biológica de SA respecto de MG y MA, y su valoración estadística.

Determinar la existencia de vínculo de paternidad biológica de C respecto de MG y MA, y su valoración estadística.

Determinar la existencia de vínculo de paternidad de SA respecto de sus hijas reconocidas E y A, y su valoración estadística.

Determinar la existencia de vínculo de paternidad de C respecto de sus sobrinas E y A, y su valoración estadística.

Analizar las implicancias del incesto y la endogamia en el presente caso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las muestras de referencia de SA, C, E, MG y MA consistieron en hisopados bucales, recibidos cada uno por triplicado desde el “Instituto Médico Forense del Poder Judicial de la Provincia de Corrientes”, y fueron procesados en el “Laboratorio de Medicina Genómica y Molecular de la Facultad de Medicina de la UNNE”.

El perfil genético de referencia de A se transcribió desde un informe pericial realizado con anterioridad al presente estudio, concedido por el “Instituto Médico Forense del Poder Judicial de la Provincia de Corrientes”.

La extracción de ADN total de las muestras de hisopado bucal se realizó mediante digestión enzimática con detergentes iónicos y Proteinasa K, con posterior purificación orgánica con fenol y mezcla de cloroformo y alcohol isoamílico.⁵ El ADN total de cada muestra se precipitó con alcohol etílico y se resuspendió en agua ultrapura. Las muestras de E, MG y MA se procesaron una sola vez, mientras que las muestras de SA y C se procesaron por duplicado, conforme al criterio del laboratorio.

Cada muestra de ADN se sometió a lectura mediante espectrofotometría de luz UV para determinar la cantidad y calidad del mismo. Posteriormente, se sometieron a amplificación de STRs mediante PCR multiplex, utilizando el kit PowerPlex Fusion System (Promega Corporation, WI, USA). Los STRs estudiados fueron: D3S1358, D1S1656, D2S441, D10S1248, D13S317, Penta E, D16S539, D18S51, D2S1338, CSF1PO, Penta D, TH01, VWA, D21S11, D7S820, D5S818, TPOX, D8S1179, D12S391, D19S433, FGA, D22S1045 y la Amelogenina (para determinación del sexo biológico). Los productos de la amplificación se analizaron mediante electroforesis capilar en el ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Life Technologies, CA, USA).

La inclusión o exclusión de los vínculos de paternidad biológica se analizaron por tríadas MB (madre biológica) - T (titular: hijo/a) - PA (padre alegado), o, en el caso de no disponer de la madre biológica, solo T (titular: hijo/a) - PA (padre alegado). En caso de inclusión, se calcula el IPC corres-

pondiente y la PP. El criterio fijado en el “Laboratorio de Medicina Genómica y Molecular” para considerar concluyente un resultado es la obtención de un IPC mayor a 10^6 . Para la valoración estadística de los vínculos propuestos se utilizaron las frecuencias de las variantes alélicas en la población argentina, disponibles en www.slagf.org/frecuencias.html.

RESULTADOS

Se determinaron los perfiles genéticos de SA, C, E, MG y MA a partir de las muestras de hisopados bucales de referencia, respecto de los 23 sistemas de marcadores utilizados. El perfil genético de A se transcribió desde un informe pericial realizado en otro laboratorio con anterioridad, e incluyó 16 sistemas (D3S1358, D13S317, D16S539, D18S51, D2S1338, CSF1PO, TH01, vWA, D21S11, D7S820, D5S818, TPOX, D8S1179, D19S433, FGA y la Amelogenina), por lo cual, los análisis que incluyeron este perfil quedaron condicionados a estos marcadores. La genealogía inicial se presenta en la Figura 1.

FIGURA 1: GENEALOGÍA INICIAL DEL CASO.

FIGURA 2: VÍNCULO DE PATERNIDAD DE SA RESPECTO DE MA.

FIGURA 3: VÍNCULO DE PATERNIDAD DE SA RESPECTO DE MG.

FIGURA 4: VÍNCULO DE PATERNIDAD DE C RESPECTO DE MA.

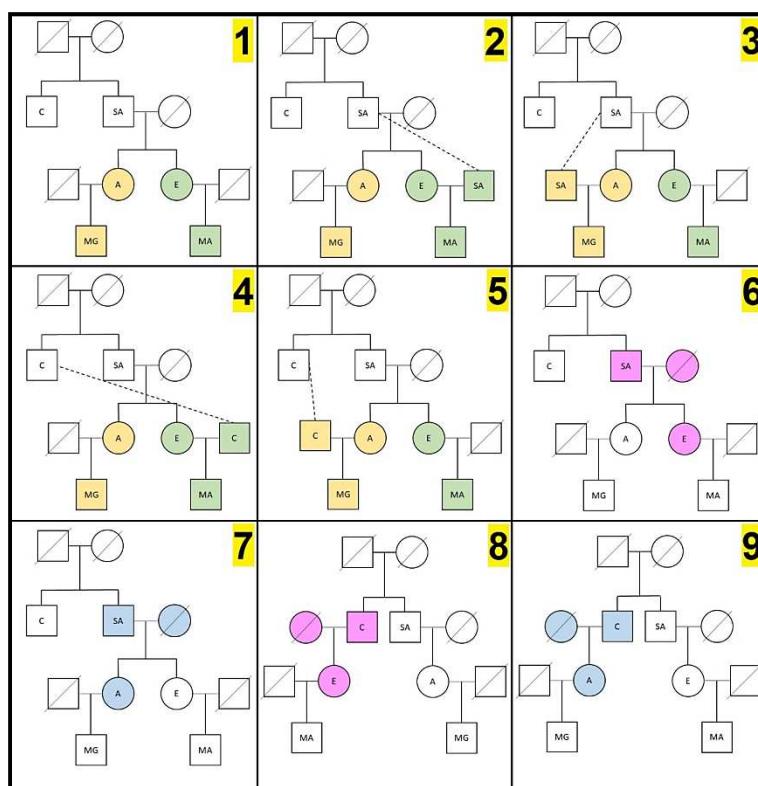
FIGURA 5: VÍNCULO DE PATERNIDAD DE C RESPECTO DE MG.

FIGURA 6: VÍNCULO DE PATERNIDAD DE SA RESPECTO DE E.

FIGURA 7: VÍNCULO DE PATERNIDAD DE SA RESPECTO DE A.

FIGURA 8: VÍNCULO DE PATERNIDAD DE C RESPECTO DE E.

FIGURA 9: VÍNCULO DE PATERNIDAD DE C RESPECTO de A.



Vínculo de paternidad de SA respecto de MA (Figura 2): considerando que E es la madre biológica de MA, las inconsistencias observadas en 11 marcadores excluyen la probabilidad de existencia de un vínculo de paternidad biológico de SA respecto de MA.

Vínculo de paternidad de SA respecto de MG (Figura 3): considerando que A es la madre biológica de MG, las inconsistencias observadas en 9 marcadores excluyen la probabilidad de existencia de un vínculo de paternidad biológico de SA respecto de MG.

Vínculo de paternidad de C respecto de MA (Figura 4): considerando que E es la madre biológica de MA, las inconsistencias observadas en 4 marcadores excluyen la probabilidad de existencia de un vínculo de paternidad biológica de C respecto de MA.

Vínculo de paternidad de C respecto de MG (Figura 5): considerando que A es la madre biológica de MG, las inconsistencias observadas en 5 marcadores excluyen la probabilidad de existencia de un vínculo de paternidad biológica de C respecto de MG.

Vínculo de paternidad de SA respecto de E (Figura 6): las inconsistencias observadas en 7 marcadores excluyen la probabilidad de existencia de un vínculo de paternidad biológica de SA respecto de E.

Vínculo de paternidad de SA respecto de A (Figura 7): se observó una inconsistencia en un marcador, por lo cual puede considerarse como una inclusión del vínculo de paternidad biológica de SA respecto de A, contemplando la posibilidad de una mutación en ese sistema. El IPC obtenido es de 243,4, lo que significa que la probabilidad de observar el perfil genético de A es 243,4 veces mayor si SA es su padre biológico que si su padre biológico es una persona desconocida, tomada al azar de la población. A dicho IPC le corresponde una PP es de 99,59%. En este caso, debido a que el IPC es menor a 106, se considera que el resultado es no concluyente.

Vínculo de paternidad de C respecto de E (Figura 8): se observó la inclusión del vínculo de paternidad biológica de C respecto de E. El IPC obtenido es de $2,05 \times 10^5$, lo que significa que la probabilidad de observar el perfil genético de E es $2,05 \times 10^5$ veces mayor si C es su padre biológico que si su padre biológico es una persona desconocida, tomada al azar de la población. A dicho IPC le corresponde una PP del 99,99%. En este caso resulta no concluyente.

Vínculo de paternidad de C respecto de A (Figura 9): se observó la inclusión del vínculo de paternidad biológica de C respecto de A. El IPC obtenido es de $3,8 \times 10^3$, lo que significa que la probabilidad de observar el perfil genético de A es $3,8 \times 10^3$ veces mayor si C es su padre biológico que si su padre biológico es una persona desconocida, tomada al azar de la población. A dicho IPC le corresponde una PP del 99,97%. En este caso resulta no concluyente.

Implicancias del incesto y la endogamia familiar: la cantidad de sistemas de marcadores homocigóticos es en promedio del 27,27% en los hermanos SA y C, del 21,36% en la siguiente generación, y del 50% en la última generación estudiada. Por lo cual, se ve reflejado el hecho de que la endogamia potencia la homocigosis conforme se suceden las generaciones familiares.

DISCUSIÓN

Las relaciones incestuosas corresponden a un tipo de abuso sexual, el cual tiene tendencias hacia el sexo femenino de la víctima, el sexo masculino del agresor, su relación de autoridad o superioridad en edad y su parentesco muy cercano (padre, hermano o tío).⁶⁻⁸ Estas relaciones familiares derivan en relaciones endogámicas, lo cual se relaciona con la disminución de la variabilidad genética y el aumento de la homogeneidad genética, lo cual se evidencia en el aumento de la homocigosis para los STRs analizados, y puede trasladarse a todo el material genético, derivando en una mayor probabilidad de homocigosis para alelos recesivos deletéreos o letales, causantes de distintas patologías.⁹

Además, se suma el aumento de la incertidumbre en los resultados de análisis de parentesco, debido a que los mismos se basan en frecuencias alélicas poblacionales, asumiendo que se trata de individuos de poblaciones no estructuradas y que cumplen con las condiciones del equilibrio Hardy-Weinberg. En este escenario, los alelos que se comparten entre individuos se denominan idénticos en estado, pero no dependen de que se hereden del mismo antecesor. En cambio, en poblaciones endogámicas o consanguíneas, aumenta la frecuencia de homocigotas con alelos que son idénticos por descendencia, mediante unos pocos alelos que se van transmitiendo de generación en generación. Si bien, en este caso, los análisis de paternidad incestuosas excluyeron las posibilidades de los vínculos, la evidente homogeneidad del material genético sugiere cierto grado de consanguinidad en el seno de esta familia.

Otro punto a considerar es que los estudios de paternidad sin el perfil genético de la madre biológica disponible (relación titular-padre alegado) ya cuentan con una disminución en la certeza de la exclusión del vínculo. Esto se debe a que, al no poder separar los alelos provenientes de la madre no

se pueden determinar los alelos paternos obligados, y esto puede derivar en falsas inclusiones de vínculo.¹⁰ En este trabajo podemos observar esta situación en la inclusión del vínculo de paternidad de SA respecto de A siendo que también existe inclusión del vínculo de paternidad de C respecto de A, lo cual, biológicamente, resulta imposible. Asimismo, en este tipo de circunstancias se cuenta con la posibilidad de poseer genotipos homocigotos que comprenden al mismo alelo recibido directamente del padre y de la madre por haber mantenido relaciones incestuosas con este mismo individuo. En cualquier contexto de establecimiento y valoración de vínculo de paternidad biológica se debe contar con el perfil genético de la madre, lo cual resulta aún más necesario en casos de reproducción endogámica. Si esto no fuera posible, se debe aumentar el número de marcadores moleculares en el análisis o considerar la realización de análisis complementarios a fin de otorgar certeza a los resultados de marcadores STRs.

CONCLUSIÓN

Aquí demostramos que en casos de incesto y endogamia familiar se potencia la homogeneidad del material genético, lo cual aumenta el riesgo de expresión de enfermedades recesivas al potenciar la homocigosis y debilita la claridad en el establecimiento de vínculos biológicos al impactar en los cálculos de probabilidad y en la certidumbre de los mismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Short S. DNA: Basic Principles. En: Payne-James J, Byard RW. Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine. Reino Unido. Elsevier, 2016:324-329.
2. Hares DR. Selection and implementation of expanded CODIS core loci in the United States. *Forensic Sci Int Genet*. 2015; 17, 33–34.
3. Butler JM. Relationship Testing: Kinship Statistics. En: Butler JM. Advanced Topics in Forensic DNA Typing: Interpretation. China. Academic Press, 2015:349-401.
4. Gjertson DW, Brenner CH, Baur MP, Carracedo A, Guidet F, Luque JA, Lessig R, Mayr WR, Pascali VL, Prinz M, Schneider PM & Morling N. ISFG: Recommendations on biostatistics in paternity testing. *Forensic Sci Int Genet*. 2007; 1(3-4), 223–231.
5. Butler JM. DNA Extraction Methods. En: Butler JM. Advanced Topics in Forensic DNA Typing: Methodology. China. Academic Press, 2012:29-47.
6. Gomes V, Jardim P, Taveira F, Dinis-Oliveira RJ, Magalhães T. Alleged Biological Father Incest: A Forensic Approach. *Journal of Forensic Sciences*. 2014; 59:1 Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1556-4029.12310>
7. Emre R, Canturk KM, Komur I, Dogan M, Demirel H & Baspinar B. Evaluation of incest cases of Turkey in terms of DNA profiling difficulties. *J Forensic Leg Med*. 2015, 36, 16–21.
8. Celbis O, Altin I, Ayaz N, Börk T, Karatoprak S. Evaluation of Incest Cases: 4-Years Retrospective Study. *J Child Sex Abus*. 2020; 29(1):79-89.
9. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA and Palladino MA. Capítulo 25: Genética de poblaciones y genética evolutiva. En: Conceptos de genética. ISBN: 9788490353844. PEARSON EDUCACIÓN, S.A., Madrid. 2013;776-807.
10. González-Andrade F, Sánchez D, Penacino G, Martínez Jarreta B. Two fathers for the same child: a deficient paternity case of false inclusion with autosomic STRs. *Forensic Sci Int Genet*. 2009;3(2):138-140.