

Eventos genéticos poco frecuentes detectados en estudios de relación filial mediante marcadores de ADN

Low frequency genetic events found in filial relationships studies with DNA markers

Yadira Hernández Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0003-0662-3412>

Teresa Collazo Mesa^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3984-9189>

Manuel Gómez Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4840-6061>

Ruth Juárez Fontanet² <https://orcid.org/0000-0002-0995-9846>

Dodany Machado Mendoza² <https://orcid.org/0000-0001-8087-4872>

Lainet Merencio Santos¹ <https://orcid.org/0000-0002-1006-7108>

Raúl Ferreira Capote¹ <https://orcid.org/0000-0002-1534-2789>

¹Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

²Instituto de Medicina Legal. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: tcollazo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En los estudios de relación filial son ampliamente utilizados marcadores de ADN tipo STR (del inglés *Short Tandem Repeats*), muy informativos debido a su variabilidad genética.

Análisis y síntesis de la información: Durante la elaboración de los estudios de realización de marcadores STR, realizados por el Centro Nacional de Genética Médica en conjunto con el Instituto de Medicina Legal, se identificaron algunos eventos pocos frecuentes que se presentan en este trabajo, siendo ellos: mutación germinal, alelo fuera del rango esperado y patrón trialélico.

Conclusiones: Con la presentación de tres eventos genéticos se demuestra la gran complejidad que puede presentar los estudios de relación filial y la importancia de tenerlos en cuenta a la hora de emitir los resultados.

Palabras clave: mutación; patrón trialélico; alelo fuera de rango; STR.

ABSTRACT

Introduction: In filial relationship studies, the Short Tandem Repeats (STR) type DNA markers are widely used, very informative due to their genetic variability.

Analysis and synthesis of the information: During the realization of STR markers studies, carried out by the National Center of Medical Genetics with the National Institute of Legal Medicine, some infrequent events that are presented in this work were identified, being them: germline mutation, allele outside the expected range and triallelic pattern.

Conclusions: With the presentation of three genetic events, it was demonstrated the great complexity that studies of filial relationship can present and the importance of taking them into account when issuing the results.

Keywords: mutation; tri-allelic pattern; off-ladder allele; STR.

Introducción

El empleo de los marcadores de ADN tipo STR (del inglés *Short Tandem Repeats*) ha revolucionado los estudios forenses, incluyendo aquellos dirigidos a evaluar relaciones filiales.

No obstante, dada la complejidad del ADN y de las técnicas utilizadas para su análisis, es frecuente la obtención de resultados que requieren la evaluación de las causas que los motivan y su interpretación en función de éstas.

Los estudios de relación filial que desarrollan conjuntamente el Centro Nacional de Genética Médica y el Instituto de Medicina Legal, presentaron algunos eventos genéticos que, aunque conocidos, son poco frecuentes.

Análisis y síntesis de la información

Durante la realización de estudios de relación filial mediante el empleo de marcadores de ADN tipo STR se detectaron los siguientes eventos genéticos poco frecuentes:

Mutación germinal

En un estudio de paternidad de tres hermanos gemelos univitelinos (derivados del mismo cigoto) con participación de la madre se analizaron 11 marcadores de ADN tipo STR que conforman la batería de marcadores detectados mediante tinción con plata de la firma Promega Corp. Los genotipos para diez de los marcadores analizados fueron idénticos en los tres hermanos, pero el marcador CSF1PO indicó exclusión de la paternidad. El alelo de origen paterno en los tres hermanos es el 13, pero el supuesto padre presenta los alelos 11 y 12.

En la búsqueda de más marcadores excluyentes se empleó también el Sistema GenomeLab™ Human STR Primer Set de la firma *Beckman Coulter*, el cual presenta 11 marcadores STR; 6 de estos marcadores fueron analizados inicialmente, entre ellos el CSF1PO, y otros 5 se sumaron a los inicialmente analizados. Los genotipos obtenidos con este método para el marcador CSF1PO en los miembros del Estudio coinciden con los obtenidos inicialmente y ninguno de los otros cinco nuevos marcadores indica exclusión de la paternidad. Por tanto, en total son 15 los marcadores no excluyentes.

Esta incongruencia en los genotipos hijos - supuesto padre, del marcador CSF1PO, se consideró debido a una mutación germinal paterna, evento genético relativamente frecuente en marcadores STR, y que en este marcador presenta una tasa en meiosis paterna de 0,0015.⁽¹⁾

Apoyan esta consideración los siguientes criterios:

- No es una mutación somática debido a que se presenta en los tres hermanos mellizos.
- Otros 15 marcadores evaluados no indican exclusión: la probabilidad de Exclusión *a posteriori* correspondiente a los otros 10 marcadores que integran las baterías de estudio es de 99,99 %, lo cual hace muy poco probable que entre ellos no hubiese algún marcador excluyente.
- El valor de Índice de Paternidad residual que reportan los otros 10 marcadores de las baterías de estudio es de 26 127, lo que sustenta fuertemente la paternidad.

- La mutación sería de 1 paso (cambio del alelo 12 paterno a 13) o dos (cambio del alelo paterno 11 a 13), lo cual es compatible con el modelo mutacional atribuido a los marcadores STR.⁽²⁾

Alelo fuera del rango esperado (*off-ladder*)

Se denomina así al alelo que es mayor o menor que los alelos extremos del conjunto de alelos que integran la escalera de alelos del marcador (*ladder*). Esto impide que dicho alelo pueda ser caracterizado mediante su comparación con los alelos del *ladder* durante la corrida electroforética en que se detectó.

En estudio de paternidad con participación de la madre, se detectó tanto en el supuesto padre (SP) como en el hijo (H) un alelo en el marcador VWA mayor que el alelo extremo superior del correspondiente *ladder* (alelo 20), por lo que fue registrado como >20. Estos resultados se muestran en la Fig. 1.

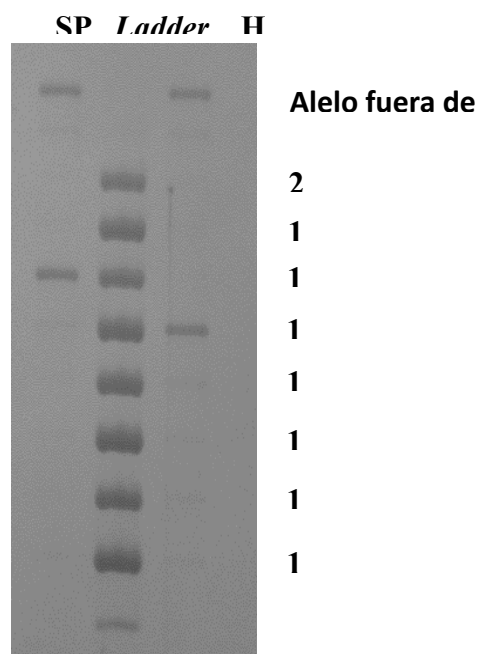


Fig. 1 – Presencia de un alelo fuera de rango en el marcador VWA. A la derecha de la figura se señala la denominación de los alelos de acuerdo al número de repeticiones que presentan. SP: supuesto padre / H: hijo.

Han sido reportados⁽³⁾ los alelos 22, 23, 24 y 25 del marcador VWA, todos ellos mayores que el alelo 20, el cual representa el extremo superior de su respectivo *Ladder*. De acuerdo al patrón de corrida que presenta este alelo fuera de rango, es posible considerar que sea un alelo 24 o 25.

Este alelo fuera de rango es de origen paterno en el hijo, lo que indica que pudo haber sido heredado del supuesto padre, pues los restantes 8 marcadores analizados son compatibles con la paternidad.

Patrón trialélico

En estudio de paternidad con participación de la madre, se detectó tanto en ella como en el hijo la presencia de tres alelos para el marcador TPOX (alelos 9, 10 y 11). El mismo resultado se obtuvo con el Sistema GenomeLab™ Human STR Primer Set de la firma *Beckman Coulter* que contiene este marcador. Ninguno de estos alelos está presente en el supuesto padre, por lo que, al igual que otros 5 marcadores, fue considerado como excluyente de la paternidad. Estos resultados se muestran en la Fig. 2.

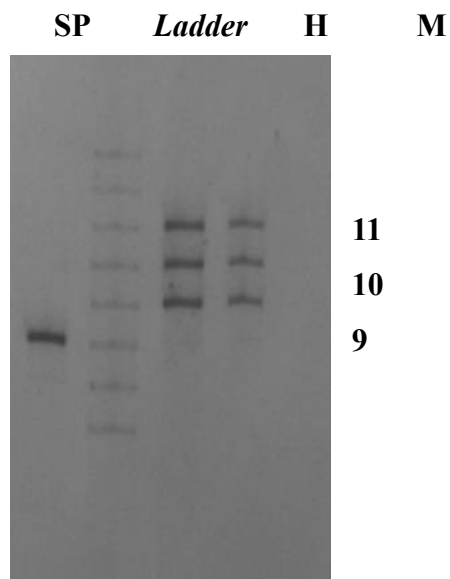


Fig. 2 – Patrón trialélico en el marcador TPOX. A la derecha de la figura se señala la denominación de los alelos de acuerdo al número de repeticiones que presentan. SP: supuesto padre / H: hijo / M: madre.

Según la clasificación propuesta por Clayton y otros,⁽⁴⁾ este patrón trialélico corresponde al tipo 2 al presentar intensidad similar entre los tres alelos. Se considera que los patrones trialélicos del tipo 2 son debidos a duplicación del locus.⁽⁵⁾

El marcador TPOX es el que más patrones trialélicos ha reportado internacionalmente⁽⁶⁾ y particularmente, el patrón encontrado en este trabajo, es uno de ellos.

El marcador TPOX se encuentra muy cerca al extremo telomérico del brazo corto del cromosoma 2. Su ubicación y la alta tasa de patrones trialélicos que presenta han permitido postular que la duplicación que provoca este patrón persigue el objetivo de mantener el extremo cromosómico intacto.^(7,8)

En un estudio realizado en la población sudafricana⁽⁸⁾ se describió que la prevalencia de patrones trialélicos del marcador TPOX con presencia del alelo 10 es del 2,4 %, presentando similar comportamiento en poblaciones de Namibia, Angola y Ghana. Debido a la considerable presencia de genes africanos en nuestra población, este supuesto origen puede ser aplicada al caso descrito en este trabajo.

Debido a que la transmisión de este alelo de padres portadores del patrón trialélico es exclusivamente a hijas (herencia ligada al cromosoma X) se derivó la hipótesis de que el alelo 10 que conforma el patrón trialélico está localizado en el cromosoma X. No obstante, esta teoría sobre la conformación de los patrones trialélicos no concuerda con lo observado en poblaciones asiáticas,^(9,10,11) en las que el alelo 11 es el que más contribuye al patrón trialélico debido a una duplicación con reordenamiento ocurrida ancestralmente en el cromosoma 2 donde se localiza el locus TPO, por lo que presenta una herencia autosómica.

Consideraciones finales

Estos ejemplos demuestran la variedad de situaciones que pueden presentarse en los estudios de relación filial y lo complejo que puede ser la interpretación de los resultados, aún con el empleo de marcadores de ADN tipo STR.

Conocer la existencia de estos eventos genéticos y la forma en que deben ser enfrentados y evaluados es de vital importancia para garantizar la confiabilidad de los estudios de relación filial mediante el empleo de marcadores de ADN.

Referencias bibliográficas

1. American Association of Blood Banks. 2003 annual report. Disponible en: [https://www.aabb.org/About the AABB/Std and Accred/ptannrpt03.pdf,Appendix](https://www.aabb.org/About%20the%20AABB/Std%20and%20Accred/ptannrpt03.pdf,Appendix)
2. Shriver M, Jin DL, Chakraborty R, Boerwinkle E. VNTR allele Frequency distributions under the stepwise mutation model: a computer simulation approach. *Genetics*. 1993 Jul; 134(3):983–93.
3. Butler JM. Genetics and Genomics of Core Short Tandem Repeat Loci Used in Human Identity Testing. *J Forensic Sci*. 2006 March,51(2):253. 2006. Disponible en: www.blackwell-synergy.com
4. Clayton TM, Guest JL, Urquhart AJ y Gill PD. A genetic basis for anomalous band patterns encountered during DNA STR profiling. *J Forensic Sci*. 2004;49(6):1207–14.
5. National Institute of Standards and Technology, USA. Short Tandem Repeats DNA internet Database (STRBase). [acceso: 02/05/2019].Disponible en: <https://strbase.nist.gov/>
6. Chakhparonian M y Wellinger RJ. Telomere maintenance and DNA replication: how closely are these two connected? *Trends Genet* 2003;19(8):439–46.
7. Louis EJ, Vershinin AV. Chromosome ends: different sequences may provide conserved functions. *BioEssays* 2005;27:685–97.
8. Lane AB. The nature of tri-allelic TPOX genotypes in African populations. *Forensic Science International: Genetics*. 2008 Mar;2(2):134-7.
9. Li H, Li X, Lan F, Du L, Lu J, He T, *et al*. Analysis of genetic relationship in a tri-allelic case. *Chinese J Forensic Med*. 2018;28:524–6
10. Liu Z, Yang Y, Tong J, Zhai X. Triallelic STR loci in routine forensic analysis. *Forensic Sci Technol*. 2018;43:148–51.

11. Yang Q, Liu B, Shao C, Zhou Y, Yining Y. Characterization of the extra copy of TPOX locus with tri-allelic pattern. BMC Genetics. 2019;20:18.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.