

Determinación de la paternidad: su evolución desde la biología

Norma C. Serrano Díaz

**DETERMINACIÓN DE LA PATERNIDAD: SU EVOLUCIÓN DESDE LA
BIOLOGÍA**

AUTOR: Norma C. Serrano Díaz
FECHA DE RECEPCIÓN: Octubre 15 de 2010
DIRECCIÓN: nserrano@unab.edu.co

RESUMEN: La presente investigación ha sido presentada y expuesta en el programa de MAESTRÍA EN DERECHO DE FAMILIA, de la FACULTAD DE DERECHO de la UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA, los días 28 y 29 de julio de 2010.

PALABRAS CLAVE: Ser humano, ADN, ARN, Gen, Genoma Humano.

ABSTRAC: The present paper is a product of the research presented and exposed on the FAMILY LAW MAGISTER PROGRAM, from UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA LAW SCHOOL, the 28 and 29 July, 2010.

KEYWORDS: Human, DNA, RNA, Gene, Human Genome.

Determinación de la paternidad: su evolución desde la biología

Norma C. Serrano Díaz*

Introducción

La Genética Forense es una subespecialidad de la Genética y de la Medicina Legal que incluye un conjunto de conocimientos de genética necesarios para resolver problemas judiciales, tales como la investigación biológica de la paternidad o de la maternidad.

La determinación de la paternidad ha sido una preocupación inherente a la condición humana y, por tanto, de todos los tiempos. La historia recuerda el clásico caso del hijo que Cleopatra llevó desde Egipto hasta Roma imputando su paternidad a Julio César, ocasionando un problema político en Roma que terminó con el asesinato de Julio César. Hasta el año 1900 la única herramienta para dilucidar los casos de paternidad era el “parecido físico”, parámetro poco objetivo para determinar si un hombre era o no el padre biológico de un niño. Los desarrollos más importantes para resolver estos problemas apenas empezaron a darse en el Siglo XX, cuando Karl Landsteiner en el año 1900 describió el sistema de grupos sanguíneos ABO y posteriormente, en 1915, la comunidad científica reconoció y aceptó, que dichos antígenos se heredaban siguiendo los patrones de herencia descritos a fines del siglo XIX por Gregor Mendel. La determinación de paternidad mediante el análisis de los grupos sanguíneos ABO fue utilizada por primera vez de manera legal en Alemania en 1924.

En los siglos XX y XXI se han dado desarrollos importantes en genética, biología molecular y bioinformática, permitiendo que hoy se pueda determinar la paternidad o la maternidad, con una probabilidad del 99.999%. Por tanto, el concepto jurídico de filiación legítima, ya sea matrimonial o extramatrimonial, se encuentra hoy ligado a la verificación de la realidad biológica.

El ADN como material genético y hereditario

El ser humano está conformado aproximadamente por 100 billones de células, las cuales se originan a partir de la unión del óvulo materno, con el espermatozoide

* MD., MSc Genética Humana. Directora del Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB.

paterno, formando el cigoto. Por tanto, nuestra carga genética se encuentra compartida, 50% de genes heredados por vía materna y el 50% de genes restantes heredados por vía paterna, a excepción del ADN (ácido desoxirribonucleico) mitocondrial que es heredado solo por vía materna.

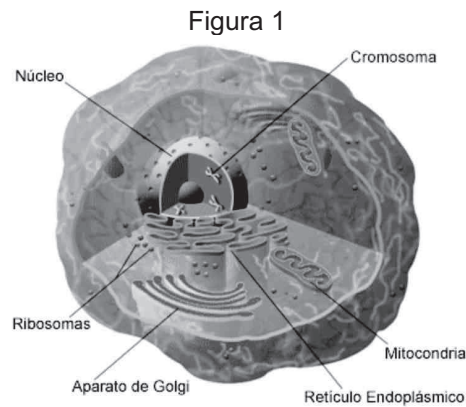


Figura 1. Anatomía de Célula Humana.

En la célula humana, el ADN se localiza principalmente en el núcleo y una pequeña cantidad de ADN en las mitocondrias, que son los orgánulos celulares encargados de la producción de energía. El ADN nuclear mide aproximadamente dos metros de longitud, pero se encuentra enrollado y compactado con proteínas formando los cromosomas. De manera general, las células pueden dividirse en dos tipos, somáticas y sexuales o germinales. Las células somáticas están conformadas por una carga genética diploide, 46 cromosomas, 23 heredados por vía materna (óvulo) y 23 por vía paterna (espermatozoide). Los 46 cromosomas están divididos en autosomas, que corresponden a los pares del 1 al 22, y los dos restantes corresponden a los cromosomas sexuales, X y Y.

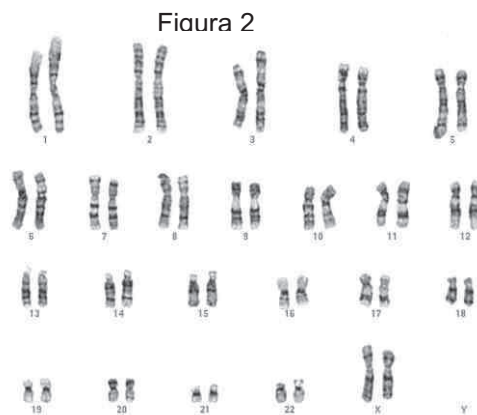


Figura 2. Cariotipo humano femenino: 46;XX

Las células sexuales o germinales, que corresponden de manera exclusiva a los óvulos y los espermatozoides, tienen una carga haploide, es decir 23 cromosomas, de los cuales 22 son autosomas y uno corresponde al cromosoma sexual. En los óvulos el único cromosoma sexual presente es el X, mientras que los espermatozoides pueden ser portadores del cromosoma sexual X o Y. Por tanto, siempre será el hombre quien determine el sexo del hijo, por medio del cromosoma Y, siendo su herencia exclusivamente paterna, es decir, se transmite de padres a hijos varones. De esta forma, salvo algunas excepciones, todos los individuos varones emparentados por vía paterna comparten el cromosoma Y, convirtiéndose en un buen marcador que ayuda a dilucidar la filiación por vía paterna (1).

Figura 3

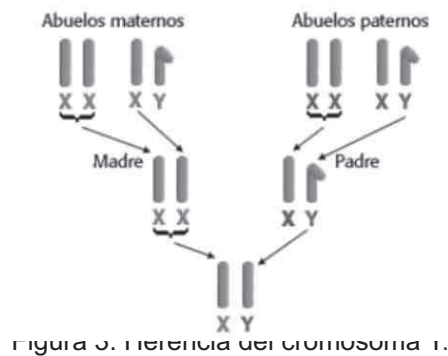


Figura 3. Herencia del cromosoma Y.

Estructura del Genoma Humano

Desde el año 1944 se le había asignado el papel genético al ADN en las bacterias (2), pero fue nueve años después, en 1953, en el fascículo del 25 de abril de la revista inglesa *Nature*, cuando James Watson y Francis Crick, en un breve informe de no más de 900 palabras, revelaron las características moleculares del ADN humano (3).

Figura 4

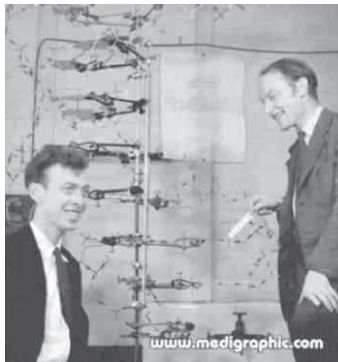


Figura 4. James D Watson y Francis HC Crick, 1953.

Este descubrimiento, realizado en la unidad de biofísica del laboratorio Cavendish de la Universidad de Cambridge, Inglaterra, fue uno de los más importantes del siglo XX, y dio inicio a una larga cadena de descubrimientos en genética que sentó las bases para el desarrollo de la Genética Molecular. Sin embargo, el artículo de Watson y Crick no suscitó gran revuelo en el ambiente científico, durante los primeros años. De hecho, no fue sino hasta los años 60, al explicar la duplicación del ADN, cuando el modelo de Watson y Crick fue totalmente aceptado y fue, por esta misma razón, que el Premio Nobel no se les otorgó sino nueve años después de la publicación.

El ADN, como molécula química tiene la capacidad de codificar grandes cantidades de información y además tiene la facultad de replicar lo que codifica. El ADN es una molécula con dos cintas que se enrollan una a lo largo de la otra, formando la famosa doble hélice. Si se desenrolla, aparece una estructura parecida a una escalera, en donde los costados laterales están compuestos por moléculas de azúcar (desoxirribosa), y los escalones por dos bases que se aparean por complementariedad: la A con la T, y la C con la G. (A: Adenina, T: Timina, C: Citosina, G: Guanina).

Figura 5

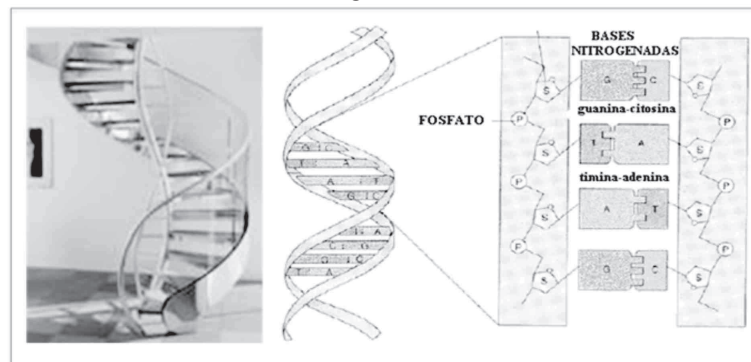


Figura 5. Estructura de ADN

Puesto que los escalones se ajustan perfectamente entre los dos costados laterales de la escalera en cualquiera de los sentidos, hacia arriba o hacia abajo, las bases o letras pueden estar en cualquier orden sobre estos dos costados; sin embargo, el orden de las letras en un sentido inevitablemente especifica el orden en el otro sentido, son antiparalelas. Esto quiere decir que si la molécula de ADN se abre por la mitad, cada mitad de ella puede servir como molde para crear una molécula idéntica a la original (autorreplicación). Y de hecho, el ADN se replica cada vez que una célula se va a dividir. Este ordenamiento del ADN en regiones informativas, llamadas genes, tienen la particularidad de expresarse al generar moléculas de ARN (ácido ribonucleico), que en secuencia de tripletas de bases -los codones-, codifican para proteínas específicas que el cuerpo necesita. Casi todas las moléculas en el cuerpo son proteínas o el resultado de la actividad de una proteína. Las proteínas están

conformadas por moléculas más pequeñas, los aminoácidos, unidos en cadenas que generalmente tienen varios cientos de unidades de largo. Existen 20 tipos diferentes de aminoácidos para la construcción de las proteínas.

Los genes se alinean a lo largo de los cromosomas, en lugares específicos denominados locus. En el ser humano, los genes son sólo una pequeña fracción del ADN de los cromosomas; el resto, cerca del 98%, son secciones que no codifican para ninguna proteína; por lo cual, algunos lo denominan de manera equivocada, 'ADN basura'. Además de esto, los genes, están divididos en módulos: los exones, que son las regiones realmente codificantes o informativas y los intrones, porciones de ADN no codificante, que se intercalan entre los primeros. El sistema operacional maneja estas brechas y el ADN, como se citó anteriormente, se transcribe a una molécula, el ARN mensajero, que tiene una pequeña diferencia en la secuencia de bases nitrogenadas, la timina (T) es reemplazada por el uracilo (U). Los intrones son cortados y removidos por enzimas específicas, quedando el ARNm (mensajero) que es leído por estructuras celulares, denominadas ribosomas. En los ribosomas se traduce el ARNm a proteínas, adicionando a la cadena creciente de proteína, el aminoácido correspondiente al codón. Cuando se finaliza la lectura del ARN, se para el proceso y la nueva proteína es liberada (3).

Figura 6

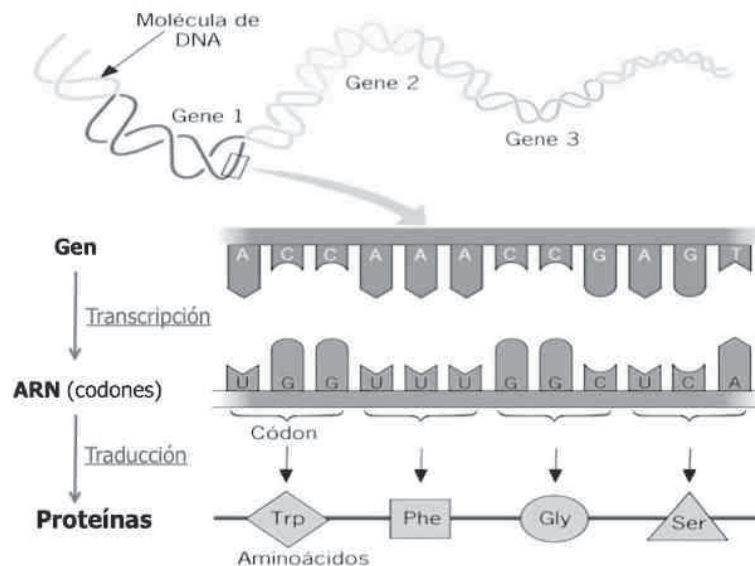


Figura 6. Proceso de transcripción y traducción

Proyecto del Genoma Humano

"El genoma humano es patrimonio común de la humanidad. Es la base de la unidad fundamental de todos los miembros de la familia humana y del reconocimiento de la dignidad intrínseca de cada uno de ellos... Ningún adelanto científico podrá prevalecer sobre el respeto de la dignidad y los derechos de la persona humana, en particular en las esferas de la biología y la genética". (Fragmento de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos).

El 14 de abril de 2003, el Consorcio Internacional para la Secuenciación del Genoma Humano anunció haber completado su tarea, esclarecer con una fiabilidad del 99,99%, del orden apropiado en que se encuentran las bases citosina (C), timina (T), adenina (A) y guanina (G) a lo largo del ADN humano. El consorcio que formó parte del Proyecto del Genoma Humano (PGH) incluyó 20 centros pertenecientes a 6 países: EE.UU., Gran Bretaña, China, Francia, Alemania y Japón, y eligió el mes de abril de 2003 para anunciar la culminación de este trabajo como homenaje al 50º aniversario del descubrimiento de la estructura de doble hélice del ADN, publicado por Watson y Crick en abril de 1953. Los objetivos iniciales del PGH se cumplieron dos años antes de lo esperado.

En el año 1985 los científicos del Departamento de Energía de los Estados Unidos (DOE) empiezan a discutir un proyecto gigantesco, secuenciar el genoma humano completo. En 1988 el Instituto Nacional de Salud (NIH), establece el Centro Nacional de Investigación del Genoma Humano (National Center for Human Genome Research, NCHGR), bajo la dirección de James Watson; el objetivo de dicho proyecto se centralizaba en mapear y secuenciar todo el ADN humano, y tenerlo completo para el año 2005. En 1992, Francis Collins (U. de Michigan) reemplaza a Watson como director del proyecto del NCHGR. El motivo de este reemplazo se centra en la discusión y no aceptación por parte de Watson, en la decisión de J. Craig Venter (NIH) de patentar fragmentos de ADN. En 1992, Venter inicia el Instituto para Investigación Genómica (TIGR, en Rockville, Maryland) y en 1998 conforma una nueva compañía (Celera), con la propuesta de realizar el secuenciamiento del genoma en tres años, con una innovación tecnológica importante: ensamblaje del genoma sin usar mapas. Venter no acepta los Principios de Bermudas, acuerdo internacional que formalizó las condiciones de acceso a la información y que incluía la entrega de los datos de las secuencias a bases de datos públicas.

El 26 de junio de 2000 el presidente de los Estados Unidos, Bill Clinton, y el primer ministro de Inglaterra, Tony Francis Collins Blair, junto con los directores del proyecto público, Francis Collins, y de Celera, Craig Venter, anuncian que se ha completado el primer borrador de todo el ADN de una célula humana, el genoma humano. Se inicia una nueva etapa, la genómica, que lleva a un nuevo umbral a la ciencia y posiblemente también a la agricultura y a la industria. El 15 de febrero de 2001 se publica el borrador de la secuencia del genoma en la revista *Nature*, la secuencia pública y en la revista *Science*, la secuencia de Celera Genomics. (5,6)

El Proyecto del Genoma Humano, en una primera fase, se planteó hacer una serie de diagramas descriptivos, mapas de cada cromosoma humano a resoluciones crecientes. El mapeo se hizo en dos etapas: primero dividiendo los cromosomas en fragmentos más pequeños que pudiesen ser caracterizados, para luego ordenarlos, localizarlos y mapearlos, en sus respectivos sitios a lo largo de los cromosomas. Cuando el mapeo se ha terminado, el siguiente paso es determinar la secuencia de nucleótidos de cada fragmento de ADN.

La fase posterior de la investigación del genoma es encontrar todos los genes en la secuencia de ADN y desarrollar herramientas para utilizar esta información en beneficio del estudio de la biología y la medicina humana. Un mapa del genoma describe el orden de los genes o de otros marcadores y la distancia entre ellos en cada cromosoma, siendo una tarea dispendiosa. Para un mayor entendimiento, vale la pena hacer la siguiente comparación: el ADN es como una enciclopedia gigante que define al ser humano y que utiliza cuatro letras (A, C, G, T) para escribir sus "palabras", mientras que una enciclopedia escrita en español utiliza 27 letras, existen cerca de 3.000 millones de letras (pares de bases) en el ADN humano, y el primer paso en el PGH, fue hacer una lista en orden de todas estas letras (secuenciar el ADN); esto fue lo que se logró en junio del año 2000, tener el primer borrador de la lista. Una vez que esto se realizó, el siguiente paso consistía en encontrar dónde están los genes a lo largo de esta secuencia, y es un desafío tan grande, que se asemeja a encontrar las palabras en una enciclopedia sin espacios ni puntuación entre las palabras. Para realizar esto, es indispensable contar con nuevos conocimientos y grandes desarrollos en biología y en bioinformática.

Marcadores en el ADN de interés para la medicina forense

Todos los individuos de la especie humana son idénticos entre sí en un 99,7% de su ADN, por tanto sólo en aproximadamente 600.000 nucleótidos residen las diferencias entre un individuo y otro, a excepción de los casos de los gemelos univitelinos, los cuales se consideran genéticamente idénticos.

A pesar de la gran similitud entre el ADN de un individuo y otro, existen regiones polimórficas o hipervariables que son las que nos permiten usar la información genética con fines de identificación. Es importante resaltar que la variabilidad genética entre individuos se concentra principalmente en el ADN no codificante, que corresponde al 98% del total de ADN nuclear, y que, por tanto, de un análisis de individualización genética con fines forenses no puede extraerse ningún tipo de información sobre características fenotípicas, tales como rasgos físicos, susceptibilidad o resistencia a enfermedades, respuesta individual a fármacos, entre otras

Para fines forenses se han utilizando los denominados polimorfismos genéticos o marcadores moleculares, ubicados en regiones de ADN no codificante, dado que este ADN no está sujeto a presión de selección evolutiva y por tanto permite amplios niveles de variación, convirtiéndose en regiones de interés para la identificación de individuos (7).

El análisis detallado del genoma humano ha permitido identificar diversas categorías del ADN no funcional, muchas de ellas son formas de ADN repetitivo, el cual puede estar altamente, moderadamente o poco repetido. Éstos a su vez se clasifican de acuerdo con su disposición a lo largo del genoma o al tamaño de la unidad de repetición:

ADN Repetido Agrupado (*tandem*)

Regiones del ADN con una secuencia común repetida de manera continua, constituyen el 10% del genoma y según la unidad de repetición se subdivide en tres tipos: a) ADN satélite; b) ADN minisatélite; y c) ADN microsatélite.

ADN Repetitivo Disperso

Constituye del 15 al 20% del genoma, que consiste en unidades sencillas de repetición que se distribuyen de forma intercalada en diversos puntos del genoma y se divide en dos familias: a) SINE (elementos intercalados cortos, formados por menos de 500 pb); y b) LINE (elementos intercalados largos, compuestos por más de 500 pb) y que derivan de unos fragmentos de ADN transponibles que se han multiplicado hasta dar lugar a un cierto número de copias en nuestro genoma.

Los diferentes tipos de ADN Repetitivo Agrupado tienen un patrón de distribución cromosómica diferente: el ADN satélite tiene una localización centromérica, el ADN minisatélite está en los telómeros o sus proximidades y el ADN microsatélite se encuentra disperso en el cromosoma. Las secuencias repetidas de ADN satélite se disponen en bloques de unidades de longitud variable, que van desde 100 kilobases (kb) hasta varios megabases (Mb), no se transcriben y su compleja organización no las hace adecuadas para el análisis forense.

Las secuencias repetidas denominadas ADN minisatélite o VNTR (*Variable Number of Tandem Repeats*), son de menor tamaño, con una unidad repetitiva que varía entre 10 y 75 pares de bases y poseen un alto grado de variabilidad, tanto en el número de repeticiones agrupadas como en la secuencia de la unidad de repetición. En el genoma humano estas secuencias se encuentran en las regiones subterminales de los cromosomas y están implicadas en fenómenos de recombinación de la información genética, base importante de la diversidad genética entre individuos.

Los microsatélite o STR (*STRs, short tandem repeats*), son más pequeños, con una unidad de repetición que varía entre 2 y 6 nucleótidos (8,9).

Determinación de la Paternidad: Su evolución desde la biología.

Grupos Sanguíneos

La determinación de paternidad mediante el análisis de los grupos sanguíneos ABO fue utilizada por primera vez de manera legal en 1924. Tal fue el furor del análisis, que se llegó a procesar más de 5,000 casos legales sólo entre 1924 y 1929. Los tribunales de Italia, Escandinavia y Austria siguieron pronto este ejemplo instaurado por Alemania. La *American Medical Association* (AMA) aprobó el uso de esta técnica

en 1937 en los EE.UU., aunque ya en 1931 se había dado el primer caso de paternidad (Commonwealth vs Zammarelli) ventilado en tribunales de este país.

El primer estudio de la herencia del sistema ABO fue publicado por von Dugherh y Hirschfeld en 1910. El informe del Comité definió las leyes de la herencia del sistema ABO, las cuales se aceptan hoy ampliamente por los investigadores y profesionales médicos. Las leyes establecían que:

- 1) Los grupos sanguíneos A y B no pueden aparecer en un niño, a menos que estén presentes en la sangre de uno de los dos progenitores.
- 2) Individuos del grupo AB no puede tener hijos O, y los individuos del grupo O no puede tener hijos AB.

Figura 7

Grupos Sanguíneos		Hijos posibles	Hijos NO posibles
Padre O	Madre O	O	A, B, AB
Padre O	Madre A	O, A	B, AB
Padre O	Madre B	O, B	A, AB
Padre O	Madre AB	A, B	O, AB

Grupos Sanguíneos		Hijos posibles	Hijos NO posibles
Padre B	Madre O	O, B	A, AB
Padre B	Madre A	O, A, B, AB	
Padre B	Madre B	O, B	A, AB
Padre B	Madre AB	A, B, AB	O

Grupos Sanguíneos		Hijos posibles	Hijos NO posibles
Padre A	Madre O	O, A	B, AB
Padre A	Madre A	O, A	B, AB
Padre A	Madre B	O, A, B, AB	
Padre A	Madre AB	A, B, AB	O

Grupos Sanguíneos		Hijos posibles	Hijos NO posibles
Padre AB	Madre O	A, B	O, AB
Padre AB	Madre A	A, B, AB	O
Padre AB	Madre B	A, B, AB	O
Padre AB	Madre AB	A, B, AB	O

Figura 7. Herencia de los grupos sanguíneos.

La utilidad de la determinación de paternidad mediante la comparación de los grupos sanguíneos del presunto padre, la madre y el niño se daba fundamentalmente en los casos de exclusión. En estos casos la probabilidad de paternidad era de exactamente cero por ciento. Sin embargo, en grupos humanos de poca variabilidad étnica, la preponderancia local de ciertos tipos de grupos sanguíneos hacía que en la mayoría de los casos sólo se concluyera que el hombre probablemente pudiese ser el padre biológico del niño. Sin embargo, mientras más común era el tipo sanguíneo del presunto padre en el grupo étnico de la localidad, menor era su probabilidad de resolver la paternidad.

Entre los años 1940 y 1970 se dieron avances importantes con el descubrimiento del sistema RH por parte Levine y Stetson en 1940 y en años sucesivos nuevos subgrupos sanguíneos empezaron a ser descritos. Para el año 1952, ocho sistemas de grupos sanguíneos se habían identificado, por lo cual el mismo Comité recomendó la incorporación del sistema RH a los sistemas previos ABO. Sin embargo, aún persistía el problema, de que lo único que se podía saber con 100% de certeza era si el presunto padre en efecto NO era el padre biológico; es decir, si aquel era excluido como padre. La metodología disponible hasta entonces no hacía posible designar con ningún grado de certeza importante si un presunto padre SÍ era en efecto el padre biológico (caso de inclusión).

Como ya fue mencionado, la secuencia del genoma humano estableció con claridad, que los genes son universales, pues no hay genes propios de uno u otro grupo humano, de una u otra raza. Lo que varía es la frecuencia de cada gen dentro de cada grupo poblacional ya sea por aislamientos geográficos, o por consideraciones de grupo étnico o religioso, por prohibiciones de cruce de diversa índole, en fin, por cualquier razón que impida que las parejas se crucen libremente y al azar. Las frecuencias de los genes que codifican los grupos sanguíneos, como en general todos los sistemas genéticos, obedecen a estos fenómenos (10).

El sistema sanguíneo **ABO** presenta un predominio del alelo **O** con 62,3%, seguido del alelo **A** con 21% y el **B** con 16,2%. El alelo A se encuentra con alta frecuencia entre europeos y australianos, con una distribución muy irregular; alta también es su frecuencia en algunas tribus de Norteamérica, pero en las poblaciones nativas de Suramérica su frecuencia es muy baja, o inexistente. La presencia del alelo A y del B en grupos amerindios indica mezcla étnica.

El alelo B muestra frecuencias altas en regiones de Asia Central y el norte de la India, bajas frecuencias en Egipto y en la mayor parte de África Occidental. En Europa tiende a bajar la posesión del alelo hacia el Mediterráneo; entre los vascos se halla la menor frecuencia. Entre los indígenas americanos y australianos casi no existe. En poblaciones indígenas colombianas el alelo O se encuentra en el 100% de la población; por lo tanto, el hallazgo del alelo A y del B es indicativo de mezcla étnica.

Los estudios realizados por Emilio Yunis Turbay muestran que el sistema sanguíneo ABO guarda la misma relación en la población colombiana que la encontrada en aquellos en donde el alelo O es predominantemente lo que atestigua el pasado indígena de Colombia, muy evidente en algunas zonas, en especial al sur de la región andina, en el departamento del Cauca con una frecuencia de 80.5%, Nariño 82.35%, Putumayo 86.3%. La frecuencia del alelo B se correlaciona con la frecuencia de las poblaciones de referencia, mayores en las áreas de mayor predominio negro, en la región Pacífica, Chocó con 14.46% y San Andrés islas, con 14.41%. El alelo A denota las mayores frecuencias en los departamentos de Antioquia con 19.75% y en los Santanderes con 17,46%, departamentos en los que el aporte caucasoide es más sobresaliente (10).

Sistema HLA

El sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*: Antígeno Leucocitario Humano) fue descubierto por investigadores que trabajaban en bancos de sangre, al observar que algunos individuos a quienes se les transfundía sangre ABO y Rh compatible, mostraban reacciones similares a los individuos a quienes se les transfundía sangre no compatible. Lo mismo ocurría con mujeres multíparas a las cuales se les transfundía sangre. Al analizar el suero de estas personas se encontró que tenían anticuerpos dirigidos contra los antígenos de los donantes de sangre, y que estos anticuerpos aglutinaban a los leucocitos (glóbulos blancos), de allí su nombre de sistema HLA.

El sistema HLA es un grupo de genes ligados que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6, en la región 6p21.31-6p21.33. Este sistema codifica para una serie de

proteínas involucradas en la regulación de la respuesta inmunológica, en el reconocimiento de lo propio y de lo extraño, características que le permiten intervenir en la regulación de la respuesta a trasplantes y a agentes infecciosos.

Los genes del sistema HLA se han dividido, de manera general, en dos clases: 1) Clase I: HLA-A, B, y C; 2) Clase II: HLA-DR, DQ, DP. Los genes del sistema HLA se transmiten de padres a hijos en bloque (genes ligados), sin que se haya presentado recombinación durante la meiosis, aunque puede ocurrir con una frecuencia muy baja, entre el 1-2%. Estos genes ligados que se transmiten de padres a hijos en forma de bloque, se denomina "Haplotipo", por tanto, todo individuo tiene un haplotipo materno y otro paterno. Por lo anterior un individuo dentro de su grupo de hermanos tendrá la probabilidad de tener un HLA idéntico en un 25%, totalmente diferente un 25%, ser haplo idéntico (mitad idéntico) en el 50%, siempre y cuando no se haya presentado recombinación genética (11).

El sistema HLA tiene la propiedad de ser altamente polimórfico, lo cual hace referencia a la presencia de dos o más alelos para un gen en una población. Se considera que es el sistema genético más polimórfico en la especie humana, razón por la cual, sería muy difícil encontrar a dos individuos no relacionados que fueran idénticos para las variantes de dicho sistema, dado que, mientras mayor sea el número de variantes alélicas en la población de un gen o marcador genético, más disminuye la probabilidad de encontrar a dos individuos con el mismo perfil genético. Con base en estas características se introdujo su utilización para determinar la paternidad y la maternidad. Los primeros en utilizar esta metodología fueron Alemania en 1972, posteriormente Estados Unidos en 1976, luego que la AMA y la American Bar Association (ABA) aprobaran su uso en pruebas de paternidad dado el patrón de herencia mendeliano que tiene este sistema (12).

En un estudio de paternidad, para que esta sea compatible, un individuo debe poseer un haplotipo HLA heredado de la madre y el otro haplotipo heredado del presunto padre y se procederá a la valoración de probabilidades. Por otro lado, si un menor tiene un haplotipo idéntico a alguno de los haplotipos maternos, pero el otro haplotipo es diferente de los que porta el presunto padre, es excluido como el padre biológico del menor.

Inicialmente, las pruebas de paternidad basadas en el sistema HLA fueron analizadas por técnicas serológicas, las cuales identificaban un número limitado de posibles alelos. Posteriormente, durante la década de los ochenta y gracias a los desarrollos de la biología molecular, los genes que codificaban para estas variantes serológicas fueron aislados y secuenciados.

Con la introducción de la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), por su nombre en inglés, *Polymerase Chain Reaction* (13), se desarrollaron los métodos para el análisis de ADN de los genes del sistema HLA. El primer gen estudiado por esta metodología fue el HLA-DQA1 en 1987. En un comienzo el método permitía identificar 6 variantes alélicas, lo cual hizo que se introdujera en forma rápida en el ámbito forense, al permitir el estudio de un sistema genético

polimórfico con muy poca muestra, lo cual significaba una gran ventaja, tal como ocurre en los delitos sexuales.

Sin embargo, se observó que por causa del bajo polimorfismo del sistema HLA-DQA muchos casos de paternidad y en general de medicina forense no podían ser resueltos por este sistema, razón por la cual el sistema se abandona para fines forenses. Entre 1990 y 1991 se desarrollaron los métodos para el análisis, con base en el ADN, de los loci HLA-DRB y HLA-DQB1, más polimórficos que el sistema HLA-DQA1.

En Colombia, el análisis de casos de paternidad mediante la tipificación por ADN del sistema HLA, fue desarrollado e implementado por Emilio Yunis Turbay a partir de 1994. En un estudio comparativo realizado por su grupo de investigación, analiza 1.658 casos de paternidad entre 1994-1996, por el sistema HLA, casos que previamente habían sido estudiados para grupos y subgrupos sanguíneos. Se logró demostrar la exclusión de la paternidad en 226 de estos casos (13,63%). Un análisis más detallado de los resultados obtenidos mostró que la tipificación HLA-DRB excluía un mayor número de casos que el HLA-DQB1 y éste excluía más casos que el HLA-DQA1 (HLA-DRB: 98.5%, HLA-DQB1: 86.7% y HLA-DQA1: 84.55%). Estos resultados indicaban que si solo se analizaban grupos y subgrupos sanguíneos, y el sistema HLA-DQA1, un 14% de los casos que debían excluirse, en comparación con el HAL-DRB, darían una inclusión de paternidad. Esto llevó a que no se recomendara la inclusión del sistema HLA-DQA1 dentro del esquema de análisis que se empleaba, por el alcance mucho mayor de la tipificación del HLA-DRB (10).

Minisatélites (VNTR, *Variable Number of Tandem Repeats*)

La introducción de los VNTR en la identificación humana se debió al trabajo del Sir Alec Jeffreys, profesor de la Universidad de Leicester en Inglaterra (14). Fue el primero en descubrir que algunas regiones del ADN humano contienen secuencias que se repiten en *tándem*, concluyó que el número de repeticiones que se encuentran en cualquier sitio podía variar entre los individuos, y a partir de estos hallazgos se formularon los análisis del ADN como herramienta en los estudios de filiación. Como consecuencia, Jeffreys puso en práctica una técnica para examinar la variación de la longitud de esas secuencias repetidas del ADN (VNTR) que se localizan entre dos sitios de restricción (corte enzimático). Esta técnica supuso el empleo de enzimas de restricción para separar las regiones del ADN que rodeaban a los VNTR, lo cual generaba fragmentos de longitud variable que eran distintos entre los individuos. Por tanto, esta técnica se denominó polimorfismos de la longitud de fragmentos de restricción o *RFLP* por sus siglas en inglés (Restriction Fragment Length Polymorphism). Los fragmentos del VNTR se separan por medio de electroforesis en gel de agarosa y se detectan por medio de la técnica de hibridación con sondas. Tal procedimiento consiste en transferir el ADN desde un gel hacia una membrana de nylon, para luego identificarlo con sondas radioactivas o luminiscentes. De esta manera, la variación del ADN queda expuesta en los fragmentos de longitud variable, que se corresponden con los alelos del individuo, o en las distintas posibilidades para un locus en particular. Por el patrón de bandas que se obtiene con esta metodología, que semeja a los "códigos de barras", se le dio el nombre del "DNA fingerprinting" o "huella digital del ADN".

Figura 8

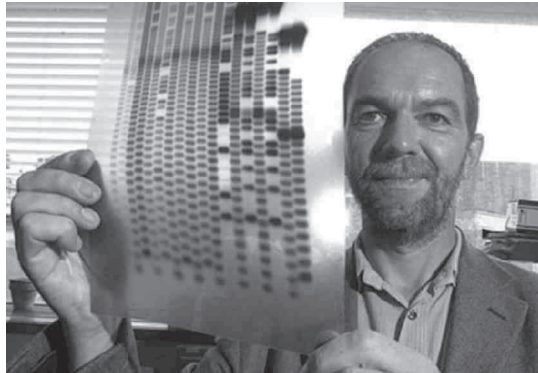


Figura 8. Prof Sir Alec Jeffreys. Huella digital de ADN.

Aunque los VNTR fueron valiosos en medicina forense, con un alto poder de discriminación, el método de análisis tiene algunas limitaciones, dado que las secuencias del VNTR son relativamente largas; por tanto, se hace necesario obtener un ADN de buena calidad, no degradado y con cantidades considerables, además es un método difícil de automatizar; por tanto, consume mucho tiempo de trabajo (15).

Microsatélites (STRs, short tandem repeats)

El análisis forense del VNTR evolucionó hacia otro método que utiliza secuencias de repetición más cortas, las cuales se conocen como STR o microsatélites, debido a una serie de ventajas que ofrecen estos marcadores sobre los VNTR, como el análisis simultáneo y automatizado de varios loci STR, procesamiento más rápido, mínima cantidad de DNA, uso DNA degradado, entre otras.

El ADN microsatélite se encuentra disperso a lo largo del genoma humano, el cual está compuesto por tres mil millones de pares de bases, y se considera que el ADN microsatélite aparece en promedio una vez cada 10.000 nucleótidos. Por tanto, en el genoma hay miles de STR; sin embargo, en genética forense se emplean cerca de 40, que son los que mejor cumplen con los criterios de: 1) ser altamente polimórficos en la población; 2) tener un elevado índice de heterocigidad; y 3) una baja frecuencia de mutaciones.

Las secuencias STR se denominan sistemáticamente según la longitud de las unidades de repetición. Por ejemplo, las unidades de repetición de los dinucleótidos y trinucleótidos constan de dos o tres nucleótidos repetidos en forma recurrente y consecutiva. Actualmente, entre otros tipos de sistemas de STR, las secuencias de repetición de tetranucleótidos y pentanucleótidos son las más utilizadas para fines forenses, debido a su frecuencia y a que son muy polimórficas, mientras que las secuencias de hexanucleótidos son menos comunes en el genoma humano (16).

El empleo de la PCR, ha revolucionado el campo de la biología molecular. Desde que Kary Mullis la describió inicialmente en 1986 (13), los laboratorios forenses y de

análisis de ADN se han beneficiado por su capacidad de crear millones de copias de una secuencia específica de ADN en tan sólo unas pocas horas. Esta tecnología de amplificación del ADN es apta para el análisis forense de muestras de ADN, debido a que es muy sensible y rápida, y además el análisis no está limitado por la calidad del ADN, tal como sucede con los métodos de RFLP.

La metodología de análisis de STR se ha automatizado y es posible analizar de forma simultánea varios STR. El análisis múltiple permite detectar esos fragmentos en forma consecutiva y simultánea a lo largo de una sola línea. Los fragmentos de STR también se pueden analizar fuera de la línea, después de haber realizado los ensayos, ya sean por electroforesis en geles verticales de poliacrilamida por medio de escáneres de fluorescencia, o bien, los que emplean secuenciadores basados en geles o en electroforesis capilar.

Cuando se analizan los sitios de varios cromosomas, los STR arrojan resultados que permiten establecer criterios de discriminación sensibles para distinguir a individuos no emparentados y aun a aquellos con un parentesco muy cercano. Además, los alelos discretos causan que el análisis de resultados sea más fácil de interpretar y comparar respecto a los sistemas de RFLP debido a que se utilizan bases de datos de ADN computarizados, mientras que en el caso de los RFLP se requiere agrupar o clasificar el ADN por tamaños similares.

Para que el análisis de los STR se llegara a aceptar entre un gran número de jurisdicciones, fue necesario caracterizar una serie común de marcadores (estandarizados). El laboratorio del FBI estableció 13 loci de STR centrales para que se incluyeran en la base de datos estadounidense de ADN conocida como CODIS (17). Cuando todos los 13 loci de STR de la CODIS se examinan, la probabilidad de coincidencia promedio aleatoria para dos individuos no emparentados, resulta ser menor que una en un billón. En la actualidad, las compañías estadounidenses PE Applied Biosystems (18) y Promega Corporation (19), cuentan con paquetes comerciales de marcadores de STR que les permiten atender las necesidades de la comunidad de análisis forense, y abarcan una colección común de loci de STR.

Sistemas del cromosoma Y

Los marcadores del cromosoma Y se transmiten exclusivamente por vía paterna de generación en generación, por lo cual resultan útiles para obtener información sobre el parentesco paterno. Los polimorfismos STR en cromosoma Y (Y-STR) se describieron por primera vez a principios de la década de 1990 y su análisis llegó a ser un método popular para la identificación de casos forenses. El cromosoma Y permanece invariable cuando se transmite de padre a hijo, y varía menos entre los hombres en comparación con el STR autosómico. Por tanto, los marcadores múltiples de Y-STR se utilizan para establecer con gran precisión las diferencias entre individuos (20).

Promega Corporation cuenta con paquetes comerciales de marcadores de Y-STR que amplifican 12 loci de Y-STR: (DYS19, DYS385a, DYS385b, DYS389I, DYS389II, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS437, DYS438 y DYS439)

Solo hasta 1993 el ADNmt se utilizó por primera vez como una herramienta para la identificación forense y desde entonces su análisis se ha aceptado ampliamente en los tribunales de justicia (24,25).

El ADNmt es un marcador útil para las pruebas de identificación humana porque posee una "región de control" no codificada de 1,100 pb, la cual también se conoce como el lazo D (*D-loop* en inglés), y se caracteriza por presentar un grado razonable de variación de secuencias entre los individuos. Se han identificado dos regiones hipervariables dentro del lazo D, y suelen denominarse como la Región Hipervariable I y la Región Hipervariable II, HVI y HV2 respectivamente, por sus iniciales en inglés. Debido a que la mayor parte de los polimorfismos del ADNmt se encuentran dispersos a lo largo de las regiones hipervariables del lazo D, los científicos forenses examinan tanto el HV1 como el HV2 mediante amplificación de PCR y luego mediante el análisis de secuencias (26).

El ADNmt se hereda por vía materna, dado que el espermatozoide no aporta mitocondrias al cigoto durante el proceso de fertilización. Por eso, salvo en casos donde ocurra una mutación, el tipo de ADNmt no es único para cada persona. Los hermanos y familiares de parentesco materno tienen en común una secuencia idéntica de ADNmt. Aunque esto disminuye la posibilidad de identificar individuos en los casos forenses, es muy útil para resolver investigaciones sobre personas desaparecidas y sucesos de destrucción masiva. En la actualidad, las pruebas de ADNmt han desempeñado un papel importante para asociar parentescos familiares y resolver enigmas históricos como la identificación de los soldados desconocidos vietnamitas y el caso de la familia Romanov en los Estados Unidos (27,28).

Polimorfismos nucleótidos simples (SNP por sus siglas en inglés)

La variación entre individuos, dada por el cambio de un nucleótido en la misma secuencia de ADN del genoma, se denomina polimorfismo de nucleótido simple. Existe un millón o más de SNP por cada individuo (6). Dado que el análisis de diversos SNP permite crear un perfil genético único para cada persona, el estudio de los SNP tiene el potencial de convertirse en una herramienta vital para la discriminación e identificación de individuos en medicina forense.

Teniendo en cuenta que la interpretación de resultados es más fácil, los SNP han demostrado la capacidad de diferenciarse más fácilmente respecto a los STR, tanto en las muestras que se encuentran entremezcladas como en aquellas que proceden de una única fuente (29). Por otro lado, como varios SPN se han estudiado como marcadores de riesgo o de protección para diversas patologías, la tecnología está progresando para miniaturizar y automatizar el procedimiento de análisis de los SNP, creando tecnología de microchips que permiten examinar más de mil SNP en forma simultánea (30). Por tanto, el análisis múltiple de los SNP se podría realizar a mayor escala respecto a los STR.

Una desventaja de los SNP, es que contiene sólo dos alelos posibles, y se requieren más marcadores para aumentar el grado de certidumbre en el proceso de discriminación (31). Por lo anterior, siendo los SNP las variaciones más comunes en

el genoma humano, su falta de polimorfismo crea la necesidad de caracterizarlos a gran escala para lograr una probabilidad de coincidencia aleatoria equivalente a los trece loci centrales de STR (31).

En noviembre de 2001, el National Center for Biotechnology Information (NCBI) divulgó una base de datos de referencia para los SNP humanos conocida como dbSNP, la cual se puede consultar en Internet por medio de la página <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>>. Además, la base de datos The Human Gene Mutation Database (HGMD), contiene información detallada sobre los diferentes SNP y se encuentra disponible para la comunidad científica en la dirección de internet <http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm_mghgmd0.html>.

Valoración estadística

El análisis de los 15 marcadores genéticos proporciona un resultado muy preciso y fiable. Sólo dos serán los posibles resultados en la prueba de paternidad:

Exclusión: La incompatibilidad de alelos en tres o más de los marcadores entre el hijo (a) y el presunto padre estudiado, permite excluir la paternidad con una certeza del 100%. La relación biológica motivo de la prueba está excluida, por tanto se demuestra la NO paternidad. No se requiere que todos los marcadores sean incompatibles para excluir la paternidad, dado que la diversidad genética entre los individuos no los lleva a ser totalmente diferentes; por el contrario, todos compartimos muchos genes y alelos, lo cual se expresa en su frecuencia en la población; por tanto, la excepción sería encontrar un caso en el que todos los sistemas genéticos empleados fueran incompatibles (10).

No exclusión: La compatibilidad en todos los marcadores significa que la prueba de Paternidad ha probado a un grado razonable que existe una relación biológica entre los participantes de la prueba. Los marcadores utilizados tienen un grado de exclusión del 99.9999%, esto quiere decir que los marcadores analizados deben excluir al 99.9999% de los individuos falsamente acusados de una paternidad.

Cuando el resultado de los análisis es la exclusión de la paternidad, no se requiere hacer ningún cálculo estadístico, no requiere ningún valor porcentual; esto quiere decir que indica la incompatibilidad. Se expresa el resultado como paternidad excluida, incompatible. De modo contrario, cuando no se puede excluir la paternidad se procede a determinar estadísticamente la probabilidad de que el individuo analizado como presunto padre biológico, lo sea realmente frente a cualquier otra persona tomada al azar en la población que tenga el mismo perfil genético. Esta probabilidad es el índice de fiabilidad de la prueba. La inclusión de la paternidad, y los valores de las probabilidades, están en función del número de marcadores empleados en el estudio.

Probabilidad de Paternidad (W): representa la probabilidad de que el individuo que se estudió sea el verdadero padre del niño. El cálculo de la probabilidad viene dado por la fórmula:

$$W = \frac{X}{X + Y} * 100$$

X: es la probabilidad que tiene el presunto padre de transmitir un marcador genético del que es portador y que está presente en el niño.

Y: es la frecuencia con la que dicho marcador está en la población general.

Índice de Paternidad (IP): es la indicación numérica del poder de la evidencia genética en una prueba de paternidad. Expresa cuántas veces es más probable que el supuesto padre sea el padre biológico frente a que lo sea un individuo cualquiera de la misma población.

Índice Combinado de Paternidad (ICP): se genera al multiplicar los IP de cada locus (10,32).

Tipos de Prueba de ADN

Se pueden realizar varios tipos de pruebas de ADN con fines de determinar relaciones de parentesco e identificación.

Perfil Simple: El perfil de identificación genético es el conjunto de lecturas de los alelos correspondientes a diferentes regiones del ADN (loci). Se utilizan los STR estándar de las pruebas de paternidad. Cada región tiene un alelo aportado por la madre y otro por el padre. Este perfil es prácticamente único para cada individuo, ofreciendo un alto poder de discriminación genética.

Ejemplo 1.

Locus	P.Padre	Hijo(a)
FGA	20 / 24	19 / 22
TPOX	11 / 8	8 / 8
D8S1179	10 / 15	12 / 13
VWA	16 / 16	14 / 15
Penta E	13 / 18	13 / 13
D18S51	15 / 16	12 / 20
D21S11	31.2 / 31.2	28 / 29
TH01	6 / 7	9 / 9.3
D3S1358	16 / 17	15 / 16
Penta D	10 / 9	10 / 10
CSF1PO	11 / 12	12 / 13
D16S539	13 / 14	12 / 9
D7S820	10 / 11	12 / 8
D13S317	13 / 14	14 / 9
D5S818	12 / 12	11 / 13

Prueba de Paternidad: Se realiza para determinar la relación biológica de paternidad. Se basa en comparar los perfiles genéticos del presunto padre y del hijo. La muestra de la madre ayuda a incrementar la exactitud de la prueba al obtener un alelo obligado paterno para cada marcador genético analizado.

Ejemplo 2, 3

Locus	P. Padre	Hijo(a)	Madre	X	Y	IP	W
FGA	19 / 25	22 / 25	22 / 25	0.25	0.14525	1.721170	0.632511
TPOX	11 / 8	11 / 8	8 / 8	0.5	0.2947	1.696641	0.629168
D8S1179	11 / 13	11 / 13	12 / 13	0.25	0.0459	5.446623	0.844880
VWA	16 / 16	16 / 16	16 / 17	0.5	0.16425	3.044140	0.752729
Penta E	14 / 15	14 / 16	11 / 16	0.25	0.0435	5.747126	0.851789
D18S51	12 / 12	12 / 17	16 / 17	0.5	0.05805	8.613264	0.895977
D21S11	29 / 29	29 / 30	30 / 30	1	0.1873	5.339028	0.842247
TH01	6 / 6	6 / 7	7 / 7	1	0.3729	2.681684	0.728385
D3S1358	15 / 17	15 / 17	15 / 16	0.25	0.0749	3.337784	0.769468
Penta D	10 / 7	10 / 11	11 / 12	0.25	0.1095	2.283105	0.695410
CSF1PO	10 / 13	10 / 12	12 / 13	0.25	0.1183	2.113271	0.678794
D16S539	11 / 12	11 / 12	12 / 12	0.5	0.2637	1.896094	0.654707
D7S820	11 / 12	11 / 11	11 / 12	0.25	0.1492	1.675603	0.626253
D13S317	11 / 13	11 / 12	11 / 12	0.25	0.24285	1.029442	0.507254
D5S818	11 / 11	11 / 12	11 / 12	0.5	0.33855	1.476887	0.596267

Locus	P. Padre	Hijo(a)	Madre
FGA	24 / 25	21 / 25	22 / 25
TPOX	12 / 8	10 / 8	8 / 8
D8S1179	13 / 13	13 / 14	10 / 13
VWA	14 / 16	16 / 17	17 / 19
Penta E	12 / 9	19 / 7	15 / 19
D18S51	12 / 17	15 / 17	13 / 15
D21S11	30 / 31.2	28 / 31	28 / 33.2
TH01	7 / 9	6 / 6	6 / 9
D3S1358	15 / 18	15 / 17	17 / 18
Penta D	13 / 13	10 / 15	10 / 9
CSF1PO	11 / 11	12 / 12	12 / 12
D16S539	10 / 12	12 / 9	12 / 9
D7S820	10 / 10	10 / 11	11 / 9
D13S317	12 / 9	11 / 11	11 / 12
D5S818	10 / 11	11 / 13	11 / 13

Prueba de Maternidad: Se realiza para determinar la relación biológica de maternidad. Se basa en comparar el perfil genético de la presunta madre y del hijo. La prueba del padre aumenta la exactitud de la prueba.

Prueba de paternidad mediante abuelos: Cuando no se dispone de muestras del presunto padre, es posible hacer la prueba de paternidad utilizando los perfiles

genéticos de los abuelos paternos, además del perfil de la madre. El cálculo estadístico permite obtener un índice que ayuda a asignar o no la paternidad. La exactitud es equiparable a la prueba de paternidad y en la mayoría de los casos es definitiva.

Prueba de parentesco vertical línea masculina: La prueba de paternidad es una relación en primer grado padre-hijo. Cuando se requiere saber la probabilidad de parentesco en más de un grado, es cuando se usa esta prueba utilizando los perfiles genéticos del cromosoma Y de individuos de sexo masculino que se presumen parientes en línea directa.

Prueba de parentesco vertical línea femenina: La prueba de maternidad es una relación en primer grado madre-hija. Cuando se requiere saber la probabilidad de parentesco en más de un grado, es cuando se usa esta prueba utilizando los perfiles genéticos del ADN mitocondrial de individuos que se presumen parientes en línea directa por vía materna.

Los laboratorios pueden ofertar la Prueba de Paternidad con dos modalidades según el uso judicial:

Prueba informativa o privada: El resultado sólo sirve para la persona que solicitó la prueba. No se identifica a todos los participantes, no tiene validez legal.

Prueba Legal: El resultado de la prueba se puede o se requiere usar como evidencia en juicios. Los requisitos básicos para realizar la prueba son:

- El muestreo debe ser realizado por un perito certificado.
- Se debe hacer muestreo del presunto padre, madre e hijo.
- Se debe diligenciar el consentimiento informado el cual debe ser firmado por las personas mayores de edad que se realizan la prueba.
- Se debe llenar la cadena de custodia, y hacer custodia de las muestras por parte del perito, hasta que estas lleguen al laboratorio.
- Se deben anexar fotocopias del documento oficial de identidad de los participantes.
- Se deben anexar foto de los participantes.
- Se debe registrar las huellas pentadactilares de los participantes.

Normativa Legal en Colombia

En Colombia la Ley 721 de 2001, reconoce el recurso científico para resolver las disputas jurídicas de relación biológica con objetivos claros de:

- Reconocer la eficiencia de la investigación genética para resolver las disputas de paternidad.
- Simplificar los procesos judiciales de filiación y parentesco.
- Garantizar los derechos fundamentales del hijo de conocer quiénes son sus padres.

- Garantizar los derechos fundamentales del padre de conocer quiénes son hijos.
- Garantizar el derecho fundamental de la madre de conocer quién es el padre de sus hijos.

LEY 721 DE 2001

(diciembre 24)

por medio de la cual se modifica la Ley 75 de 1968.

El Congreso de Colombia

DECRETA:

Artículo 1°. El artículo 7° de la Ley 75 de 1968, quedará así:

Artículo 7°. En todos los procesos para establecer paternidad o maternidad, el juez, de oficio, ordenará la práctica de los exámenes que científicamente determinen índice de probabilidad superior al 99.9%.

Parágrafo 1°. Los laboratorios legalmente autorizados para la práctica de estos experticios deberán estar certificados por autoridad competente y de conformidad con los estándares internacionales.

Parágrafo 2°. Mientras los desarrollos científicos no ofrezcan mejores posibilidades, se utilizará la técnica del DNA con el uso de los marcadores genéticos necesarios para alcanzar el porcentaje de certeza de que trata el presente artículo.

Parágrafo 3°. El informe que se presente al juez deberá contener como mínimo, la siguiente información:

- a) Nombre e identificación completa de quienes fueron objeto de la prueba;
- b) Valores individuales y acumulados del índice de paternidad o maternidad y probabilidad;
- c) Breve descripción de la técnica y el procedimiento utilizado para rendir el dictamen;
- d) Frecuencias poblacionales utilizadas;
- e) Descripción del control de calidad del laboratorio.

Artículo 2°. En los casos de presunto padre o presunta madre o hijo fallecidos, ausentes o desaparecidos la persona jurídica o natural autorizada para realizar una prueba con marcadores genéticos de ADN para establecer la paternidad o maternidad utilizará los procedimientos que le permitan alcanzar una probabilidad de parentesco superior al 99.99% o demostrar la exclusión de la paternidad o maternidad.

En aquellos casos en que no se alcancen estos valores, la persona natural o jurídica que realice la prueba deberá notificarle al solicitante que los resultados no son concluyentes.

Parágrafo. En los casos en que se decrete la exhumación de un cadáver, esta será autorizada por el juez del conocimiento, y la exhumación correrá a cargo de los organismos oficiales correspondientes independientemente de la persona jurídica o de la persona natural que vaya a realizar la prueba.

En el proceso de exhumación deberá estar presente el juez de conocimiento o su representante. El laboratorio encargado de realizar la prueba ya sea público o privado designará a un técnico que se encargará de seleccionar y tomar adecuadamente las muestras necesarias para la realización de la prueba, preservando en todo caso la cadena de custodia de los elementos que se le entregan.

Artículo 3°. Sólo en aquellos casos en que es absolutamente imposible disponer de la información de la prueba de ADN, se recurrirá a las pruebas testimoniales, documentales y demás medios probatorios para emitir el fallo correspondiente.

Artículo 4°. Del resultado del examen con marcadores genéticos de ADN se correrá traslado a las partes por tres (3) días, las cuales podrán solicitar dentro de este término la aclaración, modificación u objeción conforme lo establece el artículo 238 del Código de Procedimiento Civil.

La persona que solicite nuevamente la práctica de la prueba deberá asumir los costos; en caso de no asumirlo no se decretará la prueba.

Artículo 5°. En caso de adulteración o manipulación del resultado de la prueba, quienes participen se harán acreedores a las sanciones penales correspondientes.

Artículo 6°. En los procesos a que hace referencia la presente ley, el costo total del examen será sufragado por el Estado, solo cuando se trate de personas a quienes se les haya concedido el amparo de pobreza. En los demás casos correrá por cuenta de quien solicite la prueba.

Parágrafo 1°. El Gobierno Nacional mediante reglamentación determinará la entidad que asumirá los costos.

Parágrafo 2°. La manifestación bajo la gravedad de juramento, será suficiente para que se admita el amparo de pobreza.

Parágrafo 3°. Cuando mediante sentencia se establezca la paternidad o maternidad en los procesos de que trata esta ley, el juez en la misma sentencia que prestará mérito ejecutivo dispondrá la obligación para quien haya sido encontrado padre o madre, de reembolsar los gastos en que hubiere incurrido la entidad determinada por el Gobierno Nacional para asumir los costos de la prueba correspondiente.

Parágrafo 4°. La disposición contenida en el parágrafo anterior se aplicará sin perjuicio de las obligaciones surgidas del reconocimiento judicial de la paternidad o la maternidad a favor de menores de edad.

Artículo 7°. El artículo 11 de la Ley 75 de 1968, quedará así:

En todos los juicios de filiación de paternidad o maternidad conocerá el juez competente del domicilio del menor, mediante un procedimiento especial preferente.

Artículo 8°. El artículo 14 de la Ley 75 de 1968, quedará así: Presentada la demanda por la persona que tenga derecho a hacerlo se le notificará personalmente al demandado o demandada quien dispone de ocho (8) días hábiles para contestarla. Debe advertirse en la notificación sobre los efectos de la renuencia a comparecer a la práctica de esta prueba.

Con el auto admisorio de la demanda, el juez del conocimiento ordenará la práctica de la prueba y con el resultado en firme se procederá a dictar sentencia.

Parágrafo 1°. En caso de renuencia de los interesados a la práctica de la prueba, el juez del conocimiento hará uso de todos los mecanismos contemplados por la ley para asegurar la comparecencia de las personas a las que se les debe realizar la prueba. Agotados todos estos mecanismos, si persiste la renuencia, el juez del conocimiento de oficio y sin más trámites mediante sentencia procederá a declarar la paternidad o maternidad que se le imputa.

Parágrafo 2°. En firme el resultado, si la prueba demuestra la paternidad o maternidad el juez procederá a decretarla, en caso contrario se absolverá al demandado o demandada.

Parágrafo 3°. Cuando además de la filiación el juez tenga que tomar las medidas del caso en el mismo proceso sobre asuntos que sean de su competencia, podrá de oficio decretar las pruebas del caso, para ser evacuadas en el término de diez (10) días, el expediente quedará a disposición de las partes por tres(3) días para que presenten el alegato sobre sus pretensiones y argumentos; el juez pronunciará la sentencia dentro de los cinco (5) días siguientes.

Artículo 9°. Créase la Comisión de Acreditación y Vigilancia del orden nacional integrada por: Un delegado del Ministerio de Salud, un delegado del Ministerio de Justicia y del Derecho, un delegado del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, un delegado de las Sociedades Científicas, un delegado del Ministerio Público, un delegado de los laboratorios privados de genética y un delegado de los laboratorios públicos.

La Comisión de Acreditación y Vigilancia deberá garantizar la eficiencia científica, veracidad y transparencia de las pruebas con marcadores genéticos de ADN y podrá reglamentar la realización de ejercicios de control y calidad en el país, en cuyo caso deberá regirse por los procedimientos establecidos por la Comunidad Científica internacional de Genética Forense.

Parágrafo 1°. El Gobierno Nacional reglamentará el funcionamiento de esta Comisión así como las calidades y forma de escogencia de los delegados.

Parágrafo 2°. El delegado de los laboratorios privados de genética debe ser de aquellos laboratorios que cuenten con el reconocimiento de la Comunidad Genética Forense en el ámbito internacional.

Artículo 10. La realización de los experticios a que se refiere esta ley estará a cargo del Estado, quien los realizará directamente o a través de laboratorios públicos o privados, debidamente acreditados y certificados.

Parágrafo 1°. La acreditación y certificación nacional se hará una vez al año a través del organismo nacional responsable de la acreditación y certificación de laboratorios con sujeción a los estándares internacionales establecidos para pruebas de paternidad.

Parágrafo 2°. Todos los laboratorios de Genética Forense para la investigación de la paternidad o maternidad deberán cumplir con los requisitos de laboratorio clínico y con los de genética forense en lo que se refiere a los controles de calidad, bioseguridad y demás exigencias que se reglamenten en el proceso de acreditación y certificación.

Artículo 11. El Gobierno nacional implementará las medidas necesarias para el fortalecimiento de los laboratorios de genética para la identificación de la paternidad o maternidad del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar con calidad altamente calificada, con investigadores que acrediten calidad científica en la materia, que cumplan los requisitos nacional e internacionalmente establecidos, y con la tecnología adecuada.

Artículo 12. El Gobierno nacional a través del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, adelantará una campaña educativa nacional para crear conciencia pública sobre la importancia y los efectos de la paternidad o maternidad, como un mecanismo que contribuya a afianzar el derecho que tiene el niño o niña de tener una filiación.

Artículo 13. Esta ley rige a partir de la fecha de su promulgación y deroga todas las disposiciones que le sean contrarias.

Los parágrafos 1 y 2 del artículo 10 de la presente Ley, establecen la obligatoriedad en la certificación de los laboratorios que ofrecen pruebas de ADN con fines forenses, en el caso particular, para realizar pruebas de paternidad. En Colombia el organismo nacional responsable de la acreditación es la Superintendencia de Industria y Comercio. Artículo 2, numeral 16 del Decreto 2153 de 1992. La evaluación documental para la acreditación se realiza sobre la base ISO 17025.

A la fecha, los siguientes son los laboratorios certificados para pruebas de ADN por la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia.

1. Universidad de Antioquia.
2. Servicios Médicos Yunis Turbay y Cia. S. en C.
3. Dirección de Investigación Criminal - Policía Nacional de Colombia DIJIN

4. Fundación Arthur Stanley Gillow
5. Universidad Manuela Beltrán
6. Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses - Regional Bogotá
7. Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá - Instituto de Genética
8. Genes Ltda.
9. Genética Molecular de Colombia Ltda.
10. Universidad Industrial de Santander
11. Universidad Tecnológica de Pereira

Conclusión

Los desarrollos en genética, biología molecular y bioinformática han transformado el abordaje de los casos en Medicina Forense. Este cambio debe ir acompañado de una revisión y ajuste de las leyes, y sin duda, de una nueva formación tanto en los programas de medicina como en los de derecho.

Un reciente editorial de *Nature* (33), llama la atención sobre la falta de vinculación de la academia a la práctica forense, que ha llevado en muchos países a una catástrofe en la aplicación de la medicina legal a la justicia. También llama la atención sobre la pobre inversión en investigación. Si esto es verdad en el ámbito norteamericano y en Europa, donde la inversión es relativamente alta, qué podemos esperar en países como el nuestro, donde la inversión en investigación es tan baja, y, más aún, en medicina forense. Si no hay inversión en investigación, no puede haber progreso y, en este caso concreto, como lo denuncia *Nature*, sus consecuencias son desastrosas para la Justicia.

Glosario

ADN: Molécula con forma de doble hélice que contiene la información genética de un organismo. El ADN está compuesto de azúcares, fosfatos, y cuatro bases nucleótidas: adenina, guanina, citosina y timina (A, G, C, T). Las bases se unen en pares específicos.

Alelo: Cada una de las versiones alternativas de un gen. Los diferentes alelos producen variaciones en los rasgos heredados, por ejemplo el color de los ojos o los grupos sanguíneos. Cada individuo tiene dos alelos de cada gen, un alelo heredado del padre y el otro de la madre.

Antígenos: Toda sustancia capaz de inducir una respuesta inmune y de reaccionar específicamente con los productos desarrollados en dicha respuesta.

Anticuerpo: Los anticuerpos son proteínas producidas por los linfocitos B del sistema inmune. Estos son los agentes que intervienen y ayudan a combatir las infecciones.

ARN (Ácido Ribonucleico): Molécula sintetizada a partir del molde de ADN; contiene el azúcar ribosa en lugar de la desoxirribosa presente en el ADN. Hay tres

tipos fundamentales de ARN: mensajero (ARNm), transferente (ARNt) y ribosómico (ARNr).

Bases nitrogenadas: componentes químicos del ADN de naturaleza básica. Llamadas A, T, C, y G (adenina, citosina, timina, y guanina), estas bases se unen en pares para formar la escalera de doble hélice del ADN y siempre se combinan con el mismo patrón: A con T y C con G.

Cigoto: se denomina cigoto (huevo) a la célula resultante de la unión del gameto masculino (espermatozoide) con el femenino (óvulo) en la reproducción sexual de los organismos. Su citoplasma y sus orgánulos son siempre de origen materno al proceder del óvulo.

Codones: La información genética, contenida en el ARNm, se escribe a partir de cuatro letras, que corresponden a las bases nitrogenadas del ARN (A, C, G y U), las cuales van agrupadas de tres en tres. Cada tripleta se llama codón y está encargado de codificar un aminoácido o un símbolo de puntuación en la síntesis de proteínas (inicio, parada).

Cromosoma: Un cromosoma es el resultado del máximo grado de empaquetamiento del ADN alrededor de un grupo de proteínas, organización que se da previa a la división celular para su segregación posterior en las células hijas. Los cromosomas se encuentran en el núcleo de las células, difieren entre especies tanto en número, como en morfología.

Diploide: Dotación cromosómica consistente en la presencia del número total de cromosomas en una célula somática. En los seres humanos la dotación diploide es de 46 cromosomas (22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales)

Electroforesis: es una técnica para la separación y visualización de macromoléculas (ADN, ARN, Proteínas) según la movilidad de estas en un campo eléctrico. La separación puede realizarse sobre una superficie sólida (papel) o semisólida (gel), y la separación obedece en distinta medida a la carga eléctrica de las moléculas, a su masa o conformación (proteínas).

Exón: La región de un gen que contiene la información para producir la proteína del gen. Cada exón codifica una porción específica de la proteína completa. En eucariotas los exones de un gen se separan por regiones largas de ADN que no codifican.

Fluorescencia: es la propiedad de una sustancia para emitir luz cuando es expuesta a diferentes longitudes de onda. Las radiaciones absorbidas (invisibles al ojo humano), son transformadas en luz visible, de una longitud de onda mayor al incidente.

Gen: Segmentos del ADN que son las unidades funcionales básicas de la herencia. Los genes están determinados por una secuencia ordenada de bases químicas encontradas en una posición única en un cromosoma específico. Este plano guía la producción de proteínas, lo que determina cómo funcionan las diferentes células en el cuerpo.

Genoma humano: Todo el ADN contenido en un organismo o célula, que incluye tanto los cromosomas (ADN nuclear) como el ADN localizado en las mitocondrias.

Haploide: La mitad del número diploide de cromosomas en una célula somática. Es el número de cromosomas en un gameto (óvulo o espermatozoide), que son 23 en el ser humano; un cromosoma de cada par.

Haplotipo: Conjunto de alelos contenidos en un locus (o en varios loci) de una un cromosoma individual. El haplotipo podemos referirlo a un solo locus o a un genoma completo pero siempre se refiere a uno de los dos alelos de cada gen.

Herencia: es la transmisión a través del material genético contenido en el núcleo celular, de las características anatómicas, etc., de un ser vivo a sus descendientes. El ser vivo resultante tendrá características de uno o de los dos padres.

Hibridación: es un proceso por el cual se unen dos cadenas de ácidos nucleídos con secuencia de bases complementarias, en una única molécula de doble cadena, que toma la estructura de doble hélice, donde las bases nitrogenadas quedan ocultas en el interior.

HLA: son antígenos formados por moléculas que se encuentran en la superficie de casi todas las células de un individuo. HLA es el nombre que recibe el complejo mayor de histocompatibilidad en humanos, que cumple la función de diferenciar lo propio de lo ajeno y aseguran la respuesta inmune, capaz de defender al organismo de algunos agentes extraños que pueden generar enfermedad.

Intrón: Es una secuencia no codificante de ADN que se encuentra intercalado entre dos exones. El intrón inicialmente se transcribe en la molécula de ARN mensajero pero después es eliminado durante el proceso de maduración del ARN, y su secuencia no se ve reflejada en el producto final (proteína).

Leucocitos: llamados también glóbulos blancos, son fundamentales para el funcionamiento del sistema inmunológico encargado de combatir las infecciones y las enfermedades.

Locus: El lugar del cromosoma donde está localizado un gen específico; es la dirección física del gen.

Recombinación genética: proceso que se da durante división celular (meiosis) y es la base de la diversidad genética entre individuos, pues permite el intercambio de información genética, entre cromosomas de origen diverso (paterno y materno).

Meiosis: proceso de división celular, por medio del cual se originan las células germinales, y es el proceso base que garantiza la reproducción sexual de organismos complejos y parte importante de la diversidad genética.

Nucleótido: son moléculas orgánicas formadas por la unión de un azúcar pentoso,

D.G. Wang, J.B. Fan, C.J. Siao, A. Berno, P. Young, R. Sapolsky, et al., *Largescale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome*. Science 280 (1998) 1077-1082.

D. Tautz and M. Renz. *Simple sequences are ubiquitous repetitive components of eukaryotic genomes*. Nucleic Acids Res. 12 (1984) 4127-4138. E.A. Foster, M.A. Jobling, P.G. Taylor, P. Donnelly, P. de Knijff, R. Mieremet, et al., *Jefferson fathered slave's last child*. Nature 396 (1998) 27-28.

E.K. Hanson and J. Ballantyne. *Comprehensive annotated STR physical map of the human Y chromosome: Forensic implications*. Leg. Med.(Tokyo) (2005) 1-11.

GILBERT N. *Science in court: DNA's identity crisis*. Nature. 2010 Mar 18;464(7287):347-8.

J.C. Venter J C, M.D. Adams M D, E.W. Myers E W, P.W. Li, R.J. Mural R J, G.G. Sutton G, et al., *The sequence of the human genome*. Science 291 (2001) 1304-1351.

JENNET M, HASSINGA, BERNHEIM J. *Use of the HLA system in disputed paternity cases*. Vox Sang 1972;23:197-200.

J.G. Taylor, E.H. Choi, C.B. Foster and S.J. Chanock, *Using genetic variation to study human disease*. Trends Mol. Med. 7 (2001) 507-512. N. Hardman, *Structure and function of repetitive DNA in eukaryotes*. Biochem. J. 234 (1986) 1-11.

J. Li, J.M. Butler, Y. Tan, H. Lin, S. Royer, L. Ohler, et al., *Single nucleotide polymorphism determination using primer extension and time-of-flight mass spectrometry*. Electrophoresis 20 (1999) 1258-1265.

J.M. Butler and B.C. Levin. *Forensic applications of mitochondrial DNA*. Trends Biotechnol. 16 (1998) 158-162.

K.L. Richie, M.D. Goldsborough, M.M. Darfler, E.A. Benzinger, M.L. Lovekamp, D.J. Reeder, et al. *Long PCR for VNTR analysis*. J. Forensic Sci. 44 (1999) 1176-1185.

K. Mullis, F. Faloona, S. Scharf, R. Saiki, G. Horn and H. Erlich. *Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction*. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 51 (1986) 263-273.

LANDER ES, LINTON LM, BIRREN B, NUSBAUM C, ZODY MC, BALDWIN J, DEVON K., et al. *Initial sequencing and analysis of the human genome*. Nature. 2001 Feb 15;409(6822):860-921. Erratum in: Nature 2001 Aug 2;412(6846):565. Nature 2001 Jun 7;411(6838):720.

M. Kayser, A. Caglià, D. Corach, N. Fretwell, C. Gehrig, G. Graziosi, et al. *Evaluation of Y chromosomal STRs: a multicenter study*. Int. J. Legal Med. 110 (1997) 125-133.

M.M. Holland, D.L. Fisher, L.G. Mitchell, W.C. Rodriguez, J.J. Canik, C.R. Merrill, et al., *Mitochondrial DNA sequence analysis of human skeletal remains: identification of remains from the Vietnam War*. J. Forensic Sci. 38 (1993) 542-553.

M.M. Holland and T.J. Parsons. *Mitochondrial DNA sequence analysis -validation and use for forensic casework*. Forensic Sci. Rev. 11 (1999) 21-50.
O'BLY R. *Quiet debut for the double helix*. Nature 2003; 421:402-405.

P. Gill, P.L. Ivanov, C. Kimpton, R. Piercy, N. Benson, G. Tully, et al., *Identification of the remains of the Romanov family by DNA analysis*. Nat. Genet. 6(1994) 130-135.

R. Chakraborty, D.N. Stivers, B. Su, Y. Zhong and B. Budowle. *The utility of short tandem repeat loci beyond human identification: implications for development of new DNA typing systems*. Electrophoresis 20 (1999) 1682-1696.

R.M. Andrews, I. Kubacka, P.F. Chinnery, R.N. Lightowers, D.M. Turnbull and N. Howell. *Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA*. Nat. Genet. 23 (1999) 147

S. Anderson, A.T. Bankier, B.G. Barrell, M.H. de Bruijn, A.R. Coulson, J. Drouin, et al., *Sequence and organization of the human mitochondrial genome*. Nature 290 (1981) 457-465.

STRACHAN T, READ A. *Human Molecular Genetics*, Third Edition, New York, Hardcover, 2003, 696.

WATSON JD, CRICK FHC. *Molecular structure or nucleic acids*. Nature 1953; 194; 737-738.

YUNIS, Emilio José – YUNIS, Juan José. *El ADN en la identificación humana*. Bogotá. Edit. Temis, 2002.

<http://www.appliedbiosystems.com/products>.

<http://www.promega.com/geneticidentity>.