

**ÚLTIMOS DESARROLLOS EN LAS
TÉCNICAS DE FENOTIPADO FORENSE Y
PROBLEMÁTICA EN SU USO COMO
PRUEBA**



GRADO: SEGURIDAD PÚBLICA Y PRIVADA

AUTOR: VÍCTOR TORREGROSA GÓMEZ

**TUTORAS: CELIA GARCÍA SIMÓN Y MARÍA SUSANA JIMÉNEZ
MORENO**

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	2
Antecedentes	2
Conceptos	9
OBJETIVOS	16
METODOLOGÍA	16
RESULTADOS	18
Objetivo 1	18
Objetivo 2	22
Objetivo 3	32
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIÓN	37
BIBLIOGRAFÍA	39



RESUMEN

El fenotipado forense del ADN tiene como objetivo predecir las características visibles de autores de delitos cuya identidad nos sea desconocida y no tengamos la posibilidad de comparar la muestra genética que hayamos obtenido en la escena del crimen con alguna de las bases de datos genéticos existentes. Ello nos puede permitir el continuar con investigaciones que hayan ido a parar a una vía muerta ya que el no tener a un posible autor de los hechos nos impide que el proceso judicial continúe al no existir una persona a quien acusar.

El fenotipado forense ha tenido una evolución muy importante en los últimos tiempos, siendo considerado seriamente como una herramienta en la investigación judicial. Esta evolución ha permitido que exista características físicas cuya predecibilidad sea muy alta. También existen otras que se encuentran aún por desarrollar, ya sea porque el comienzo en su estudio haya sido reciente o porque haya una alta cantidad de factores que las determinen y, por tanto, su determinación sea mucho más compleja.

Este desarrollo ha hecho que la legislación se haya ido quedando atrasada con respecto a la evidencia científica disponible, siendo necesaria la revisión del cuerpo legislativo que hace referencia tanto al almacenamiento de la información genética recogida en bases de datos policiales como su uso en la investigación policial de delitos y en los procesos judiciales que los encausan.

En este trabajo se muestra el estado actual de la determinación científica de rasgos observables de las personas, como el color del cabello, piel y ojos o la altura, entre otros, y cuáles son los desafíos futuros que se han de solventar para que haya un desarrollo más completo de las técnicas y puedan ser usadas forensemente. También se expone cómo encaja el fenotipado forense en la legislación española y los problemas que pueden existir en su uso como prueba en los procesos judiciales.

Palabras Clave: Fenotipado forense; ADN; SNP's; Datos genéticos; Legislación española.

MARCO TEÓRICO

1. Antecedentes.

El fenotipado forense lo podríamos englobar dentro de la llamada “Genética forense” y ésta, a su vez, sería una rama de otra ciencia más amplia, la Genética.

La Genética comienza su andadura con la formulación en el año 1865 por parte de Gregor Johann Mendel (1822-1884) de las Leyes que llevan su nombre. Éstas enuncian cómo se transmiten los caracteres de los progenitores a los descendientes. Su trabajo no comenzó a tener repercusión hasta el año 1900, en el que otros científicos lo redescubrieron.

Esto viene unido al descubrimiento del ácido desoxirribonucleico (ADN) Inicialmente, en 1869, el biólogo suizo Johann Friedrich Miescher, queriendo aislar los núcleos de las células provenientes del esperma de salmón y del pus de vendajes quirúrgicos, descubrió una sustancia que se encontraba en estos núcleos, a la que llamó nucleína. A lo largo de la primera mitad del S. XX se fue conociendo su composición química y cómo se iban posicionando estos compuestos. Finalmente el 25 de abril de 1953 los científicos Rosalind Franklin, James Watson y Francis Crick descubrieron la forma tridimensional del ADN. Por ello Watson y Crick recibieron el Nobel de medicina en 1962.

Posteriormente se descubrió la manera en que el ADN codifica la información para poder fabricar las distintas proteínas que conforman la estructura de los seres vivos y ayudan a llevar a cabo las diferentes funciones mediante enzimas. Son estas proteínas las que nos hacen ser como somos y nos diferencian unos de otros.

Paralelamente al crecimiento de esta ciencia básica que amplía nuestro conocimiento, se fueron desarrollando técnicas que permitían el aprovechamiento de éste, aplicándolo a distintas materias.

Inicialmente, comenzó desarrollándose la Genética Médica. Se trata de una especialidad médico-sanitaria que se ocupa de las enfermedades de origen genético, incluyendo patologías hereditarias y malformativas de la especie humana. No se focaliza únicamente en un individuo concreto, sino que estudia también el desarrollo de estas enfermedades en las familias, es decir

cómo se transmite y cómo se expresa, en los distintos individuos, esa enfermedad genética.

A partir de la Genética Médica se desarrolló la Genética Forense. Ésta se centra en la identificación de personas a través de su material genético extraído de material biológico como la saliva, el pelo, las uñas, el semen, etc. A través de este estudio podemos identificar a individuos concretos

Un hito importante es la descripción del sistema polimórfico eritrocitario AB0 en los primeros años del siglo XX, concretamente al año 1901, por Karl Landsteiner, quien era profesor de medicina legal en la Universidad de Viena. Su nombre hace referencia a los tres tipos de grupos que se identifican: los de antígeno A, de antígeno B, y 0 (cero) sin antígenos. Enseguida trascendió la importancia de esto para la clínica, ya que aumentó la seguridad en las transfusiones sanguíneas. A través de éste se observó cómo podría existir una alta probabilidad de patrón hereditario y, conociendo cómo se transmiten los grupos de generación en generación, es posible discernir si alguien no está emparentado o sí que pudiera estarlo. En 1924 se consiguió gracias al trabajo del matemático Bernstein, aclarando que el sistema poseía tres alelos, como se ha indicado anteriormente, que proporcionan estos seis genotipos distintos (AA, BB, AB, A0, B0 y 00) que dan lugar a cuatro fenotipos (A, B, AB, y 0). Por ello se comenzó a usar este sistema en la investigación biológica de la paternidad, teniendo mucho éxito en cuanto a la exclusión, haciéndolo mucho más certero con la adición del resto de sistemas eritrocitarios, hecho que surgió a partir de los años 60 del siglo pasado.

Tras ello se usó un sistema mucho más específico debido a su alta variabilidad, el sistema HLA (Antígeno Leucocitario Humano), descubierto por el francés Jean Dausset (1916-2009) en el año 1958, por lo que recibió el premio Nobel. El HLA son unas moléculas que se encuentran en la superficie de la mayor parte de las células, incluidos los leucocitos, pertenecientes al sistema inmune.

El sistema HLA consiste en un grupo de genes ligados que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6. Codifica una serie de proteínas involucradas en la regulación de la respuesta inmunológica, en el

reconocimiento de lo propio y de lo extraño, intervienen en la regulación de la respuesta a trasplantes y a agentes infecciosos.

El sistema HLA se transmite de padres a hijos en un conjunto de genes ligados que reciben el nombre de haplotipo, pudiendo ocurrir la recombinación de éstos durante la meiosis de manera muy baja. Así se transmiten los haplotipos de manera conjunta, es decir, un haplotipo entero de la madre (de los dos posibles) y otro del padre.

Al ser un sistema muy polimórfico, existen muchos alelos para los genes que lo conforman, y hace que sea muy difícil encontrar a dos individuos que tengan los mismos haplotipos y que no estén relacionados.

Posteriormente, en la década de 1980, la evolución de la tecnología genética avanzada permitió el desarrollo de técnicas más precisas y efectivas para la identificación de individuos. Concretamente, en el 10 de septiembre del año 1984 el británico Alec Jeffreys, considerado como el padre de la Genética Forense, implementó la técnica de la huella genética o perfil genético. Para ello se valió del análisis de minisatélites (VNTR, Variable Number of Tandem Repeats). Descubrió que había regiones en el ADN humano que contenían secuencias que se repetían en tándem y que el número de estas repeticiones variaba entre los individuos. Para analizar esto usó restrictasas, que cortaban los lugares donde se encontraban estas secuencias repetidas, y dependiendo del número de repeticiones que hubiera, los fragmentos obtenidos eran de mayor o menor tamaño, separándolos mediante un gel de agarosa. La técnica que usó recibió el nombre de RFLP por sus siglas en inglés (Restriction Fragment Length Polymorphism). Una vez separados en el gel se obtiene un patrón de bandas, el cual se parece a un código de barras, por lo que recibió el nombre de "fingerprinting".

La primera vez que se usó la técnica ideada por Alec Jeffreys fue en un caso sobre inmigración ilegal, y en medicina forense se utilizó para identificar al asesino y violador de dos adolescentes del condado de Leicestershire a partir de las muestras de semen que se hallaron en sus cuerpos, exonerando de este modo al principal sospechoso del caso.

Por sus importantes contribuciones a la genética y la medicina forense, Alec Jeffreys fue nombrado caballero de la Orden del Imperio Británico en

1994 y se convirtió en Sir Alec Jeffreys. Su trabajo ha dejado un legado duradero en la ciencia y ha tenido un impacto significativo en la resolución de casos criminales y en la identificación de personas en todo el mundo, por lo que ha recibido multitud de premios y reconocimientos a lo largo de los años.

El método evolucionó hacia la técnica de los microsatélites o STR's (Short Tandem Repeats). Son secuencias cortas de nucleótidos que se repiten un número determinado de veces y que se usan para comparar una muestra de material genético con el del individuo que queremos comparar. Ello lo logramos, primeramente, amplificando la muestra mediante una PCR para, después, llevar a cabo una electroforesis que separará las secuencias según su tamaño. Este proceso nos dará un patrón de bandas que observaremos en el gel de agarosa que en el que hayamos hecho la electroforesis, y se comparará ambas muestras para determinar la probabilidad de que procedan de un mismo individuo o estén emparentados

Finalmente se están usando las secuencias SNP (del inglés "Single Nucleotide Polymorphism") o Polimorfismos de un Solo Nucleótido. Son una forma de variabilidad genética y son una parte natural de la diversidad genética en una población. Con ellas se pueden llevar a cabo estudios médicos (por estar asociadas a diversas enfermedades genéticas), de ascendencia y de relaciones familiares y también de cambios en el fenotipo ya que pueden contribuir a diferencias en los rasgos físicos.

El fenotipo se define como el conjunto de características observables y medibles de un organismo, que son el resultado de la interacción entre su genotipo (información genética) y el ambiente en el que se desarrolla. Estas características pueden incluir aspectos físicos, fisiológicos y de comportamiento, como la altura, el color de ojos, la resistencia a enfermedades, entre otros.

Aquello que se expresa, lo que se puede observar o cuantificar depende de la información genética que reside en los genes, y de las relaciones de dominancia entre los alelos que los conforman. Pero también depende del ambiente que puede favorecer la expresión del gen o, de modo contrario, evitar que se exprese. En el ambiente se incluyen factores como la alimentación, el

clima, la exposición a sustancias químicas y otros factores externos que también pueden afectar al fenotipo de un organismo.

Durante el proceso judicial el fenotipado forense puede ser una ayuda fundamental a la hora de identificar al autor de un delito. Al ser una prueba pericial de índole científica, se verá sustentada por unos datos contrastables. En contraposición nos encontraríamos con las pruebas testificales, que se ven condicionadas tanto por aspectos psicológicos (el modo en qué almacenamos nuestros recuerdos y los recuperamos de la memoria, la focalización de nuestra atención en los hechos...), como ambientales (si en el momento de ocurrir los hechos había una luz suficiente para observar claramente al autor, o no nos encontrábamos en plenas facultades físicas...)

Todo esto es muy importante porque el que se encuentre un posible autor conocido de los hechos que se están investigando es indispensable en la investigación de los casos por los juzgados de instrucción. Debe haber alguien a quién imponer una posible sanción en caso de que sea declarado si lo mereciera, según se recoge en el artículo 299 de la Ley de Enjuiciamiento Criminal.

El uso del fenotipado forense en los procesos judiciales se ha ido incrementado con el paso del tiempo utilizándose cada vez en más casos.

El primer caso en que se utilizó fue en el año 2009 para resolver un caso de múltiples violaciones a personas de edad avanzada en la ciudad de Londres. La policía metropolitana de la ciudad recurrió al Instituto de Medicina Legal de la Universidad de Santiago 23 de Compostela. La policía poseía el ADN del presunto autor de las violaciones y sabían que la misma persona era quien había cometido todas ellas. Gracias al estudio del fenotipo y a la determinación de la ascendencia biogeográfica del individuo, realizado por el USC, se consiguió acotar la investigación y tras ello identificar al autor de los hechos.

El 9 de enero de 2015 se publicó en prensa la que se cree que es la primera imagen en la historia forense creada a partir de los datos del ADN de un individuo. Ésta fue llevada a cabo por la policía de Columbia, en el estado de Carolina del Sur (EEUU), ya que se encontraban investigando la muerte de

una mujer y de su hija de tres años, encontrándose el caso en una vía muerta, aunque, finalmente no pudo llevar a la identificación del autor de los crímenes.

Otro caso en el que fue de ayuda el fenotipado forense fue el asesinato en el año 2009 de Sierra Bouzigard en Moss Bluff, Louisiana. La policía centró su investigación sobre varones de origen hispano, ya que es con quien fue visto por última vez estando vivo, pero el análisis del ADN hecho en el año 2015 mostraba que el autor era de ascendencia predominantemente europea, de piel clara y ojos azules o verdes y pelo negro o castaño. Esto hizo que los investigadores centraran sus pesquisas en otras personas.

La policía canadiense ha hecho uso del fenotipado forense en múltiples ocasiones, para casos que no se habían podido resolver, desde que el 21 de abril del año 2016 publicara una foto del presunto autor del asesinato de un niño en el año 1971, al que no se había podido localizar. En ese entonces era el caso más antiguo en el que se había aplicado esta técnica.

En España el caso más sonado en el que ha sido usado el fenotipado forense es el de la violación y asesinato de Eva Blanco. Ocurrido en Algete, en la Comunidad Autónoma de Madrid en el año 1997. El alcalde del municipio promulgó un bando solicitando la colaboración de los varones jóvenes de la localidad para que se sometieran voluntariamente a un análisis de ADN aunque, el juez instructor que llevaba la investigación del caso inadmitió esta prueba. Con el paso del tiempo, en el año 2016, el Instituto de Ciencias Forenses de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela y el Servicio de Criminalística de la Guardia Civil llevaron a cabo un análisis de fenotipado forense sobre la muestra de ADN que se conservaba, a partir de una muestra de semen encontrada en el cuerpo de la víctima. Para ello se usó el ADN mitocondrial, debido a la degradación que presentaba el ADN nuclear. Con ello se determinó que la ascendencia biogeográfica del sospechoso era del norte de África, haciendo, de este modo, que la investigación se centrara en individuos que residieran o lo hubieran hecho en Algete y que tuvieran esa procedencia. Llamó la atención de los agentes un individuo en particular que se había marchado de la localidad dos años después del crimen, y a través de su hermano que aún vivía en Algete se consiguió una muestra de ADN con la que se pudo determinar que los restos

de ADN hallados en el semen eran casi idénticos a la huella genética del hermano.

Esto nos ofrece una perspectiva sobre cómo la velocidad de desarrollo del fenotipado forense se acelera llevando a que la regulación jurídica se realice con posterioridad.

En España la regulación legal en lo relativo al material genético en el proceso judicial se encuentra en distintas normas.

Inicialmente, mediante la promulgación de la Ley Orgánica 15/2003, de 25 de noviembre, de modificación del Código Penal, se modificó mediante su Disposición Adicional Primera se reformó la Ley de Enjuiciamiento Criminal para dar cobertura legal a prácticas que hasta ese momento carecían de ella. Concretamente se modificaron los artículos 326 y 363 para regular la obtención de ADN a partir de muestras biológicas provenientes de pruebas que se encontraran en el lugar del delito o fueran extraídas de sospechosos.

Posteriormente se promulgó la Ley Orgánica 10/2007, de 8 de octubre, reguladora de la base de datos policial sobre identificadores obtenidos a partir del ADN. Ésta crea una base de datos centralizada para almacenar el conjunto de perfiles genéticos obtenidos, para que pudiesen ser utilizados, posteriormente, en investigaciones policiales tanto presentes como futuras, no haciendo falta el consentimiento expreso del titular de los datos.

Por último, se reguló la creación de la Comisión Nacional para el uso forense del ADN. Fue creada por Real Decreto 1977/2008, de 28 de noviembre, por el que se regula la composición y funciones de la Comisión Nacional para el uso forense del ADN. En ella se especifica que sus funciones estarán relacionadas con la acreditación, la coordinación, la elaboración de protocolos oficiales y la determinación de las condiciones de seguridad de los laboratorios facultados para contrastar perfiles genéticos en la investigación.

La ciencia forense se ha ido desarrollando de forma paulatina, acelerándose este desarrollo en los últimos tiempos. Para ello ha sido un importante factor la genética forense ya que se han implementado un gran número de técnicas derivadas de la genética, la cual ha experimentado una revolución durante lo que llevamos de S. XXI. A ello contribuyó también el

llamado “Proyecto Genoma Humano”, que se finalizó en el año 2003 y que supuso un gran impacto y que muchos grupos científicos contribuyesen al desarrollo de nuevas técnicas. Éstas se fueron incorporando a la ciencia forense y han ayudado al esclarecimiento de la identificación tanto de víctimas de los delitos como de sus causantes.

2. Conceptos.

2.1 ADN

El ADN son las siglas con las que se conoce comúnmente al ácido desoxirribonucleico. Es una molécula que lleva la información genética en la mayoría de los organismos, responsable del desarrollo y el funcionamiento de un organismo. Se encuentra dentro del núcleo de las células eucariotas, en el citoplasma de los organismos procariotas, y también en algunos virus.

Es una cadena larga con estructura de doble hélice compuesta por unidades llamadas nucleótidos, por lo que se puede considerar como un polímero de nucleótidos. Cada nucleótido está formado por un grupo fosfato, un azúcar (desoxirribosa) y una de cuatro bases nitrogenadas: adenina (A), citosina (C), guanina (G) o timina (T). De este modo, los nucleótidos se distinguen por la base nitrogenada que lo forma.

La información genética se codifica en el ADN mediante la disposición secuencial de estas cuatro bases. Esto determina las instrucciones para la síntesis de proteínas y otras moléculas esenciales para el funcionamiento y desarrollo de los organismos.

Las dos hebras se confrontan, y, para poder mantener una estructura estable, las bases siguen un criterio de complementariedad en el que A se empareja con T y G con C. Esta asociación se debe a las diferencias en el tamaño de las bases, ya que la adenina y la guanina son más grandes que la timina y la citosina, lo que permite mantener una estructura uniforme. La doble cadena de nucleótidos une ambas hebras mediante conexiones conocidas como puentes de hidrógeno.

2.2 Genotipo

El genotipo es la composición genética de un organismo, es decir, la información genética contenida en los cromosomas de un individuo, aunque también se encuentra en otros orgánulos del interior de células eucariotas, concretamente en las mitocondrias y los cloroplastos (que también contienen ADN)

El genotipo de un individuo sería la secuencia de nucleótidos concreta que posee, es decir, adenina, timina, citosina y guanina. Si nos centramos en la parte codificante del ADN hablaríamos de los genes, que contienen la información necesaria para la síntesis de proteínas tanto estructurales como reguladoras de funciones celulares, las enzimas.

El genotipo es heredado de los progenitores biológicos y contiene genes que se pueden expresar de distintas maneras. Esto es debido a que los alelos que forman parte de un gen en concreto pueden ser dominantes, recesivos, codominantes (como los vistos en el sistema eritrocitario ABO). Esto hace que las características que podamos observar y medir o cuantificar varíen de unos individuos a otros.

La información genética que poseemos los humanos se encuentra en veintitrés pares de cromosomas, veintidós parejas de cromosomas autosómicos y una de cromosomas sexuales, el X y el Y. Los genes se encuentran localizados en unos lugares específicos de los cromosomas denominados *loci* (en singular *locus*). Los genes no se encuentran formados por un único modelo, sino que puede haber distintas variantes sobre el mismo que codifiquen variantes de una misma proteína. Estas variantes se denominan alelos, viniendo cada uno de ellos de uno de los progenitores. Si los dos alelos son idénticos, se dice que el individuo es homocigótico para ese gen. Si los alelos son diferentes, se dice que el individuo es heterocigótico para ese gen.

2.3 STRs

En castellano se conocen como repeticiones cortas en tándem. Consisten en repeticiones consecutivas de secuencias cortas de nucleótidos del ADN. Son muy abundantes y se encuentran dispersas por todo el genoma y varían en longitud, normalmente entre 2 y 6 nucleótidos.

Las secuencias STR son altamente polimórficas, lo que significa que puede variar significativamente en la población humana, heredándose de forma mendeliana. Su polimorfismo es debido al distinto número de copias del elemento que se repite en una población de individuos, alcanzando una longitud total de entre 50 a 500 pares de bases.

Esto las convierte en una herramienta muy valiosa en los estudios de paternidad, genética forense y otros análisis de ADN, ya que pueden discriminar de manera muy certera a individuos, pudiendo relacionarlos con casos policiales o estableciendo relaciones familiares. Comparar las secuencias STR de un individuo con las de otro nos permite determinar si comparten la misma secuencia y, por lo tanto, si están relacionados.

Otro aspecto importante de las STR es que se localizan en regiones no codificantes del genoma, esto es, que no nos pueden ofrecer información personal del individuo como la relacionada con su salud, por lo que no se viola en ningún momento su privacidad e intimidad.

Se pueden obtener de los cromosomas autosómicos, pero también de los sexuales, el X y el Y, ayudando, de este modo, a realizar estudios concretos como el establecer relaciones patrilineales (mediante el cromosoma Y) o en casos de incesto.

2.4 SNPs

Éstas serían variaciones genéticas que implican cambios en una sola base nitrogenada del ADN dentro de una secuencia determinada por otra distinta. Un ejemplo sería que en una secuencia de ADN determinada nos podemos encontrar con una adenina en una posición específica en algunos individuos, mientras que en otros individuos puede haber una citosina. Es la forma más común de variación genética en los genomas porque consisten en el cambio de un único nucleótido en una determinada secuencia genética. Se encuentran distribuidos de una manera no homogénea a lo largo de todo el genoma encontrándose en regiones codificantes (exones) y no codificantes (intrones y región promotora) de los genes y en otras zonas del genoma donde no se encuentran genes conocidos, llamado como "ADN no codificante". Este "ADN no codificante" era anteriormente conocido como ADN basura, pero se

cambió el nombre debido a que se ha descubierto que cumple diversas funciones como de regulación de la expresión génica, estructural y de estabilidad del propio ADN. La genética forense, usualmente, utiliza estas regiones no codificantes ya que no permiten conocer datos personales de los individuos en cuestión.

La frecuencia en que se dan los SNP se ha estimado de 1 cada 500-1000 nucleótidos, aunque hay grandes variaciones según nos encontremos en un cromosoma u otro y según sea la región de estudio. Se ha llegado a describir varios millones de SNP en los cromosomas humanos.

Los SNP tienen gran importancia biológica ya que en ellos se fundamenta la mayor parte de la variabilidad genética de los individuos. Según se cree, las SNP se producen mediante mutaciones puntuales que suceden a lo largo de la historia evolutiva de la especie y que se mantienen en el genoma humano, ya que conferían alguna ventaja adaptativa con respecto al resto de individuos o, simplemente, al no conferir ninguna desventaja (como hacer que la proteína creada mediante un determinado gen dejase de ser funcional perjudicando al individuo que la poseía). Esto hace que, desde un punto de vista médico se hayan de tener muy en cuenta, ya que ese único cambio de nucleótido puede determinar que una proteína deje de ser funcional, y de ese modo puede producirse una enfermedad o que ésta se desarrolle de manera más agresiva o que la respuesta al tratamiento no sea la adecuada.

Son muy útiles en el estudio de la Genética Forense ya que, muchos de ellos, en sus diferentes formas, aparecen con mucha mayor o menor frecuencia en el genoma de personas que proceden de distintas regiones del planeta o tienen una ascendencia determinada. Así que, mediante su estudio, se puede determinar si una persona procede de una determinada región geográfica o no. También puede ayudar al estudio de la evolución humana.

Al ser estructuralmente tan simples (como se ha dicho se dan por la variación de un único nucleótido), pueden ser identificables en situaciones en las que el ADN que tenemos como muestra esté muy dañado o degradado, por ejemplo, en restos antiguos, y otro tipo de marcadores como los STR no se hayan conservado adecuadamente.

2.5 PCR

Se trata de una técnica de biología molecular, cuyo nombre en inglés es polymerase chain reaction o PCR, siendo en castellano reacción en cadena de la polimerasa. Fue desarrollada en 1986 por Kary Mullis, por la que recibió el premio Nobel de Química en 1993. Se ha convertido en una herramienta fundamental en la investigación científica y en diversas aplicaciones, incluyendo la medicina, la genética, la biología forense y la microbiología.

La PCR permite la amplificación exponencial de una secuencia de ADN específica a partir de una pequeña cantidad de material genético. Esto es posible gracias a la acción de una enzima llamada ADN polimerasa, que sintetiza nuevas cadenas de ADN complementarias a las hebras de ADN original.

Esto se lleva a cabo mediante la repetición de un ciclo, para lo que se usan termocicladores. Son unos dispositivos que nos permiten aumentar y disminuir la temperatura de las soluciones acuosas en las que tenemos el ADN de forma controlada, consiguiendo que la reacción se produzca de forma eficiente. En primer lugar, se aumenta la temperatura para provocar la desnaturalización de la hebra de ADN, quedando las dos hebras por separado. Tras ello se hibridan con las hebras los primers que hemos añadido para, a continuación, ir elongándose por medio de una ADN polimerasa. Esta es resistente al calor, no desnaturalizándose, por lo tanto, y usa los nucleótidos que también se han añadido al medio para replicar la hebra complementaria.

2.6 Técnica SNaPshot:

Se trata de una técnica rápida, sensible, de alta resolución, robusta y de bajo costo. Esta permite detectar selectivamente múltiples SNPs en ADN dañado y degradado como puede ser en muestras provenientes de escenarios en los que se ha cometido algún delito. Además, la sensibilidad de SNaPshot es relativamente alta.

Inicialmente, tras aislar la muestra, se amplifica mediante el uso de PCR, de las regiones específicas del ADN en estudio. Tras purificar la muestra, se usa la técnica SnaPshot propiamente dicha, consistente en la incorporación de un único nucleótido unido a un fluorocromo específico, según el nucleótido

incorporado. Por último, y tras eliminar el exceso de nucleótidos marcados, se realiza una electroforesis capilar, pudiendo de este modo, visualizar cada uno de los nucleótidos incorporados, y posterior análisis bioinformático. SNaPshot detecta un número discreto de picos, correspondientes a los SNPs estudiados.

Esta técnica implica una reacción que posibilita la identificación de SNPs en ubicaciones genómicas conocidas. Funciona mediante la hibridación entre un cebador y su secuencia complementaria. Facilita el análisis genético múltiple, lo que implica la capacidad de examinar numerosos SNPs en una sola reacción, sin importar su ubicación en el genoma, lo que permite su uso en diversas aplicaciones prácticas. Por ejemplo, se emplea en diagnósticos de diversos tipos de cáncer, en la exploración del ADN mitocondrial, y en investigaciones forenses y antropológicas, entre otras.

2.7 NGS: Next Generation Sequencing

En castellano se conoce como secuenciación de próxima generación. Es una tecnología de secuenciación masivamente paralela que ofrece una capacidad de procesamiento ultrarrápida, escalabilidad y velocidad. Se utiliza para determinar el orden de los nucleótidos en genomas completos o regiones específicas de ADN o ARN. La NGS ha revolucionado las ciencias biológicas, permitiendo a los laboratorios realizar una amplia variedad de aplicaciones y estudiar sistemas biológicos a un nivel no visto anteriormente. En todo este proceso ha tenido una parte muy importante el desarrollo de técnicas bioinformáticas, que permiten un procesamiento conjunto de todos los fragmentos genéticos resultantes automatizando los análisis a gran escala.

Las innovadoras opciones de preparación de muestras y análisis de datos permiten una amplia gama de aplicaciones, por ejemplo:

1. Secuenciar rápidamente genomas completos.
2. Secuenciar profundamente regiones específicas.
3. Utilizar la secuenciación de ARN (RNA-Seq) para descubrir nuevas variantes de ARN y sitios de empalme, o cuantificar ARNm para el análisis de la expresión génica.
4. Analizar factores epigenéticos, como la metilación del ADN en todo el genoma y las interacciones ADN-proteína.

5. Secuenciar muestras de cáncer para estudiar variantes somáticas raras, subclones tumorales y más.
6. Estudiar el microbioma humano.
7. Identificar patógenos nuevos.

2.8 Fenotipado forense

El fenotipado forense es una técnica utilizada en la investigación criminal que se centra en la predicción de características físicas y de apariencia de un individuo a partir de su material genético.

Se trata de una técnica utilizada en la ciencia forense con el objetivo de predecir características físicas de un individuo, como el color de ojos, el color de cabello, la pigmentación de la piel y otras características externas basadas en el análisis del ADN de muestras biológicas encontradas en el lugar del delito para poder ser usado en una investigación criminal, pudiendo crear un retrato robot aproximado del delincuente.

El análisis de ADN tradicional se centra en la identificación de perfiles genéticos y comparación de muestras, mientras que el fenotipado forense se enfoca en determinar características físicas que pueden ayudar en la búsqueda y el perfilado de sospechosos desconocidos cuando no se dispone de una imagen o descripción precisa de la persona.

2.9 Ley de Enjuiciamiento Criminal

Conocida como LECrim, es el conjunto de normas que regulan las actuaciones legales en los procedimientos penales. Fue promulgada mediante Real Decreto de 14 de septiembre de 1882 por el que se aprueba la Ley de Enjuiciamiento Criminal. Su última actualización es del año 2015 mediante Ley Orgánica 1/2015, de 30 de marzo, por la que se reforma el Código Penal.

OBJETIVOS

Objetivo 1: “Exposición del estado actual del estudio en el campo del fenotipado forense.”

Objetivo 2: “Puntos en los que se debe incidir en el futuro del estudio del fenotipado forense para poder permitir una mejora sustancial en la predicción de rasgos específicos”.

Objetivo 3: “Análisis de la problemática actual en la legislación española en el uso de datos genéticos para el uso del fenotipado forense como prueba en los procesos judiciales.”

METODOLOGÍA

Para desarrollar esta investigación se llevó a cabo una revisión bibliográfica tanto de artículos científicos como de otras publicaciones y en distintas páginas web, tanto más generalistas como otras más cercanas al tema a tratar. Las más importantes han sido [Proyecto VISAGE](#), [CORDIS](#) y [Instituto de Medicina Legal de la Universidad de Compostela](#).

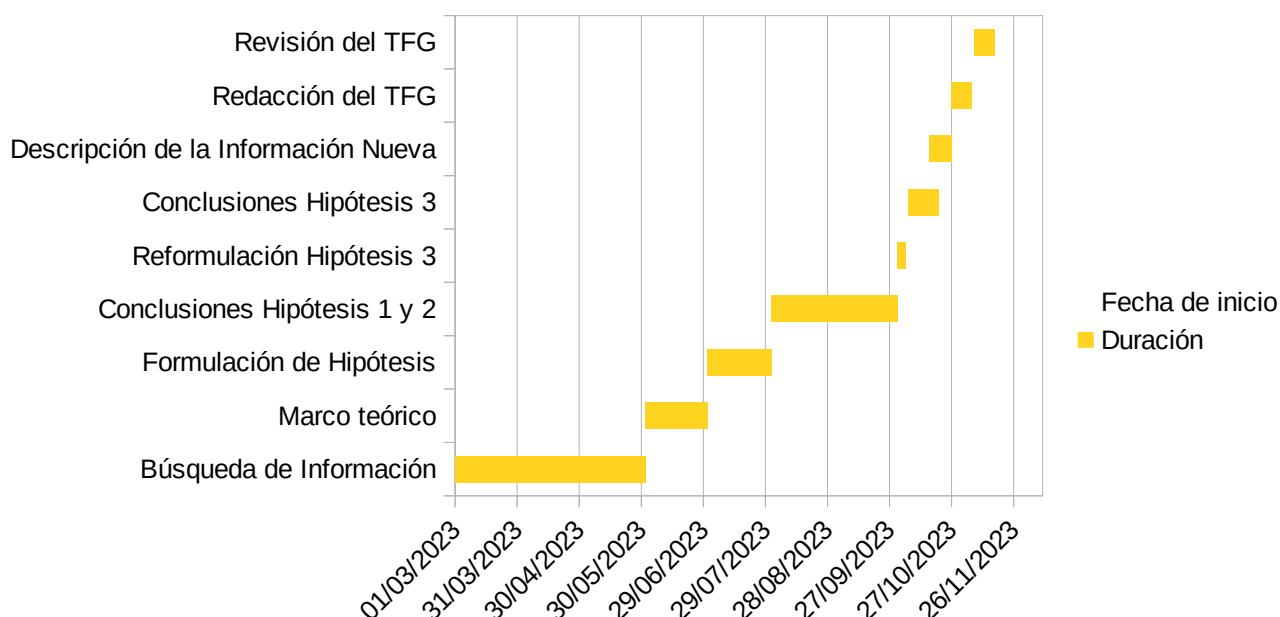
Para la búsqueda de los artículos científicos se ha utilizado los recursos aportados por la biblioteca digital de la UMH. Se ha tenido en cuenta, aquellos que ofrecía la plataforma digital y los más relevantes han sido obtenidos de las revistas *Forensic Science International: Genetics* y *Spanish Journal of Legal Medicine*, por ser más cercana al objeto de la materia. Para la selección de los mismos se tuvo en cuenta que el idioma en que estuviesen redactados fuese tanto el inglés como el castellano. Se tuvo también en cuenta un criterio cronológico, descartando los que hubiesen sido publicados con anterioridad al año 2015, ya que como indica el propio título del TFG, el estudio se basa en hacer una revisión de los últimos hitos en esta materia.

Se llevó a cabo, así mismo, una búsqueda de artículos legales que desarrollaran la idea del uso del fenotipado forense en el proceso judicial y su

implicación en la vulneración de derechos fundamentales recogidos en la Constitución española. El Boletín Oficial del Estado fue el lugar de referencia a la hora de consultar la normativa oficial que se encuentra en vigor en España.

Del mismo modo, ha sido muy importante la información proporcionada por el Proyecto VISAGE (The VISAGE Consortium). El acrónimo VISAGE se deriva de VISible Attributes Through Genomics. Fue establecido por la Comisión Europea, recibiendo fondos de ésta, para la obtención de nuevos conocimientos científicos, desarrollo de prototipos de herramientas para el análisis de ADN y la interpretación estadística, la validación e implementación de estas herramientas en la práctica forense, la investigación de las dimensiones éticas, sociales y regulatorias, la difusión de los resultados y la educación de las partes interesadas y grupos objetivo sobre la predicción de la apariencia, edad y ascendencia biogeográfica de una persona a partir de rastros de ADN. El objetivo principal de este enfoque integral es contribuir a la identificación de posibles culpables en casos no resueltos, donde la muestra de ADN no puede ser comparada con otra existente para lograr la identificación. El Proyecto Visage se coordina por el Centro Médico de la Universidad Erasmo de Rotterdam.

Para el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado se ha estructurado su realización de la siguiente forma.



RESULTADOS

Objetivo 1

En la actualidad, los rasgos que se pueden predecir con una alta fiabilidad y se encuentran validados por la ciencia forense son los relativos al color del pelo, color de los ojos y color de la piel.

Color de ojos, cabello y cejas

Los pasos principales en el establecimiento de la predicción del ADN del color de los ojos y el cabello a partir del ADN de la escena del crimen se realizaron antes de 2015.

En los últimos años, se han llevado a cabo numerosos estudios de validación en diversas poblaciones y continentes para evaluar la eficacia de las herramientas de predicción del color de ojos y cabello basadas en el análisis de ADN. Estos estudios han abarcado grupos étnicos variados, empleando enfoques estadísticos diversos, incluyendo técnicas de aprendizaje automático.

Para la predicción del color de los ojos se utiliza el modelo IrisPlex. La versión actualizada de éste se fundamenta en una amplia muestra de alrededor de 9500 casos, generando tasas de predicción evaluadas mediante AUC (área bajo la curva de la característica operativa del receptor) en validación cruzada. Para el color de ojos marrón, la precisión alcanza un valor de 0,95; para el color azul, se logra un índice de 0,94; y para tonalidades intermedias, se obtiene una puntuación de 0,74.

Para la predicción del color del cabello se utiliza el modelo HirisPlex. Su versión más reciente se sustenta en una muestra de aproximadamente 1900 casos, generando métricas de AUC mediante validación cruzada de 0,92, 0,83, 0,80 y 0,72 para la predicción de colores de cabello rojo, negro, rubio y castaño, respectivamente.

Estas dos herramientas se fundamentan en modelos de predicción dinámicos desarrollados por IrisPlex y HirisPlex. Esta característica posibilita abordar la ausencia de datos cuando ciertos SNP no están presentes en los

perfiles incompletos derivados de muestras de ADN de baja calidad o cantidad, como las obtenidas en escenas del crimen.

Existen versiones no dinámicas de los modelos IrisPlex e HirisPlex que se utilizan en el software VISAGE para la predicción de la apariencia, la ascendencia y la edad a partir del ADN. Este software está dedicado a la interpretación de la vasta cantidad de datos genéticos recopilados. Genera estimaciones de probabilidad para diversas categorías de rasgos físicos y regiones de ascendencia, junto con cálculos relacionados con la edad. El software VISAGE está disponible para expertos en genética forense a través de la Red Europea de Institutos de Ciencias Forenses (ENFSI).

Los SNP de IrisPlex y HirisPlex se pueden analizar con las herramientas de genotipificación multiplex IrisPlex y HirisPlex validadas forensemente basadas en un solo ensayo SNaPshot, respectivamente. Estos SNP se pueden utilizar junto con otros para poder realizar un estudio simultáneo, tanto del color de la piel como de la ascendencia.

En los años recientes, ha habido avances notables en la comprensión genética de la variabilidad en el color de ojos y cabello. Esto se ha logrado de manera más exhaustiva gracias a los resultados obtenidos en estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés), los cuales se han beneficiado de un aumento en el tamaño de las muestras estudiadas y, como consecuencia, un aumento en la potencia estadística.

En el año 2018 VisiGen (Consorcio Internacional de Genética de Rasgos Visibles) llevó a cabo un estudio GWAS enfocado en la variación del color del cabello, utilizando una muestra de casi 300,000 individuos de ascendencia europea. Se logró descubrir la presencia de 124 loci genéticos que demostraron una conexión significativa con el color del cabello. De estos, 111 demostraron ser completamente desconocidos hasta ese momento en relación con esta característica específica.

Tras ello se evaluó la capacidad predictiva de los SNP recién descubiertos en una muestra de menos de 15,000 individuos de ascendencia europea, pertenecientes a dos cohortes distintas. Utilizando 252 de los 258 SNP independientemente asociados identificados en el análisis de asociación

de todo el genoma (GWAS), en conjunto con 18 SNP disponibles en HirisPlex, y aprovechando datos combinados de ambas cohortes (asignados en una proporción de 80 % para la construcción y el ajuste de modelos, y 20 % para la validación), se lograron resultados notables. Las curvas de característica operativa del receptor (AUC) fueron de 0.86 para cabello rojo, 0.86 para negro, 0.74 para rubio y 0.68 para castaño. En contraste, el modelo incompleto de HirisPlex con los 18 SNP generó AUC de 0.85, 0.78, 0.67 y 0.62 respectivamente para las mismas categorías, en el mismo conjunto de datos. De esta manera, se obtuvo un incremento en la precisión de predicción para las cuatro tonalidades de cabello, aunque este aumento fue relativamente moderado, considerando la incorporación de 234 SNP adicionales al modelo (lo que representa 14 veces más SNP). Los incrementos en las AUC fueron de 0.08 para cabello negro, 0.07 para rubio, 0.06 para cabello castaño y 0.01 para cabello rojo. Aunque por parte de los investigadores no se puso a disposición una herramienta de genotipado multiplex para los predictores SNP propuestos.

El Proyecto VISAGE apoyó, en el año 2019, el primer Estudio de Asociación de Genoma Completo (GWAS, por sus siglas en inglés) sobre el color de las cejas. Fue llevado a cabo por F. Peng et al, titulado Genome-Wide Association Studies Identify Multiple Genetic Loci Influencing Eyebrow Color Variation in Europeans y publicado en *Journal of Investigative Dermatology*.

Es un rasgo que está en gran medida relacionado, aunque no de manera completa, con el color del cabello (por ejemplo, algunas personas rubias tienen cejas oscuras). Utilizando una muestra de más de 8500 individuos de ascendencia europea, se identificó seis regiones genéticas que mostraban una asociación significativa con este rasgo. Uno de estos loci no había sido previamente relacionado con el color de las cejas ni con otros aspectos de la pigmentación humana.

Además del GWAS, se utilizaron todos los SNP (polimorfismos de un solo nucleótido) significativamente asociados para desarrollar un modelo predictivo del color de las cejas, el cual fue construido utilizando datos de más de 3000 individuos de ascendencia europea y validado en más de 750 sujetos. El mejor modelo, basado en 25 SNP, logró un área bajo la curva (AUC) de 0,7, 0,67 y 0,62 para predecir el color de las cejas rubio, negro y marrón,

respectivamente (no se incluyó el color de cejas rojo debido al reducido tamaño de muestra en ese grupo en el estudio).

A pesar de que los autores no pusieron a disposición herramientas específicas para predecir el color de las cejas o llevar a cabo genotipado multiplex, utilizaron datos de microarrays SNP en su investigación. Sin embargo, los SNP que demostraron ser predictivos para el color de las cejas según el estudio de Peng et al. se encuentran disponibles en la herramienta forense validada MPS VISAGE-ET-AA. Asimismo, el modelo de predicción del color de las cejas se encuentra implementado en el software VISAGE.

Color de la piel

En el año 2014 se puso a disposición de la comunidad científica el primer sistema integral para la determinación del color de la piel. Posteriormente, en 2018 se publicó una extensión del sistema HirisPlex adicionando los SNP que predicen el color de la piel. Este sistema, llamado HirisPlex-S (donde la "S" hace referencia a la piel), comprende un total de 41 SNP, de los cuales 36 están relacionados con la predicción del color de la piel. Algunos de estos SNP ya estaban incluidos en la versión previa del sistema HirisPlex. La capacidad predictiva de estos 36 SNP en lo que respecta al color de la piel se estableció a partir de un estudio minucioso en el que se evaluaron 77 SNP relacionados con la pigmentación, distribuidos en 37 loci genéticos, en un conjunto de 2025 individuos pertenecientes a 31 poblaciones en todo el mundo. Con este estudio, y al comparar en 194 muestras de ADN, con el sistema anterior, se comprobó que lo superaba en rendimiento, usando el primer estudio 10 SNP.

El modelo HirisPlex-S que se utiliza consta de datos para el genotipo y el fenotipo de un conjunto de 1423 individuos distribuidos de manera global. La precisión de la predicción expresada como AUC con validación cruzada es de 0,96 para oscuro a negro, 0,88 para oscuro, 0,73 para intermedio, 0,72 para color de piel claro y 0,74 para color de piel muy claro.

Este modelo dinámico HirisPlex-S es de acceso público y está disponible para su uso práctico como una herramienta de predicción. Se puede

acceder a él a través del sitio web oficial de Erasmus MC Hirisplex en <https://hirisplex.erasmusmc.nl>, donde también se encuentra el modelo IrisPlex para predecir el color de los ojos, así como el modelo HirisPlex diseñado para predecir el color del cabello. Además, existe una versión estática del modelo HirisPlex-S que se integra en el software VISAGE.

Objetivo 2

Los avances e innovaciones que se están llevando a cabo, se puede decir que tienen dos vertientes. Primero en la determinación de rasgos que ya se encuentran bien establecidos, como el color de los ojos, cabello y piel. La segunda vertiente es la del intento de incorporar nuevos rasgos dentro de la genética forense.

Color de ojos y cabello

En el año 2021, se llevó a cabo un par de estudios relativos a la determinación del color de los ojos. En el primero de ellos, efectuado por VisiGen Consortium, se identificaron 61 loci genéticos significativamente asociados, de los cuales 50 eran previamente desconocidos para el color de ojos, usando para ello a 195000 europeos. En el segundo de ellos, se detectaron 27 nuevos SNP relacionados con el color de los ojos, pero el estudio se hizo en una muestra insuficiente de individuos para estudios de asociación, concretamente 150.

Para la determinación del color de los ojos el descubrimiento de nuevos SNP como los anteriormente citados, se ha de tener en cuenta para el desarrollo futuro de nuevas herramientas de fenotipado forense.

Color de la piel

En los últimos años ha habido un aumento significativo en el conocimiento genético del color de la piel. En el año 2018, Visconti et al.

publicaron un artículo titulado “Genome-wide association study in 176,678 Europeans reveals genetic loci for tanning response to sun exposure”, en *Nature Communications*, en el que llevaron a cabo un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) que se centró en la sensibilidad al sol como un indicador genético en lugar del color de piel en una población de más de 175.000 individuos de ascendencia europea. Los resultados revelaron la identificación de 20 sitios genéticos que mostraron una fuerte asociación con este fenotipo, de los cuales 14 no se habían reconocido previamente en relación con el tono de piel.

Estos estudios también se han llevado a cabo para africanos y asiáticos del sur que redescubrieron loci genéticos del color de la piel previamente conocidos de los europeos, así como loci genéticos previamente desconocidos de los europeos, que, sin embargo, aún requieren replicación independiente.

Estos SNP descubiertos en los últimos tiempos aún no se han testado para poder probar su valor predictivo, lo que debería hacerse en un futuro. Sin embargo, más necesario que esto es aumentar la precisión de la predicción en los sistemas que se usan actualmente, ya que su nivel de predicción para los tonos claros de piel son bastante más bajas que para los tonos oscuros. Se debería priorizar encontrar SNP predictores de piel clara sobre los de piel oscura.

Color de las cejas

Dado que el modelo actual alcanza una precisión de nivel medio, se deberían realizar esfuerzos centrados en la identificación de SNP adicionales que sean predictivos de forma independiente para el color de las cejas y que estos se consideren en el desarrollo de futuras herramientas de predicción del fenotipo.

Existencia de pecas

El primer modelo de predicción genética para la aparición de pecas data del año 2018, utilizando un conjunto de datos compuesto por 458 individuos

españoles tanto para la construcción como para la validación del modelo. Su modelo se basó en tres SNP de tres genes diferentes, además de los marcadores compuestos R/r del gen MC1R. Fue llevado a cabo por B. Hernando et al, titulado Genetic determinants of freckle occurrence in the Spanish population: Towards ephelides prediction from human DNA samples y publicado en *Forensic Science International: Genetics*.

Este modelo logró un AUC (Área bajo la Curva ROC) de 0,77 para predecir la presencia o ausencia de pecas, independientemente del sexo, y alcanzó 0,78 al considerar el sexo como variable. Las pruebas independientes en más de 190 muestras adicionales confirmaron un AUC de 0,81. No se proporcionaron herramientas específicas para la predicción o el genotipado multiplex de pecas.

El Proyecto VISAGE respaldó en el año 2019 un segundo modelo de predicción de pecas. En esta segunda investigación, se examinaron 113 variantes de ADN en 46 genes previamente asociados con rasgos de pigmentación en una muestra de 960 individuos polacos para identificar marcadores genéticos predictivos de pecas. Se utilizó el mismo conjunto de datos para desarrollar y validar su modelo de predicción. Su modelo de dos categorías para la presencia o ausencia de pecas, basado en 12 variables, logró un AUC de validación cruzada de 0,75. Además, su modelo de tres categorías, que incluía pecas abundantes, medianas y ausencia de pecas, basado en 14 variables, alcanzó un AUC de validación cruzada de 0,79, 0,66 y 0,75, respectivamente. Estas variables incluían SNP, los marcadores compuestos MC1R R/r, el sexo, interacciones entre SNP y las interacciones entre sexo y SNP.

Al igual que en el caso anterior, no se proporcionaron herramientas específicas para la predicción o el genotipado multiplex de pecas. Sin embargo, es importante destacar que los SNP predictivos de pecas para el modelo de dos categorías están incluidos en la herramienta forense validada MPS VISAGE-ET-AA, y el modelo de predicción de pecas se encuentra implementado en el software VISAGE.

Dado el AUC de nivel medio logrado por los modelos actuales, se sugiere que los esfuerzos futuros se centren en la identificación de SNP adicionales que sean predictivos de forma independiente para la aparición de pecas, con el fin de considerarlos en el desarrollo de futuras herramientas de predicción del fenotipo.

Existencia de canas

En 2016, se publicó un Estudio de Asociación de Genoma Completo (GWAS) centrado en diversos fenotipos capilares, entre ellos el encanecimiento del cabello en la cabeza. Fue publicado por K. Adhikari et al. en *Nature Communications*, titulado A genome-wide association scan in admixed Latin Americans identifies loci influencing facial and scalp hair features. Este estudio se basó en una muestra de más de 6000 individuos latinoamericanos y reveló la existencia de un locus genético significativamente relacionado con el cabello gris, que albergaba el gen de pigmentación conocido como IRF4.

En el año 2020, Pospiech et al. llevaron a cabo un estudio de asociación que se basó en datos completos de secuenciación del exoma en un reducido conjunto de 150 muestras polacas. Este fue publicado en BMC Genomics, titulado Exploring the possibility of predicting human head hair greying from DNA using whole-exome and targeted NGS data. A continuación, realizaron un genotipado multiplex específico de 378 SNP exónicos previamente identificados en la literatura científica, utilizando una muestra más amplia de más de 849 individuos polacos. Los mismos datos se utilizaron tanto para desarrollar como para validar el modelo de predicción de encanecimiento del cabello.

Su modelo de predicción, que clasificaba el encanecimiento del cabello en dos categorías, teniendo en cuenta diez SNP, la edad y el sexo, alcanzó un impresionante valor del Área bajo la Curva ROC (AUC) de 0,87 en validación cruzada. Además, un modelo de tres categorías, basado en doce SNP, edad y sexo, logró un AUC de 0,86 para cabello sin canas, 0,79 para un encanecimiento leve y 0,88 para canas severas.

Sin embargo, los autores informaron que sus SNP predictivos solo explicaban el 10 % de la variación en el encanecimiento del cabello en su población de estudio, mientras que la edad contribuía al 48 % y el sexo a más del 5 %. Esto indica que la edad, por sí sola, fue el factor principal que influyó en la precisión de estos modelos de predicción. Lamentablemente, los autores no proporcionaron herramientas específicas para la predicción ni para el genotipado multiplex relacionado con el encanecimiento del cabello.

Por lo tanto, los esfuerzos futuros deben centrarse en la identificación de SNP predictivos que sean más independientes en relación con el envejecimiento del cabello, con el objetivo de desarrollar modelos y herramientas de predicción más precisos. Además, dado el fuerte vínculo entre la edad y el encanecimiento del cabello, se sugiere llevar a cabo investigaciones adicionales a través de Estudios de Asociación de Todo el Epigenoma (EWAS) para identificar sitios de metilación del ADN relacionados con las canas. Estos sitios podrían servir como predictores epigenéticos para el encanecimiento del cabello y deberían considerarse en el desarrollo de futuras herramientas epigenéticas de Predicción del Fenotipo

Forma del cabello

En el año 2015, Pospiech et al., publicaron el estudio "Evaluation of the predictive capacity of DNA variants associated with straight hair in Europeans", publicado en la revista *Forensic Science International: Genetics*, como parte del consorcio EUROFORGEN-NoE. En él se encontraba el primer modelo de predicción relacionado con la forma del cabello, basado en el análisis de tres SNP utilizando un conjunto de datos compuesto por 528 muestras de individuos polacos. Este mismo conjunto de datos se empleó tanto para la construcción como para la validación del modelo de predicción. Sus diferentes enfoques de modelado lograron valores de Área bajo la Curva ROC (AUC) en validación cruzada que oscilaron entre 0,589 y 0,688 para la clasificación de cabello liso y no liso. Sin embargo, los autores no proporcionaron herramientas específicas para la predicción ni para el genotipado multiplex relacionado con la

forma del cabello, a pesar de que utilizaron datos de microarrays SNP en su investigación.

En 2018, Liu et al. llevaron a cabo un Estudio de Asociación de Genoma Completo (GWAS) centrado en la forma del cabello, utilizando una muestra de casi 29.000 individuos de diversas poblaciones continentales. Fue publicado en la revista *Human Molecular Genetics*, llevando por título “Meta-analysis of genome-wide association studies identifies 8 novel loci involved in shape variation of human head hair”. En este estudio identificaron la existencia de 12 loci genéticos significativamente relacionados con la forma del cabello, de los cuales 8 no habían sido previamente asociados con este rasgo. Los autores presentaron un modelo de predicción de la forma del cabello basado en 14 SNP y el sexo, construido a partir de más de 6000 individuos europeos que participaron en la fase de descubrimiento del GWAS. Este modelo alcanzó un AUC de 0,66 en validación cruzada, y la validación externa en aproximadamente 1000 europeos independientes arrojó un valor de 0,64. Al igual que en el caso anterior, los autores no proporcionaron herramientas específicas para la predicción ni para el genotipado multiplex relacionado con la forma del cabello, a pesar de haber empleado datos de microarrays SNP.

En el mismo año 2018, como parte del Consorcio EUROFORGEN-NoE, E. Pospiech et al. presentaron el modelo de predicción más completo hasta la fecha relacionado con la forma del cabello. Fue publicado en la revista *Forensic Science International: Genetics*, llevando por título “Towards broadening Forensic DNA Phenotyping beyond pigmentation: Improving the prediction of head hair shape from DNA”. Para construir este modelo, utilizaron datos de más de 9600 individuos europeos y no europeos que previamente habían sido analizados por Liu et al., y evaluaron 90 SNP candidatos. La validación del modelo se llevó a cabo utilizando un conjunto de datos independiente que constaba de casi 2500 muestras de individuos europeos y no europeos. El mejor modelo de predicción, clasificando la forma del cabello en dos categorías (liso y no liso) y considerando 32 SNP, junto con el sexo y la edad, alcanzó un AUC de 0,7 para la combinación de europeos y no europeos. Cabe destacar que se obtuvo un AUC considerablemente mayor de 0,80 en el grupo de no europeos (N = 277) en comparación con el grupo de europeos (N = 2138), lo

que se debió en gran medida a un SNP predictor fuerte en el gen EDAR, que no estaba presente en la población europea. Asimismo, un modelo de tres categorías, basado en 33 SNP y prescindiendo de sexo y edad, obtuvo AUC de 0,68, 0,6 y 0,62 para cabello liso, ondulado y rizado, respectivamente, en la combinación de europeos y no europeos.

A pesar de estos avances en la predicción de la forma del cabello, se debe tener en cuenta que el AUC alcanzado actualmente sugiere que todavía existen oportunidades para identificar SNP predictivos adicionales que sean independientes y que puedan mejorar la precisión de futuras herramientas de Predicción del Fenotipo relacionadas con este rasgo.

Predicción de ADN de pérdida de cabello masculino

Se comenzó a tratar de predecir la pérdida de cabello en el año 2015 con el apoyo del consorcio EUROFORGEN-NoE, aunque no se puso a disposición de la comunidad herramientas de predicción y genotipado multiplex dedicadas para la calvicie. El estudio fue llevado a cabo por M. Marcinska et al. publicado en *Plos One*, y titulado “Evaluation of DNA variants associated with androgenetic alopecia and their potential to predict male pattern baldness”. Se logró un AUC de 0,66 para ausencia de calvicie frente a calvicie significativa sin considerar la edad, mientras que, al seleccionar hombres mayores de 50 años, el AUC aumentó a 0,76.

En el año 2022, se presentó, con el respaldo del Proyecto VISAGE, un modelo de predicción genética para la pérdida de cabello de patrón masculino, el cual se destaca como el modelo con mayor respaldo de datos disponible hasta la fecha. Esto se debe a que se emplearon conjuntos de datos amplios e independientes en todas las etapas de análisis del estudio. Identificaron 117 predictores de SNP de 85 loci genéticos en más de 55500 hombres. No se pusieron a disposición herramientas dedicadas de predicción y genotipado multiplex para este rasgo. Sin embargo, los SNP predictivos identificados están incluidos en la herramienta VISAGE-ET-AA MPS validada para el trabajo forense.

En los últimos tiempos se están haciendo esfuerzos en la identificación

de nuevos loci genéticos que estén significativamente asociados. En un futuro, cuando se disponga de estos, se debería probar su valor predictivo para que se pueda construir y validar un modelo de predicción.

Predicción del ADN de la altura del cuerpo

En el año 2014 se desarrolló y comprobó un modelo predictivo para determinar la probabilidad de una estatura alta en las personas. Fue desarrollado por F. Liu et al. En el artículo Common DNA variants predict tall stature in Europeans, publicado en Human Genetics. En él se emplearon 180 SNP previamente relacionados con la estatura en una población de más de 10,300 individuos de ascendencia europea, a los que se sumaron 770 sujetos excepcionalmente altos. Los resultados mostraron un índice de área bajo la curva (AUC) validado mediante técnicas de validación cruzada de 0.75 para individuos de estatura alta y no alta.

En el año 2019, se presentó una actualización acerca de la predicción genética de la estatura alta con el respaldo del Proyecto VISAGE. En esta actualización se evaluó el valor predictivo de 697 SNP previamente vinculados a la estatura. El modelo logró alcanzar un índice de área bajo la curva (AUC) en la validación cruzada de 0.79 al diferenciar entre individuos de estatura alta y aquellos de estatura no alta. Esto representa un escaso aumento en la predicción con respecto al gran aumento en la cantidad de SNP.

La predicción de la altura es algo bastante complejo y que requiere de miles de SNP, por lo que se hace necesario para un futuro, técnicas para la genotipificación confiable de muchos miles de SNP a partir de ADN de baja calidad y cantidad que se obtiene típicamente de muestras de la escena del crimen.

Existen algunas técnicas que ya se están utilizando para el estudio de SNP de ADN de muestras antiguas, ya que permiten aumentar de manera significativa la cantidad de SNP's en muestras muy degradadas, por lo que pueden ser muy útiles para manejar la cantidad de SNP's que hacen falta para una predicción de la altura verdaderamente útil y ajustada.

Otros rasgos predecibles a partir del ADN

Se ha tratado también de predecir otros rasgos como la forma de las orejas, el vello facial y la forma de la cara. No obstante, los SNP asociados con estos rasgos presentan un número reducido y un impacto limitado en términos de su efecto sobre la variación fenotípica. Esto implica que, en la actualidad, su aplicación en el ámbito de la predicción de fenotipos es limitada. Por lo tanto, se destaca una clara necesidad de llevar a cabo estudios de asociación de genoma completo (GWAS) con muestras de mayor tamaño, con el fin de identificar más SNP de efecto modesto que puedan desempeñar un papel en la predicción de rasgos a partir del ADN. Esto podría proporcionar predicciones más precisas en aplicaciones prácticas e incorporarlos en futuras herramientas de predicción de fenotipos.

Predicción del ADN por la exposición a factores externos

La predicción epigenética de características (o hábitos) visibles externamente que están determinadas por la interacción individual con factores externos, como el humo del tabaco. Varios estudios recientes de asociación de todo el epigenoma (EWAS) revelaron sitios de metilación del ADN que mostraban una asociación significativa con el no consumo de sustancias como tabaco, alcohol, café, té, cocaína, heroína, etc.

El progreso continuo en la comprensión del impacto de la exposición ambiental en el epigenoma humano probablemente conducirá a modelos de predicción epigenética cada vez más precisos para los hábitos visibles externos mencionados y otros ambientalmente determinados.

Predicción de la edad a partir del ADN

El conocer la edad de una persona a partir del ADN de la escena del crimen ayuda mucho a aumentar el conocimiento sobre la persona que es investigada, ya que, además de saber su edad, la expresión de ciertos rasgos de apariencia depende de la edad, y para algunos rasgos de apariencia, la edad se utiliza como predictor en los modelos de predicción genética. En el campo de la biología molecular forense, solo el análisis de metilación del ADN (ADNm) ha demostrado tener la precisión necesaria para ofrecer una solución práctica en aplicaciones relacionadas con la estimación de la edad.

Los primeros artículos que hablan sobre esto aparecieron en el año 2011, y a partir de ese momento se han realizado muchos trabajos de importancia sobre este tema. Estos han ido resolviendo varios problemas. El primero de ellos fue que la tasa de metilación en personas de edad avanzada era muy variable entre personas, ya que existen variantes hereditarias del ADN como a factores ambientales que influyen en la tasa de progresión de la metilación y también a efectos estocásticos. Otro problema consistía en la falta de representación adecuada de jóvenes en las investigaciones sobre predicción epigenética de la edad. Con el propósito de abordar esta carencia, varios estudios se orientaron hacia la identificación de marcadores apropiados para la estimación de la edad en niños.

Otros estudios sobre la metilación del ADN han tenido en cuenta factores externos, como enfermedades concretas como el Alzheimer y la enfermedad de Graves. Se observó también que pacientes con leucemia linfocítica crónica presentaban una edad epigenética media 10,7 años mayor que la edad media real en este grupo.

Se ha observado también que el ejercicio físico intenso puede modificar la metilación en algunos marcadores de edad, hecho puesto de relevancia en deportistas de élite.

La mayoría de los sitios de metilación del ADN asociados con la edad exhiben efectos específicos en los tejidos. Esto ha dado lugar a la idea de que predecir la edad a partir del ADN de diversas fuentes de tejido implica la necesidad de utilizar distintas herramientas de predicción de metilación de ADN, cada una basada en conjuntos de marcadores seleccionados específicamente para ese tejido en particular.

La estimación de la edad se ha estudiado, básicamente, a partir de tres tejidos, los cuales se pueden encontrar muestras en escenarios en los que haya ocurrido un crimen. Se trata de sangre, saliva (o células de la mucosa bucal) y semen. También se han realizado estudios para intentar determinarla a partir de cualquier tejido somático, pero han resultado menos concluyentes.

Se ha comprobado que, aunque un reducido conjunto de marcadores CpG puede ser adecuado para estimar la edad en distintos tejidos somáticos,

lograr una precisión en la predicción exige la utilización de modelos individualizados para cada tipo de tejido, fundamentados en datos específicos de cada tejido.

Objetivo 3

El fenotipado forense nos puede proporcionar una especie de “retrato robot” creado por ordenador, pero se ha de tener en cuenta que este retrato robot no tendrá como base un testigo directo de los hechos. Esto tiene una serie de ventajas y de desventajas.

Como ventaja, de forma principal, sería la base científica que nos aporta esta “prueba” (con todo su fundamento probabilístico), ya que no depende de las condiciones en que se encontrara el testigo en el momento de los hechos, pudiendo ser de este modo más o menos fiable el testigo, estando la fiabilidad de la técnica, de este modo, para cada rasgo bien establecida. No depende, por lo tanto, de la memoria del testigo ni de la interpretación de la persona que lo dibuja, sino que es un programa informático el que realiza la reconstrucción.

Como una desventaja clara con respecto a los testigos, nos encontramos, que las descripciones o datos que nos aporta son descripciones genéricas que no nos aportan el nivel de detalle que puede diferenciar una persona de otras.

De este modo, el fenotipado forense, se podría llegar a englobar dentro de las pericias, ya que se podría considerar que se trata de un argumento que aporta un experto sobre un hecho concreto.

Pero, aún de este modo, la mayoría de juristas no lo consideran como medio de prueba alguno, ya que es usado de forma inicial en la investigación para acotar los sospechosos en situaciones en las que no hemos podido dar con el responsable. Si esta acotación hubiera resultado de ayuda habría que realizar un cotejo posterior de los perfiles genéticos de los sospechosos. Por lo tanto, no puede acceder al juicio oral, por lo que no se puede constituir como prueba, y los juristas aún no han determinado si puede contribuir de manera relevante y consistente en la investigación criminal.

Un problema importante a solventar con el fenotipado forense en relación al juicio es la cobertura legal que posee. La legislación actual incide en que el uso de material genético se debe circunscribir a las regiones no codificantes que, en principio, no nos aportarían información sensible de la persona.

La Ley Orgánica 10/2007, de 8 de octubre, reguladora de la base de datos policial sobre identificadores obtenidos a partir del ADN, en su preámbulo, en el que nos informa del espíritu de la Ley, nos indica que, “resulta fundamental para eliminar toda vulneración del derecho a la intimidad, puesto que sólo podrán ser inscritos aquellos perfiles de ADN que sean reveladores, exclusivamente, de la identidad del sujeto -la misma que ofrece una huella dactilar- y del sexo, pero, en ningún caso, los de naturaleza codificante que permitan revelar cualquier otro dato o característica genética”. Esto queda reforzado con lo redactado en su artículo 4, señalando que “Sólo podrán inscribirse en la base de datos policial regulada en esta Ley los identificadores obtenidos a partir del ADN, en el marco de una investigación criminal, que proporcionen, exclusivamente, información genética reveladora de la identidad de la persona y de su sexo”.

Esto se refuerza con la normativa europea, concretamente con la Resolución del Consejo de 30 de noviembre de 2009, relativa al intercambio de resultados de análisis de ADN. En ella se incide en que los análisis de ADN se limiten a las zonas cromosómicas que no contengan información genética, lo que se llama ADN no codificante, concretamente en su apartado III.

Así, el uso de ADN de regiones codificantes del ADN por parte del fenotipado forense y, la distinción cada vez menos clara entre ADN codificante y no codificante, hace cada vez más necesaria una nueva regulación legal en el uso del ADN en el proceso penal. Esto no quiere decir que se deje manga ancha en este proceso, ya que nuestra Constitución hace una especial protección de los derechos fundamentales, que se recogen en su Título primero, Capítulo Segundo, Sección Primera, concretamente en su artículo dieciocho, en el que se reconoce el derecho a la intimidad de las personas. Esa nueva regulación debe ponderar este derecho fundamental con el interés del

Estado en esclarecer unos determinados hechos criminales, garantizando de este modo la seguridad y la libertad de los ciudadanos.

Al mismo tiempo, se debe tener en cuenta que, la toma de una muestra biológica de una persona para la determinación de su perfil de ADN como un acto de intervención corporal, debe ser expresamente autorizada por el implicado, o en su caso decretada por el Juez actuante. Por lo tanto, se debe tener en cuenta el principio de proporcionalidad ya que, como se ha comentado, se puede vulnerar el derecho de la persona a la intimidad genética.

Esto nos lleva directamente al caso anteriormente comentado de Eva Blanco. En él se da una circunstancia importante como es, en el caso del fenotipado forense, la obtención de unas características físicas que llevaron a acotar el círculo de sospechosos, distinguiendo un grupo concreto de individuos de otros. Esto puede llevarnos a la tentación de realizar un análisis masivo entre las personas de ese grupo por el mero hecho de serlo, con la finalidad de encontrar un perfil genético coincidente con el del autor. Esto recibe el nombre de toma masiva de muestras de ADN.

Sin embargo, en la legislación española, para proceder la toma de muestras de una persona para proceder al análisis del ADN, se ha de ser considerado sospechoso, según se indica en el artículo 363 de la Ley de Enjuiciamiento Criminal. Para ello no se ha de sustentar en meras conjeturas, sino que ha de haber sospechas fundadas (Sentencia del TC 174/1985)

Esto se ha tratado de sortear mediante el consentimiento de los afectados. Pero es importante preguntarse si el consentimiento que se da por parte de estos se hace de forma libre, ya que existe una coacción para que se sometan a ello. No hace falta que sea una coacción directa sino que, el hecho de verse señalados, mediante la presión social, como aquel que no quiso hacerse la prueba puede ser suficiente para sentirse coaccionados. Además, si no se sometiera a la prueba puede verse como una persona que esconde algo, y por lo tanto “sospechoso” de haber cometido el delito, sin tener ningún indicio más sobre ello. Por lo tanto, el consentimiento prestado no puede ser visto como auténticamente libre. Hay que señalar que una parte de los juristas se encuentran a favor de estos tests masivos de ADN, pero son una minoría.

Otro problema a tener en cuenta en los procesos judiciales relativos a la comisión de delitos es la estimación de la edad. Ésta, ha ganado una creciente relevancia, particularmente debido a los flujos migratorios de refugiados registrados recientemente. La principal aplicación forense de la predicción epigenética de la edad en personas vivas radica en la distinción entre adolescentes y adultos, ya que existen diferentes disposiciones legales que se aplican a estos dos grupos. Los delitos cometidos por menores de edad, siendo la distinción de ese periodo en España, los 18 años, no estarían encausados mediante el prisma del Código Penal, sino que, lo serían mediante la Ley Orgánica 5/2000, de 12 de enero, reguladora de la responsabilidad penal de los menores

La estimación epigenética de la edad debe ser altamente precisa para ser útil en tales contextos legales. Hasta la fecha, las pruebas y modelos disponibles en este campo no han sido suficientemente validados para alcanzar este nivel de precisión.



DISCUSIÓN

Durante la realización de este trabajo he podido constatar como existen multitud de estudios sobre el fenotipado forense que hacen que esta área científica se encuentre en un desarrollo muy importante, aunque no avanza a la misma velocidad en todas las características físicas relevantes para la identificación de un individuo.

Existen áreas en que se encuentra muy bien establecida como la determinación del color de los ojos, cabello y piel. Otras parece que les queda un pequeño impulso para poder ser fiables en la determinación de los caracteres que proponen, siendo éstas la mayoría, como la determinación de las pecas, color de las cejas, existencia de canas, caída del cabello, la forma de éste y la determinación de la altura de una persona. Y por último hay otras que se encuentran en un punto muy incipiente como para tenerlas en cuenta en este momento, como si el lóbulo de la oreja se encuentra suelto o unido a la cara, el vello facial, la forma de la cara y la exposición a factores externos, como el humo del tabaco u otras sustancias de abuso.

Al desarrollo tan importante en esta área ha contribuido de manera notable el proyecto europeo VISAGE que, a su vez, se encontraba englobado dentro del proyecto más general Horizonte Europeo 2020, lanzado por la Comisión Europea. Bajo el paraguas de estas siglas se ha incorporado a entidades punteras en el ámbito de la genética forense, coordinándolas hacia un objetivo común y facilitando su trabajo mediante financiación.

Y en este punto, se debería incidir en el aumento de la financiación para que la ciencia diera un nuevo salto que hiciera que se pudiera incorporar de manera efectiva y estandarizada a la investigación de delitos. Por ejemplo, sería fundamental realizar una mayor investigación con el fin de adquirir un entendimiento más profundo del error en la predicción de la edad y de las causas subyacentes a valores atípicos que no concuerdan con las previsiones de estimación de la edad. Asimismo, es de vital importancia explorar la relevancia de la variación epigenética entre distintas poblaciones y analizar cómo los factores ambientales y otros elementos pueden influir en la precisión de la predicción de la edad epigenética.

He podido comprobar como en el ámbito legislativo y judicial existe cierta inseguridad jurídica, ya que la legislación en vigor en estos momentos data de mediados de la década de los dos mil, y ello quiere decir que se encuentra redactada según el conocimiento científico que existía hasta ese momento. Por lo tanto, sería casi imperativo, ya que existe la Comisión Nacional para el uso forense del ADN que facilitaría el trabajo, que se promulgaran nuevas normas que permitieran un uso racional y ajustado a derecho del fenotipado forense.

Para los policías nos es importante el trabajar con una absoluta seguridad jurídica, y para ello, las leyes, sobre todo las que pueden afectar y restringir los derechos individuales de las personas, deben dejar un espacio lo más pequeño posible a la arbitrariedad en nuestro trabajo. Así, sería importante que la Ley de Enjuiciamiento Criminal de 14 de septiembre de 1882 y la Ley Orgánica 10/2007, de 8 de octubre, reguladora de la base de datos policial sobre identificadores obtenidos a partir del ADN, se adaptaran a la nueva evidencia científica ya que el fenotipado forense se está convirtiendo en una

herramienta muy valiosa para la investigación de delitos en los que no se conoce al autor material de los hechos.

CONCLUSIÓN

El uso del fenotipado forense en las investigaciones policiales de delitos en el que no se tiene un autor conocido está comenzando a tener un buen presente. Su uso en investigaciones de distintos países lleva unos años incrementándose. Aún así, las características fenotípicas que es capaz de ofrecer de una forma verdaderamente confiable, han de ir aumentando. Por ahora las características más desarrolladas y que aportan información estadística verdaderamente significativa son el color de los ojos, del cabello y de la piel. En el resto de rasgos que se encuentran aún en estudio se ha de continuar con la investigación para poder aumentar el número de SNP a disposición de la comunidad científica. De este modo estos se puedan integrar en herramientas que además puedan ser validadas de manera forense.

El mayor problema en la descripción de los rasgos suele estar en la determinación, con la confianza suficiente de los rasgos intermedios, ya que en los extremos el resultado suele estar más claro.

La promoción de proyectos internacionales, como el mencionado en este estudio, The VISAGE Consortium, para el estudio del fenotipado forense es también muy importante, ya que permite para los grupos de estudio que los conformen, conocer el estado en que se encuentra el conocimiento del fenotipado forense, con sus fortalezas y debilidades. Esto, a su vez, haría que el uso de los recursos y del tiempo del que se dispusiera fuera óptimo, haciendo avanzar el conocimiento a grandes pasos.

En la faceta legal se ha de considerar el adaptar las leyes existentes a los nuevos estudios científicos, ya que, aunque las leyes que actualmente se encuentran en vigor sólo permiten el uso del ADN no codificante, la distinción entre éste y el codificante cada vez es más difusa.

Esto no significa dar manga ancha para el uso del ADN a nuestra voluntad, sino que se ha de proporcionar un marco legislativo claro que elimine la inseguridad jurídica que se puede dar en la actualidad. No debe ser muy

amplia, sino, más bien, restrictiva y garantista, ya que debe proteger los derechos fundamentales de los ciudadanos que se encuentran recogidos en la Constitución española. Los datos también deben ser tratados de forma correcta. Por ejemplo, en la estimación de la edad mediante el uso de la epigenética, ésta no es por sí misma información personal sensible, pero si la cruzamos con la información que proporcionan otros marcadores puede proporcionar otros datos de salud de la persona a estudio.



BIBLIOGRAFÍA

Kayser M., Branicki W., Parson W. y Phillips C. (Julio 2023) Recent advances in Forensic DNA Phenotyping of appearance, ancestry and age. *Forensic Science International: Genetics* (Volumen 65)

<https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2023.102870>

Canales Serrano A. (October–December 2020) Forensic DNA phenotyping: A promising tool to aid forensic investigation. Current situation. *Spanish Journal of Legal Medicine* (Volume 46. Issue 4) 183-190.

<https://doi.org/10.1016/j.remle.2020.01.002>

Huguet E. Gené M. (Noviembre 2002) La investigación biológica de la paternidad. *Medicina Integral* (Volumen 40. Número 9) 415-422.

<https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-investigacion-biologica-paternidad-13041109>

Mora Díez P. El impacto del fenotipado forense en el ámbito de la investigación criminal. (Julio-Diciembre 2022) *Revista Penal México*. (21) 81-90.

<https://revistaciencias.inacipe.gob.mx/index.php/01/article/view/581/484>

Álvarez de Neyra Kappler S. El Fenotipado Forense. *IUS ET SCIENTIA* (ISSN 2444-8478) 2018, Vol 4 nº 2, pp.63-86. DOI:

<http://dx.doi.org/10.12795/IESTSCIENTIA.2018.i02.05>

Real Decreto de 14 de septiembre de 1882 por el que se aprueba la Ley de Enjuiciamiento Criminal. *Gaceta de Madrid*, 260, de 17 de septiembre de 1882.

[https://www.boe.es/eli/es/rd/1882/09/14/\(1\)/con](https://www.boe.es/eli/es/rd/1882/09/14/(1)/con)

Ley Orgánica 10/2007, de 8 de octubre, reguladora de la base de datos policial sobre identificadores obtenidos a partir del ADN. *BOE*, 242, de 09 de octubre de 2007. <https://www.boe.es/eli/es/lo/2007/10/08/10/con>

Real Decreto 1977/2008, de 28 de noviembre, por el que se regula la composición y funciones de la Comisión Nacional para el uso forense del ADN.

BOE, 298, de 11 de diciembre de 2008.
<https://www.boe.es/eli/es/rd/2008/11/28/1977/con>

Información sobre el Proyecto VISAGE (<https://www.visage-h2020.eu/>)

Informe y recomendaciones de la CTP sobre las nuevas tecnologías de análisis genético y nuevos marcadores de ADN de origen biogeográfico y de rasgos fenotípicos externos

(<https://www.mjusticia.gob.es/es/EIMinisterio/OrganismosMinisterio/Documents/Informe%20y%20recomendaciones%20de%20la%20CTP%20sobre%20las%20nuevas%20tecnolog%C3%ADas%20de%20an%C3%A1lisis%20gen%C3%A9tico%20y%20nuevos%20marcadores%20de%20ADN%20de%20origen%20biogeogr%C3%A1fico%20y%20de%20rasgos%20fenot%C3%ADpicos%20externos.pdf>)

Guía para el uso forense del ADN

(<https://www.mjusticia.gob.es/es/EIMinisterio/OrganismosMinisterio/Documents/1292430976691-Guia-para-el-uso-forense-del-ADN.pdf>)

