



INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA
DE MEDICINA DE GALICIA

■

**DESDE LA BIOLOGÍA FORENSE A LAS
CIENCIAS ÓMICAS FORENSES:
HISTORIA DE LA EVOLUCIÓN DE LA
GENÉTICA FORENSE**

Discurso para la recepción pública del académico electo
ILMO. SR. D. ÁNGEL CARRACEDO ÁLVAREZ

■

y contestación del académico numerario
ILMO. SR. D. JAVIER JORGE BARREIRO



A CORUÑA 31 DE MARZO DE 2023



INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA
DE MEDICINA DE GALICIA

■

**DESDE LA BIOLOGÍA FORENSE A LAS
CIENCIAS ÓMICAS FORENSES:
HISTORIA DE LA EVOLUCIÓN DE LA
GENÉTICA FORENSE**

Discurso para la recepción pública del académico electo
ILMO. SR. D. ÁNGEL CARRACEDO ÁLVAREZ

■

y contestación del académico numerario
ILMO. SR. D. JAVIER JORGE BARREIRO



A CORUÑA 31 DE MARZO DE 2023

Diseño, Maquetación e Impresión:

GRAFISANT, S.L.

D. Legal:

C 465-2023

Índice

■ SALUTACIÓN DEL PRESIDENTE	7
■ DISCURSO DE INGRESO	11
■ PREFACIO	19
■ 1. GENÉTICA FORENSE: CONCEPTO Y MARCO JURÍDICO	23
■ 2. DE LA HEMOGENÉTICA FORENSE A LA GENÉTICA FORENSE.....	30
■ 3. POLIMORFISMOS DE ADN	32
■ 4. OTROS ASPECTOS DEL USO DEL ADN EN MEDICINA FORENSE.....	49
■ 5. APLICACIONES MÉDICO-LEGALES DE LOS POLIMORFISMOS DE ADN.....	51
■ 6. EL VALOR DE LA PRUEBA DE ADN.....	56
■ 7. LA ESTANDARIZACIÓN Y EL CONTROL DE CALIDAD....	68
■ 8. DE LA GENÉTICA FORENSE A LA GENÓMICA Y A LAS CIENCIAS ÓMICAS FORENSES.....	70
■ DISCURSO DE CONTESTACIÓN	77
■ COMENTARIOS SOBRE SU DISCURSO	90
■ <i>ADDÉNDUM: CURRICULUM VITAE REDUCIDO DE ANGEL CARRACEDO ÁLVAREZ</i>	95

■ SALUTACIÓN AL ILMO. SR. D. ANGEL MARÍA CARRACEDO ÁLVAREZ

Por el presidente de la Real Academia de Medicina de Galicia
Excmo. Sr. D. Francisco Martelo Villar.



Hoy es un día de alegría y celebración en esta Real Academia de Medicina de Galicia, por el ingreso de un nuevo académico numerario que ocupará el sillón de Medicina Legal. Ha sido posible y lo diré con una palabra del gallego, porque tiene más fuerza y sentimiento. Esa palabra es “agarimo”. El “agarimo” de un gran maestro, el Dr. Luis Concheiro hacia su discípulo, el Dr. Angel Carracedo. El muy querido y reconocido, en esta

Institución, profesor Concheiro, diseñador y director de la tarea que ha desplegado el enorme abanico de los nuevos saberes de la especialidad ha decidido pasar a la condición de Académico Emérito. Es el que mejor conoce las excepcionales condiciones del neófito y su impresionante trayectoria profesional.

No se preocupen. No voy a repetir la laudatio del ilustrísimo Sr. D. Javier Jorge Barreiro, académico numerario del sillón de Anatomía, a quien agradezco su magnífica intervención. No me extraña que, ambos, hayan ido de la mano durante años, uno partiendo de la Anatomía, auténtica geografía de la vida y otro desde la Medicina Forense que se ocupa de la vida biológica en la Justicia. Ambos escudriñando vida,

aunque investiguen en las entretelas de las estructuras corporales de los que ya se han ido.

Sólo quiero destacar como de forma modesta y abnegada, desde la Medicina Forense y la Genética ha ido ampliando, los campos de investigación para convertirse en uno de los profesionales con mayor índice de impacto, en la secuenciación genómica, en la medicina molecular y enfermedades crónicas, creando infraestructuras de la Medicina de Precisión asociada a la ciencia y a la tecnología, pero siendo capaz de dar el paso de aproximarse a los pacientes en directo, para ayudarles y aliviarles en su desconcierto o desconsuelo.

Ya se ha dicho todo. Su llegada a esta casa es un honor para todos.

Con todo, desde mi profundo afecto hacia él, no puedo pasar por alto las palabras del profesor Carracedo, casi en el inicio de su discurso en el que dice. “Quiero agradecer al Excmo. Sr. Presidente que me haya permitido ciertas licencias en esta recepción pública como académico electo que confío que no sean entendidas como un gesto de orgullo o de extravagancia. Todo lo contrario, creo que la ciencia y la Academia se deben acercar con humildad a la gente de la calle y la proximidad en las formas es la mejor manera de hacer esa comunicación más fluida”.

No voy a llevarle la contraria, señor nuevo académico, porque la misión de la Real Academia de Medicina de Galicia, contempla el acercamiento a nuestros semejantes, para informarles de la prevención y el tratamiento de los males de su cuerpo. “Luz en el horizonte de la salud”. Desde la humildad y desde la cercanía, pero sin renunciar a la liturgia ornamental y protocolaria en los actos oficiales que como corresponde a la tradición de una institución que va a cumplir pronto doscientos años. El cuerpo docente de las prestigiosas universidades que le invisten como Doctor “Honoris

causa “se revisten con el traje académico aportando la solemnidad exigida, sin que; su ilustrísima pierda un ápice de su humanidad y proximidad a la gente.

En esta pared lateral de nuestra sede están las imágenes de tres de nuestros ídolos. Miguel Gil Casares, Académico y, como usted, catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela. Extraordinario clínico e inventor; de ideas conservadoras y regionalista, pero; sobre todo, pendiente de sus pacientes.

Manuel Jacobo Fernández Mariño también académico numerario perteneciente al grupo de los primeros once doctores que constituyeron esta corporación en el año 1831. Quiso allegar al pueblo los balnearios gallegos. Profesor como usted de Medicina Legal en Compostela.

Y Ramón Pérez Costales, académico de honor de la RAG, mecenas de Pablo Picasso, ministro de Fomento del Gobierno de España en la Primera República, pero sobre todo fundador de la Cocina Económica de A Coruña, y médicos de los pobres a los que no cobraba. Además, es el personaje del Dr. Moragas, en la novela su amiga Emilia Pardo Bazán “La piedra angular” en donde defiende los derechos humanos, abogando por la suavización de la pena de muerte y por la privatización de la libertad.

En los tres grandes médicos, rigor en la tradición que arroja el vestido y filantropía en el corazón.

El papel de la Real Academia de Medicina de Galicia, lógicamente, ha cambiado a lo largo de estos casi dos siglos de existencia, de acuerdo con las exigencias del cuidado de la salud y la lucha contra la enfermedad, teniendo en cuenta los grandes logros sociales a lo largo de los años, con la aparición de las respuestas aportada por los profesionales, el estado y los ciudadanos.

Las instituciones académicas como toda asociación social están constituidas por roles y no por individuos, pero la elección de las personas es de enorme gran importancia para liderar el trabajo que debe llevarse a cabo.

Usted Dr. Carracedo, por sus cualidades y su trayectoria debe convertirse en un excepcional académico. No tenemos ninguna duda que aportará mucho a la institución en los próximos años.

Enhorabuena a su esposa y a sus hijos, resto de su familia, a sus compañeros, a sus discípulos y a sus amigos por su incorporación y felicidades a todos los académicos y a usted por su predisposición a ayudar a la población gallega desde este foro solidario, no en vano la Medicina es la ciencia con mayor aproximación a la humanidad.

He dicho.



■
DISCURSO DE INGRESO
■



CARRACEDO ALVAREZ, ANGEL
Académico numerario del "sillón" de
Medicina Legal

Número 38 del escalafón

Ingreso: día 31 de marzo de 2023

Dedicatoria

Al Profesor Luis Concheiro, cuyas enseñanzas y ejemplo han sido decisivos en mi vida profesional

A todas las personas que desde el Instituto de Ciencias forenses "Luis Concheiro" han contribuido a su excelencia y a su posición de liderazgo en el mundo

A mi familia

**Desde la Biología forense a las Ciencias ómicas
forenses:
Historia de la evolución de la Genética forense**

■ PREFACIO

Mis primeras palabras no pueden ser otras que el expresar mi más sentido agradecimiento al Excmo. Sr. Presidente y a los Ilmos. Sres. Académicos de esta Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia por haberme propuesto para ocupar el sillón correspondiente a la Medicina Legal, designación que tanto me honra. Con no menor sentimiento quiero expresar mi gratitud al Profesor Javier Jorge Barreiro, maestro y amigo, el que haya aceptado contestar mi discurso. No podría pensar en otra persona para hacerlo que una a la que admiro por su profunda vocación universitaria, su humanidad, que ejemplifica lo que debe de ser un buen médico, y lo que he aprendido y gozado con él en una época larga de tertulias de café en la Facultad de Medicina con un grupo de inolvidables compañeros.

Quiero agradecer al Excmo. Sr. Presidente que me haya permitido ciertas licencias en esta recepción pública como académico electo que confío que no sean entendidas como un gesto de orgullo o de extravagancia. Todo lo contrario, creo que la ciencia y la Academia se deben acercar con humildad a la gente de la calle y la proximidad en las formas es la mejor manera de hacer esa comunicación más fluida.

Es muy difícil ocupar el sillón del Profesor Luis Concheiro que afortunadamente y espero que por muchos años, seguirá ligado a la Academia en su posición de académico emérito. No existe otra persona en el mundo, y estoy bien seguro de ello, pues he conocido y conozco a todas las figuras relevantes a nivel mundial de la Medicina legal, que tenga su nivel de conocimiento de esta disciplina ni su amor por la misma. Seguramente ambas cosas tienen que ir intrínsecamente unidas. Su discurso de entrada en esta Academia sobre la Medicina Legal en la Historia, que he releído con gusto estos días, es una joya que debería de ser de lectura obligatoria para todos los que trabajan en este campo.

Con él, me introduje en el mundo de la Medicina legal, aprendí a amarla, dándome cuenta de su importancia, pero también viendo, con tristeza, como esa brecha entre la Medicina legal académica y la Medicina legal práctica, ya una lastra histórica en nuestro país, se hacía más y más grande, dificultando su progreso, a pesar de los esfuerzos infinitos del profesor Concheiro a lo largo de su vida.

El profesor Concheiro también pudo ver antes que ningún otro que la Medicina legal era un conjunto de saberes, a veces interrelacionados, que tenían en común la pericia médico-legal, pero que eran inabarcables para una persona, y que se imponía la especialización en disciplinas como la Patología, Toxicología, la Psiquiatría o lo que entonces se llamaba Biología forense, entre otras especialidades, y ahí aparecí yo que vi cómo se me abría un campo donde lo que más me gustaba que era la Genética y la Medicina legal podían ir de la mano, siguiendo, además, una tradición familiar (mi bisabuelo había sido un penalista famoso y de gran relevancia en el estudio de la antropología criminal).

Fue una época de formación de mucha importancia para mí. Manolo Rivadulla con el que aprendí mucho, Purificación Fernández y poco después Ana Bermejo que desarrollaron la Toxicología forense. Había autopsias todos los días bajo la dirección de Luis Concheiro en colaboración con los forenses del área. Había visitas todas las tardes de personas con las que continuamente se aprendía como la de Antonio Rodríguez o Agustín Fernández Albor, con el que me pude introducir en el Derecho penal.

La introducción al laboratorio de un estudiante de Medicina no es fácil y aquí tengo que agradecer a María Teresa Mora y a Juan de la Cámara Mendizábal que me guiaron en mis primeros pasos y a José Luis Blázquez Caeiro, pues nosotros dos, de forma más bien autodidacta, nos introdujimos de la mano, con sendas tesis doctorales complementarias, en el mundo de la Antropología molecular entonces basada en grupos

sanguíneos y enzimas y proteínas polimórficas pues, solo entonces, Frederick Sanger acababa de descubrir la técnica de la secuenciación del ADN por la que recibió su segundo Premio Nobel de Química.

La técnica de secuenciación de Sanger inició una revolución en la Medicina, que continua en la actualidad y que la afecta transversalmente, pero en la que la Medicina legal fue la primera beneficiada. Esto se debió al descubrimiento temprano por Alec Jeffreys y su grupo de regiones hipervariables del ADN que revolucionó la identificación de las personas años antes de que se iniciase tan siquiera el proyecto Genoma humano.

Tuve la suerte de que viví desde el primer momento esta revolución genómica tan apasionante acompañado de muchas personas y discípulos a los que tanto tengo que agradecer. Gracias a todos ellos la Universidad de Santiago pasó a ser uno de los polos mundiales del desarrollo de la Genómica y en el mundo forense un lugar de peregrinaje al que vienen continuamente a formarse o a interactuar científicos de todo el mundo.

No puedo nombrar a tantas personas como me gustaría. Muchos de los que se formaron conmigo están ocupando Cátedras de Medicina legal o dirigiendo Institutos de Ciencias forenses, no solo aquí, en Santiago como Ignacio Muñoz, Marisol Rodríguez-Calvo y Antonio Salas, o en España, si no en muchos países de todo el mundo, pero debo forzosamente destacar a María Victoria Lareu que nos sucede, con gran eficacia, al profesor Concheiro y a mí al frente del Instituto, a Chris Phillips que lidera la investigación en el grupo y a Meli Rodríguez que con su saber técnico consigue resultados en pericias complicadas que pocos pueden igualar. Con la ayuda de gente joven de mucho valor mantienen el liderazgo internacional en el campo de la Genética forense

No puedo menos también de recordar amigos que a nivel internacional siempre me han ayudado y que juntos hemos contribuido al desarrollo

de la Genética forense a nivel mundial como Peter Schneider, que desgraciadamente acaba de fallecer, Peter Gill, Niels Morling y Vincenzo Pascali, ni a pioneros de los que aprendí como Angelo Fiori, Enrique Villanueva, Bjornar Olaisen, Patrick Lincoln, Walter Bär y Bernd Brinkmann.

Con el comienzo del Proyecto Genoma Humano en el año 1990, se comenzaron a descubrir genes responsables de enfermedades mendelianas lo que cambió rápidamente el espectro de la enfermedad genética identificable basada hasta entonces en técnicas citogenéticas.

Todos los hospitales gallegos querían desarrollar la nueva genómica y nos llamaban para ello. Era importante implantar su desarrollo de forma racional y mi idea era dar servicio a todos ellos desde una estructura centralizada. Un área en la que se preveían cambios vertiginosos, infraestructuras progresivamente caras y muy cambiantes y una diversidad de conocimientos interdisciplinarios, no se podía dispersar en hospitales y servicios como ocurría en el resto del país.

Fernando Domínguez me acompañó siempre en el desarrollo de esta idea y contamos con la ayuda de una de las personas más inteligentes que he conocido, el Prof. Manolo Salorio, y, finalmente, nuestros esfuerzos culminaron con la creación de la Fundación Pública de Medicina Xenómica adscrita a la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia.

El desarrollo de esta nueva estructura, a la que le dedico actualmente la mayor parte de mis energías fue ya imparable. Personas que estaban en nuestras áreas de Medicina Legal y Fisiología fueron incorporadas a la misma.

Francisco Barros, Lourdes Loidi, Ana Vega, Clara Ruiz-Ponte y Celsa Quinteiro fueron el núcleo original desde el que se asentó toda la estructura asistencial y paralelamente se desarrollaron grandes plataformas tecnológicas y varios grupos de investigación dentro del

paraguas del grupo de Medicina Xenómica, una estructura mixta entre en la Universidad de Santiago y el Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago. María Brión, Beatriz Sobrino, Inés Quintela y María Torres fueron pilares de esta estructura por citar solo algunos de los que la conforman y que en su mayoría provenían del área forense.

Finalmente, la feliz alianza con Mabel Loza, con la constitución de Innopharma y la Fundación Kaertor para el descubrimiento temprano de fármacos, contribuyó a cerrar el círculo desde el diagnóstico y la búsqueda de las causas de la enfermedad al tratamiento.

A todos ellos mi agradecimiento por haber contribuido al progreso de la Medicina, de la salud y de la justicia y a mi propio desarrollo personal.

Y en este último el papel de mi familia siempre ha sido vital. Mis padres que nos han aportado a todos los hermanos unos valores éticos y enseñado todo en la vida, mis familias paterna y materna, así como mi familia política, de las que aprendo constantemente el valor del cariño, de la importancia de la unión familiar y del esfuerzo y especialmente a mi mujer y mis hijos que lo son todo para mí. Mi mujer Montse ejemplo de médico vocacional y de vida entregada a los demás y mis hijos Guille y Mar que persiguen sus sueños con ilusión y de los que no puedo estar más orgulloso.

■ 1. GENÉTICA FORENSE: CONCEPTO Y MARCO JURÍDICO

La Genética forense es una especialidad de la Genética y de la Medicina legal que consiste en la aplicación de la Genética a la resolución de problemas judiciales. Los tipos de pericia más solicitados al laboratorio de Genética forense por los tribunales son casos de investigación biológica de la paternidad, pericias de criminalística biológica (estudio de vestigios biológicos de interés criminal como manchas

de sangre, esperma, pelos, etc.) y, finalmente casos de identificación, habitualmente en España un pequeño número de casos, aunque algunos laboratorios a nivel mundial participamos en esfuerzos internacionales para la identificación de víctimas de desastres en masa que normalmente se canalizan a través del Grupo Forense de la Cruz Roja Internacional (ICRC). Muy pocos laboratorios en el mundo, y significadamente el nuestro, realizan también pericias de fenotipado forense por ADN (es decir edad, características físicas o ancestralidad del individuo que dejó una muestra biológica). En España algunos laboratorios acreditados (como el nuestro) están también autorizados a introducir perfiles en la Base de Datos Nacional de ADN aunque solo la Policía Nacional puede, por orden judicial, cotejarlos.

Otras pericias, menos frecuentes, incluyen el análisis de ADN no humano, en casos de tráfico ilegal de animales o productos, y también actividades de apoyo a otras áreas de la Medicina legal, como es el caso la Toxicogenética o el diagnóstico genético en caso de muerte súbita de origen cardíaco.

En definitiva, nos movemos en general en el marco del Derecho penal y del Derecho civil en el caso de problemas de filiación.

En materia civil y ante la falta de pruebas biológicas objetivas y dada la variabilidad en la expresión de la mayoría de las características heredables fácilmente visibles, la determinación de la paternidad tenía tan poco apoyo en la herencia que ya el Derecho romano estableció en materia de filiación la teoría de las presunciones legales, por la cual el marido de la madre debía ser considerado como padre si no existía evidencia clarísima de lo contrario. De todas formas, como la problemática de la paternidad supera la institución matrimonial, esta teoría no era de aplicación en el caso de los hijos habidos fuera del matrimonio si no se puede establecer una relación *de facto* entre el padre y la madre.

Probablemente la dificultad en la determinación de la paternidad por parte de los tribunales sin otras pruebas que las declaraciones, juramentos y testimonios llevó a éstos a abogar por la reimplantación de la teoría de las presunciones legales para los hijos matrimoniales y dificultar o prohibir la investigación de los hijos extramatrimoniales, actitud que simplificaba mucho el problema.

En el proyecto de Código civil de 1851 figuraba la redacción siguiente: artículo 124, «Se prohíbe en todo caso la investigación de la paternidad y la maternidad de los hijos nacidos fuera del matrimonio». Este proyecto fracasó debido a la inestabilidad política en la España de la segunda mitad del siglo xix, pero finalmente el Código de 1889 recogió el espíritu del proyecto de 1851 y articuló convenientemente la práctica imposibilidad de investigación de la paternidad fuera del matrimonio, y los mecanismos de determinación de la filiación legítima e ilegítima.

La teoría de las presunciones legales fue reimplantada por el Código napoleónico en 1804, en Francia, y secundada posteriormente por varios países (España, Bélgica, Luxemburgo, Italia y Países Bajos), debido a la comodidad con que resuelve los problemas de paternidad, no sólo ignorando, sino dificultando cualquier tentativa de demostración biológica. La legislación que en materia de filiación y paternidad aplique la teoría de las presunciones legales tiene dos graves inconvenientes: no puede garantizar la igualdad de los hijos, ya que protege a los habidos dentro del matrimonio (legítimos), mientras que discrimina a los otros (ilegítimos), y no está en favor de la verdad, en el sentido de que el padre jurídico (el que la teoría consagra como tal) no tiene por qué ser el biológico, dándose, por tanto, la circunstancia de que en los hijos legítimos, que son los más protegidos por la teoría, es donde puede darse la dualidad padre jurídico-padre biológico.

En función de los anteriores inconvenientes expuestos, la legislación de la mayoría de los países contempla en la actualidad de una u otra forma la posibilidad de investigación biológica, si bien en algunos casos de una forma muy restrictiva, y, excepto en un grupo de países en los que existe tradición biológica (Alemania, Dinamarca, Noruega, Suecia, Suiza, antigua URSS, etc.), el resto lo contemplan desde época reciente (Francia, 1972; Italia, 1975; Portugal, 1977, y España, 1981).

La entrada en vigor de la Constitución española en 1978 (art. 39.2: «La ley posibilitará la investigación de la paternidad») produjo importantes cambios en la legislación decimonónica, que en materia de filiación y paternidad seguía vigente. El espíritu de la Constitución actual es un calco de la Constitución de la II República respecto al reconocimiento igualitario de los hijos, con independencia de su origen, y en cuanto a permitir la investigación de la paternidad, ¡47 años después!

El desarrollo de los principios constitucionales en este campo modificó el Código civil en su Título V («De la paternidad y filiación»), mediante la Ley 11/81, de 13 de mayo, que eliminó las diferencias entre hijos legítimos e ilegítimos, manteniendo la diferencia terminológica de «hijos matrimoniales» y «no matrimoniales», pero con igualdad de derechos. Se aplicó, por tanto, el principio de veracidad, que está a favor de la igualdad de los hijos, contrariamente a lo que sucedía antes en que se aplicaba el principio de legitimidad, que favorece la desigualdad de los hijos. Así, los hijos se clasificaban hasta la reforma en legítimos e ilegítimos. Los primeros eran los hijos de padres casados entre sí. Los segundos se clasificaban en naturales (madre soltera), adulterinos (hijos de mujer casada y de varón distinto al marido), incestuosos (hijos de personas con parentesco inferior al tercer grado que no podían contraer matrimonio) y sacrílegos (hijos de personas con votos de castidad).

También se dejó la puerta abierta en el nuevo artículo 127 del Código civil a la utilización de las pruebas biológicas en los casos de impugnación y reclamación de paternidad, aunque no exista en ningún caso obligatoriedad de someterse a las pruebas, no variando mucho, por tanto, de la aplicación del antiguo principio de reconocimiento voluntario de la paternidad, a diferencia de otras legislaciones, en general mucho más avanzadas, en las que la prueba es obligatoria. (Art. 127: «En los juicios sobre filiación será admisible la investigación de la paternidad y de la maternidad mediante toda clase de pruebas, incluidas las biológicas. El juez no admitirá la demanda si con ella no se presenta un principio de prueba de los hechos en que se funde».)

En el proceso de reclamación se pretende asignar el padre jurídico a un hijo que no tiene a nadie inscrito como padre en el Registro Civil de Nacimientos (sólo consta la madre). No tiene caducidad si la reclamación la hace el hijo. Sus representantes legales podrán promover la acción hasta la mayoría de edad del hijo. Caduca a los cuatro años de la mayoría de edad del hijo si la acción de impugnación está promovida por sus herederos.

En el proceso de impugnación se pretende lo contrario al de reclamación. Lo que se pretende es demostrar que la persona que consta inscrita en el Registro Civil como padre jurídico no es el padre biológico y, por tanto, la inscripción es errónea. Tiene una caducidad de un año si el hijo es matrimonial y de cuatro si es extramatrimonial.

Actualmente la admisión de las pruebas de paternidad biológicas se encuentra recogida en la legislación procesal civil, específicamente en el artículo 767.2 de la Ley 1/2000, de 7 de enero, Ley de Enjuiciamiento Civil que establece que *“En los juicios sobre filiación será admisible la investigación de la paternidad y de la maternidad mediante toda clase de pruebas, incluidas las biológicas.”* De ello se extraen dos conclusiones:

-
- De un lado la posibilidad de investigar la paternidad en toda clase de juicios, para así tratar de adecuar la filiación jurídica a la realidad biológica.
 - Otra consecuencia es, la posibilidad de utilizar toda clase de pruebas, entre ellas las biológicas, para llegar a la verdadera filiación, es la denominada prueba de paternidad legal.

España cabría clasificarla entre los países con actitud legislativa restrictiva, dado que la admisión de la práctica de la prueba es facultativa del juez y, además, la prueba no es obligatoria, al estar protegidas la intimidad y la integridad de la persona por los artículos 15 y 18 de la Constitución española. La negativa a la misma era, por tanto, posible y frecuente. Las sentencias del Tribunal Supremo han determinado claramente que las pruebas no pueden exigirse *manu militari* o sea por la fuerza (sentencias de 18/05/1990 y 14/05/1991). La confusión surge cuando hay que valorar la negativa a someterse a las mismas. El Tribunal Supremo mantuvo unas posiciones contradictorias, llegando a amparar en varios casos la negativa a someterse a las pruebas.

La sentencia 7/94 del Tribunal Constitucional puso punto final a esta situación al considerar que entre los derechos constitucionales protegidos en caso de negativa a la prueba —derecho a la intimidad o al honor del presunto padre, y el derecho del niño y de la madre a la investigación biológica de la paternidad— prevalece este último, por lo que la negativa a la prueba ante una reclamación implicaría la declaración de paternidad probada.

Las cifras finales son, de todos modos, muy bajas en España, comparadas con las de la casi totalidad de países europeos, debido al hecho de que el Estado no tutela las investigaciones de paternidad, salvo para el caso de justicia gratuita, ya que en las paternidades judiciales son el presunto hijo o la madre los que inician la acción. También no

cabe duda de que la exigencia de un principio de prueba dificulta la realización de la misma, al estar muchas relaciones en el anonimato, sin prueba alguna que ofrecer para iniciar la acción.

Un estudio detallado de las investigaciones biológicas de la paternidad adaptadas a la nueva legislación muestra que el 70 % de ellas son consecuencia de una impugnación de la filiación establecida en virtud de la aplicación de la presunción de la paternidad matrimonial. En el 30 % restante se trata de reclamaciones de paternidad, en las que los hijos carecen de filiación paterna y constan como hijos no matrimoniales.

Finalmente, un tipo especial de pruebas de parentesco son las de inmigración, solicitadas por aquellos inmigrantes residentes en España que desean la reagrupación familiar en el territorio nacional. Esta prueba de inmigración sirve para comprobar y confirmar la relación biológica entre los participantes y poder de esta manera autorizar la entrada al país.

En Europa hay unos 300 laboratorios de Genética forense y en España más de 50, aunque solo una docena están acreditados con la norma ISO 17025 y hacen pruebas de investigación criminal (laboratorios del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, de la Policía Nacional, de las policías autonómicas, de la Guardia Civil y el Instituto de Ciencias Forenses de Santiago y algunos laboratorios privados).

En el resto del mundo existen aproximadamente otros 800 laboratorios, siendo una especialidad típica de países desarrollados económica y socialmente. Europa lidera el campo en investigación científica por encima de Estados Unidos (que últimamente la está igualando), Japón o Australia y en los últimos años esta actividad está experimentando un gran auge China y Corea.

Una actividad de creciente importancia en este campo son las bases de datos de ADN con fines de identificación criminal. Están legisladas e implantadas en prácticamente toda la Unión Europea así como

en otros muchos países del mundo y suponen la introducción, en conjunto, de unos 3 millones de perfiles de ADN por año y de las que más adelante hablaremos.

En materia penal existe una gran diferencia a nivel pericial y de procedimiento entre los países anglosajones con un derecho de *Common Law* y que es jurisprudencial, y los países de Europa continental con un sistema basado en el Derecho romano justiniano y en el que tenemos un Código penal que establece las penas para delitos y faltas.

■ 2. DE LA HEMOGENÉTICA FORENSE A LA GENÉTICA FORENSE

La Genética forense comenzó con el descubrimiento en el año 1900 por Karl Landsteiner del grupo ABO y con la demostración de su herencia unos años más tarde. Poco después fue utilizado ya en casos de investigación biológica de la paternidad y pronto en el análisis de vestigios biológicos de interés criminal como manchas de sangre.

Nuevos antígenos eritrocitarios polimórficos, esto es con una proporción significativa de variantes alélicas en la población, y que se heredan de forma mendeliana simple como el Rh, MNSs, Kidd, Lutheran o Duffy fueron progresivamente incorporados al panel de marcadores genéticos utilizados.

Estos grupos se analizaban con técnicas de aglutinación con antisueros y además a veces de las dificultades en la interpretación, los alelos nulos, variantes no usuales y otras causas hacía que hubiese que ser precavidos en los resultados.

La aparición de polimorfismos proteicos y enzimáticos de eritrocitos y leucocitos analizados por técnicas electroforéticas y posteriormente de los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad, HLA, permitió que se dispusiese de marcadores más informativos y objetivos.

Sin embargo, todos estos marcadores y especialmente los HLA presentaban grandes limitaciones cuando se trataba de analizar muestras degradadas o en minúscula cantidad lo que sucede con mucha frecuencia en el trabajo forense. Particularmente, la utilización de todos estos polimorfismos era muy limitada para el análisis de manchas o pelos y en la mayor parte de los casos criminales los genetistas forenses poco o nada podíamos decir sobre la persona a la que pertenecía un vestigio. Esto era particularmente cierto para el análisis de esperma o manchas de esperma y pelos o cabellos donde era excepcional proporcionar algún dato acerca de la correspondencia de un vestigio a un presunto agresor con lo que la ayuda a la justicia era muy limitada.

Nuestro Instituto de Ciencias forenses (entonces Instituto de Medicina legal) fue ya en aquel tiempo pionero en la introducción de nuevas tecnologías para la identificación forense.

A inicios de la década de los 80 introdujimos la tinción con sales de plata para el análisis de proteínas tras electroforesis (Carracedo et al. 1983). También desarrollamos tecnologías basadas en gradientes de pH inmovilizados y el electroenfoco híbrido para mejorar las técnicas de análisis de polimorfismos tras electroforesis (López-Rodríguez et al. 1989). Estas técnicas tenían mucha mayor sensibilidad que las que entonces se empleaban y permitieron un posicionamiento internacional del grupo recibiendo casos forenses de muchos centros, incluso del FBI, para el análisis de queratinas en pelos en casos criminales gracias a métodos innovadores desarrolladas por nuestro grupo (Carracedo et al., 1985).

Sin embargo, aun a pesar de esos avances, teníamos muchas limitaciones en aquellos casos donde la cantidad y calidad de la muestra biológica era limitada. También era imposible la realización de pruebas de paternidad en muestras degradadas (por ejemplo, a

partir de restos óseos) y muy difícil en casos complejos de parentesco como las pruebas realizadas sin el presunto padre a partir de familiares indubitados del mismo.

Y esta era la situación cuando se descubrieron en la década de 1980 los polimorfismos del ADN.

La hemogénica forense, rama derivada de la hematología, dejaba su paso a la Genética forense.

■ 3. POLIMORFISMOS DE ADN

■ 3.1. *Concepto de polimorfismo de ADN*

El término polimorfismo fue definido por Ford en 1940 como la aparición conjunta en un lugar de dos o más formas discontinuas de la misma especie, de tal modo que la más rara de ellas no se puede mantener simplemente a través de la mutación periódica. Para que un gen sea polimórfico, se asume que el alelo más común para ese locus debe tener una frecuencia inferior al 99%.

El genoma humano haploide contiene aproximadamente $3,2 \times 10^9$ pares de bases, aunque no todas son expresivas en términos de producción de proteínas. El genoma de los eucariotas superiores contiene secuencias de ADN con una función determinada (genes que codifican la secuencia de aminoácidos de una proteína) denominadas ADN expresivo o codificante y secuencias de ADN que no son transcritas a proteínas y que se conoce como ADN no codificante.

Sólo el 2% del genoma humano corresponde a DNA codificante y el resto (la gran mayoría) es DNA no codificante.

Que sea codificante o no codificante no es sinónimo de funcionalidad. Muchas variaciones en ADN codificante no son funcionales ni implican

ningún cambio en las proteínas (por ejemplo, las variaciones que llamamos sinónimas). Al contrario, muchas regiones de ADN no codificante tienen importancia funcional (por ejemplo, regulan la expresión de genes).

El asociar ADN codificante a función y no codificante a neutralidad de información es un error muy común en muchos textos y en muchas legislaciones que está limitando la aplicación de avances tecnológicos recientes en muchos países basados en ADN codificante.

Un porcentaje importante del ADN no codificante es ADN repetitivo, el cual al no estar sujeto a presión selectiva intensa, admite unos niveles de variación muy grandes en comparación con las regiones de ADN codificante.

Los polimorfismos de ADN de mayor uso en medicina forense se encuentran en el ADN repetido en tándem y clásicamente se utilizan los denominados minisatélites y microsatélites que consisten en repeticiones de fragmentos de ADN de número variable, por lo que genéricamente se denominan VNTR (*"variable number of tandem repeats"*).

Las repeticiones en el ADN microsatélite son de tamaño pequeño (de 2 a 6 pares de bases) por lo que se suelen denominar STRs (*"short tandem repeats"*) y su tamaño usual es de 50 bp a 400 bp. Las repeticiones en un locus minisatélite tienen un tamaño entre 15 y 50 pares de bases, para un tamaño total de 300 bp hasta 20 Kb.

Poniendo un ejemplo, un STR puede tener una estructura como ACCT ACCT ACCT ACCT ACCT ACCT ACCT...hasta un número n de repeticiones. Los individuos nos diferenciamos por el número de repeticiones de esa secuencia. Un individuo 8-12 para ese STR significa que tiene 8 veces la unidad de repetición (ACCT) en un lugar específico de un cromosoma (locus génico) y 12 veces en el locus correspondiente del cromosoma homólogo.

El polimorfismo en los microsátélites y minisátélites se basa principalmente en el número de repeticiones, pero, en algunos casos, también existen diferencias puntuales en la secuencia que lo compone (es decir, el orden que presentan los nucleótidos que lo componen).

Los minisátélites y microsátélites además de ser extraordinariamente polimórficos, poseen una herencia mendeliana simple. Esto significa que el individuo 8-12, que antes pusimos de ejemplo, ha heredado uno de los alelos de su madre y otro de su padre biológico.

Microsátélites y minisátélites difieren también en su distribución en el genoma humano (son mucho más abundantes los microsátélites y están más ampliamente distribuidos) y el origen evolutivo de su variabilidad es también diferente.

En el campo forense utilizamos básicamente STRs de 4bp y 5bp en la unidad de repetición. Los de menos repeticiones son muy propensos a artefactos (bandas tartamudas) lo que dificulta la interpretación de perfiles de ADN obtenidos a partir de mezclas de diferentes individuos. En cuanto a la estructura si bien en un primer momento se utilizaban STRs simples hoy la complejidad no es óbice para su utilización y se prefieren STRs no ligados entre sí, de tasa de mutación baja, con un buen comportamiento en relación con posibles artefactos técnicos y muy contrastados (validados) a efectos forenses.

Además de los STRs en cromosomas autosómicos son de gran importancia los STRs de cromosoma Y particularmente para el caso de agresiones sexuales.

También, como ya veremos no sólo el ADN nuclear es interesante, sino que desde el punto de vista forense es de gran importancia el análisis de ADN mitocondrial pues es más eficaz en muestras degradadas y es el tipo de variación que mayor éxito tiene en el análisis de cabellos

sin bulbo, que son vestigios que aparecen con mucha frecuencia en la escena de delitos.

Los SNPs (polimorfismos nucleotídicos simples), tanto de cromosomas autosómicos y cromosomas sexuales como de ADN mitocondrial, tienen, como veremos, una enorme importancia en la práctica forense. Son polimorfismos muy sencillos y habitualmente (aunque no siempre) bialélicos, esto es, simples variaciones de un solo nucleótido (A y G por ejemplo en una posición del genoma).

■ 3.2. *El descubrimiento de la huella genética*

En 1984, el genetista británico Alec Jeffreys desarrollaba en la Universidad de Leicester junto con V. Wilson y S.L. Thein un proyecto de Genética molecular sobre el gen de la mioglobina cuando en uno de sus intrones encontraron una secuencia repetida en tándem de 33bp, que, como les recordó las secuencias repetitivas de los satélites clásicos y eran más pequeñas las denominaron minisatélites y partir de este hallazgo desarrollaron un método para analizar muchos minisatélites de forma simultánea.

Los minisatélites eran enormemente polimórficos, por lo que los distintos individuos mostraban algo parecido a las barras de identificación de los productos, absolutamente características de cada individuo. Alec Jeffreys se dio cuenta del impacto enorme que tendría para la genética en general y para la medicina forense en particular y denominó "*DNA fingerprint*" (huella genética de ADN) al perfil de ADN obtenido por estas sondas (que desde entonces se denominaron sondas multilocus).

El descubrimiento del "*DNA fingerprint*" pronto tuvo un enorme impacto en el mundo forense aplicándose casi de inmediato, gracias a la colaboración de Alec Jeffreys con el *Forensic Science Service* británico, en casos de inmigración y sobre todo en importantes casos criminales

con resultados espectaculares. El primer caso criminal en el que se utilizó en España una prueba de ADN fue en un caso de homicidio (Sumario 1/89, Audiencia de A Coruña) en el año 1989 y permitió liberar a una persona erróneamente acusada de una violación.

Aunque en un primer momento de su aplicación forense los minisatélites se analizaban tal como habían sido desarrollados por Alec Jeffreys y su grupo, pronto se limitó mucho su uso principalmente por las dificultades en la estandarización del método (lo que imposibilitaba segundas opiniones) aunque también por los problemas bioestadísticos de evaluación de los resultados. Particularmente importante fue el caso Castro en Estados Unidos (*People v Castro*, 144 Misc, 2d956) donde no se admitió la prueba del *DNA fingerprint* ya que no cumplía la regla Frye por la imposibilidad de una replicación exacta de su resultado.

Por todo ello comenzó un esfuerzo internacional para substituir el análisis de minisatélites analizados de forma conjunta por su análisis de forma individual (*single locus probes*, sondas de locus único). Incluso esta prueba más sencilla presentó algunos problemas iniciales, que llevaron a la necesidad lógica de una estandarización obligada de la prueba. Para empezar, son cientos los polimorfismos de ADN minisatélite descritos que pueden ser detectados con decenas de enzimas de restricción diferentes. Si cada laboratorio utilizase sus propias sondas y enzimas sería enormemente difícil poder comprobar un resultado en otro laboratorio y se imposibilitaría una necesidad legal básica: la realización de contrapericias o segundas opiniones. Esto fue muy importante porque se impulsó la estandarización a nivel mundial de las pruebas de ADN.

El análisis de minisatélites mediante sondas está abandonado debido a que es muy difícil analizar estos marcadores cuando es la muestra es escasa o el ADN está degradado y esto dificulta gran parte de las aplicaciones forenses.

Por fortuna esto se solucionó con la aparición de la reacción en cadena de la polimerasa y el descubrimiento de los microsatélites.

■ 3.3. *Análisis de polimorfismos de ADN mediante PCR*

Como es sabido, la PCR es una técnica de amplificación in vitro de pequeños segmentos de ADN con la que a partir de una cadena única se pueden hacer millones de copias, de modo que el producto amplificado puede ser fácilmente analizado, incluso sin recurrir al uso de sondas. Al poderse amplificar ADN a partir de un número muy pequeño de copias, el interés forense de esta técnica es obvio.

El primer sistema analizado por PCR con fines forenses fue un polimorfismo de ADN codificante de la región HLA: el locus HLA DQA1, pero fue el descubrimiento de los microsatélites o STRs lo que abrió unas enormes posibilidades. Sus ventajas eran notables ya que ofrecían junto a pequeños tamaños (y por lo tanto más resistencia a la degradación), un buen poder de discriminación y facilidades para ser amplificados mediante una PCR multiplex (esto es, la amplificación simultánea de varios STRs a partir de la misma muestra).

El análisis de los productos amplificados se ha facilitado en gran medida gracias al uso de fluorocromos y sistemas automatizados (secuenciadores automáticos de ADN) que permiten la visualización de varios microsatélites simultáneamente.

Los polimorfismos analizables por PCR antes de ser aceptados para la práctica forense deben cumplir una serie de requisitos y pasar rigurosos controles de validación.

Actualmente se suelen analizar un número elevado de STRs, estandarizados y validados, a partir de la misma muestra biológica utilizando secuenciadores automáticos y PCR multiplex. Los multiplexes comerciales actuales contienen un número de al menos 16 y un

marcador (amelogenina) para determinar el sexo y los más modernos tienen un número aún superior e incluyen más de 20 STRs, incluyendo todos los obligatorios en Estados Unidos (CODIS) y Europa

En Europa, aunque hay diferencias entre países, es obligatorio usar el denominado European Standard Set (ESS) que incluye una docena de STRs. Varios de los microsatélites descubiertos y validados por nuestro grupo como el D1S1656 o el D12S391 están incluidos en los más modernos kits usados por todos los laboratorios forenses del mundo y son parte del European Standard Set (Lareu et al. 1996, Lareu et al. 1998).

Para análisis de criminalística biológica se prefiere usar STRs con un pequeño tamaño en el producto amplificado (menos de 200 bp) pues el tamaño es inversamente proporcional a la degradación. Actualmente se han diseñado numerosos multiplexes disponibles comercialmente con este tipo de STRs que se suelen denominar miniSTRs.

Los STRs de 5 bases en unidad de repetición, son menos abundantes en el genoma humano, pero tienen ventajas notables desde el punto de vista técnico por lo que hemos desarrollado multiplexes para su análisis (de la Puente et al. 2017).

■ 3.4. *Los polimorfismos del ADN mitocondrial*

Hasta no hace muchos años, el estudio de los polimorfismos de ADN se había centrado mayoritariamente en el análisis de marcadores nucleares pero el ADN mitocondrial (ADNmt) se presenta como un marcador con múltiples aplicaciones en el campo de la Genética Forense debido fundamentalmente a su modo de herencia y a la existencia de miles de moléculas por célula, lo que permite su estudio en condiciones en las que el material biológico a analizar se encuentra en mal estado o en cantidad insuficiente para estudiar cualquier

otro marcador nuclear. También es esencial en el análisis de pelos y cabellos.

En el contexto de la Genética de poblaciones humanas, el ADNmt es un marcador ideal para el estudio evolutivo de las poblaciones debido a su elevada tasa mutacional respecto al genoma nuclear y a la ausencia aparente de recombinación. Así, a lo largo de un período relativamente corto (edad del hombre anatómicamente moderno) la molécula de ADNmt ha estado registrando la historia de estas poblaciones y sus migraciones. Su modo de herencia permite el uso de análisis filogeográficos para estudiar movimientos de poblaciones a través de la historia.

El ADN mitocondrial presenta las siguientes características:

- a) El ADNmt humano es una molécula ADN circular, cerrado y de doble cadena, lo que le confiere mayor estabilidad, con respecto al genoma nuclear, frente a fenómenos de degradación.
- b) Es de pequeño tamaño ya que mide solo 16.569 bp.
- c) Mientras que el ADNmt representa menos del 1% del ADN celular total, este posee un gran número de copias. Se estima que las células de mamíferos contienen varios miles de copias de ADNmt dependiendo del tipo de tejido. Este es el motivo y no otro, por el que funciona mejor que el ADN nuclear en material degradado.
- d) El ADNmt presenta herencia materna y en consecuencia:
 - no recombina (en los cromosomas autosómicos se intercambia el material genético de los progenitores).
 - tiene naturaleza haploide. Todas las copias de ADNmt de un individuo son iguales excepto raras circunstancias (heteroplasmía).

-
- todos los individuos de un mismo linaje materno exhiben la misma secuencia (haplogrupo) de ADNmt (exceptuando casos excepcionales en donde exista segregación de heteroplasmías en algún individuo del linaje o evidentemente mutaciones puntuales a nivel germinal).

e) Tasa de mutación elevada:

La tasa de mutación del ADN mitocondrial es en promedio 5 a 10 veces superior al ADN nuclear

La heteroplasmía se define como el estado en el que un individuo presenta más de un genotipo de ADN mitocondrial. De este modo, cuando una mutación surge en una de las moléculas de ADNmt, dentro de la mitocondria se crea una mezcla intracelular de moléculas mutantes y normales lo que puede dificultar la interpretación forense.

La identificación forense mediante ADNmt se basa fundamentalmente en el estudio por secuenciación de esta región control, una región pequeña de 1.2 kb y que contiene varias regiones polimórficas de las que las más importantes son conocidas como la región hipervariable I (HVI) y la región hipervariable II (HVII).

Los polimorfismos que caracterizan al ADN mitocondrial pueden ser de secuencia (variaciones en bases individuales) o polimorfismos de longitud.

En el ADNmt existen trectos homopoliméricos (la misma base repetida un número de veces) donde es habitual encontrar inserciones o deleciones de una o más bases nucleotídicas en las que suele ser frecuente la heteroplasmía.

La alta tasa de sustitución en la región control posibilita que nos encontremos, en ocasiones, una o más diferencias en la secuencia del ADNmt en la línea materna de una familia e incluso en distintas

muestras de un mismo individuo. El conocimiento de la tasa de mutación y de los mecanismos mediante los cuales las mutaciones se transmiten a la descendencia es importante en genética forense sobre todo para aquellos casos en los que las diferencias de las secuencias que se están cotejando son mínimas (diferencias de una sola base o diferencias en heteroplasmías) para evitar falsas exclusiones y para la valoración estadística de los resultados.

La secuencia de todo el ADN mitocondrial y no solo la región control es cada vez más frecuente sobre todo en aquellos laboratorios que disponen de tecnología de secuenciación de nueva generación ya que permiten la subdivisión de los haplogrupos clásicos y añade poder de discriminación.

El genoma mitocondrial es particularmente importante en el análisis de pelos y cabellos y de muestras degradadas, ya que en estos casos las probabilidades de éxito en la amplificación del ADNmt son muy superiores a la de los marcadores nucleares. Los primeros casos en el que los resultados del análisis de ADNmt fueron llevados a los tribunales fueron el caso P.W Ware, en Estados Unidos en Junio de 1996 realizado por el FBI a raíz de un caso de violación y posterior asesinato en el estado de Tennessee y simultáneamente otro caso criminal resuelto por nuestro laboratorio (Sumario 2/95, Juzgado de 1^a Instancia e Instrucción de Puente Genil, Córdoba; informe Instituto Medicina Legal Santiago 23/1996). Posteriormente se aplicó en el caso Alcàsser, también por nuestro grupo (Audiencia de Valencia, 287/1997).

Por su mejor comportamiento en muestras degradadas, el ADNmt es esencial para muchos casos de identificación a partir de restos óseos. Se han obtenido secuencias de ADNmt en muestras de miles de años y la prueba ha servido para solucionar numerosos enigmas históricos como la identificación de los restos de la familia Romanov.

La mayoría de los laboratorios que de Genética forense utilizan hoy día el ADNmt, aunque en casos complicados este tipo de pericia sólo la deben realizar laboratorios muy especializados. Los mayores problemas que la prueba de ADNmt tiene son el control de la contaminación y la valoración estadística. La Sociedad Internacional de Genética Forense (ISFG) ha publicado recomendaciones estrictas para el uso apropiado e interpretación de los perfiles de ADNmt (Carracedo et al. 2000).

La valoración estadística exige que se disponga de bases de datos poblacionales muy amplias (es decir, de perfiles de ADNmt totalmente anónimos con el fin de estimar su frecuencia) y en este sentido se está haciendo un esfuerzo colaborativo importante a nivel mundial siendo la base de datos más importante la denominada EMPOP (<http://empop.online/>), que es coordinada por el Instituto de Medicina Legal de Innsbruck (Austria).

■ 3.5. Los polimorfismos del cromosoma Y

A pesar de representar solo el 2% del componente cromosómico humano, el cromosoma Y posee unas características que le diferencian del resto de los cromosomas y le confieren gran utilidad desde el punto de vista tanto forense como antropológico y que son:

- a) Es uno de los cromosomas humanos más pequeños, con un tamaño de aproximadamente 60 millones de pares de bases (Mb).
- b) El 60% de su DNA está constituido por secuencias altamente repetidas.
- c) La mayor parte del cromosoma Y no recombina durante la meiosis. Esta falta de recombinación, determina que todas las secuencias localizadas en la parte que no recombina son heredadas como un bloque de padres a hijos, por lo que se transmite exclusivamente por vía paterna. La única fuente posible de variación es la producida por eventos mutacionales.

d) Presenta una baja diversidad.

A pesar de la gran escasez de polimorfismos existente en este cromosoma, si se compara con el resto, en la última década se han incrementado enormemente los estudios realizados sobre los distintos marcadores específicos de este cromosoma y de todos ellos los más interesantes a efectos forenses son también los microsatélites (STRs).

Actualmente se pueden encontrar en bases de datos genómicas centenares de STRs de cromosoma Y y también se ha estandarizado su uso. Así, los STRs que integran el llamado “haplotipo mínimo” (usados por todos los laboratorios forenses en la actualidad) se encuentran en los multiplexes comerciales, que incluyen, además, un elevado número de STRs.

Los microsatélites localizados en el cromosoma Y han irrumpido con gran fuerza en el panorama de los marcadores genéticos de uso forense, debido a que suponen una ayuda inestimable para ciertas situaciones forenses específicas como son algunos casos de investigación de la paternidad difíciles y especialmente casos criminales con mezcla de ADN masculino y femenino.

En la investigación de paternidad los polimorfismos de cromosoma Y se emplean especialmente en aquellos casos en los que no hay muestra del presunto padre y sus supuestos hijos son varones. Así, si se cuenta con otro familiar masculino de la línea paterna, su cromosoma Y será idéntico al del padre no disponible y su supuesto hijo varón. Pero en estos casos, hay que tener en consideración que el resultado basado exclusivamente en microsatélites del cromosoma Y, no excluye como padre a ningún otro varón de esa línea paterna. Por lo tanto, el estudio debe complementarse con marcadores autosómicos en el caso de que sea necesario eliminar esa posibilidad.

Pero, sobre todo, los polimorfismos de cromosoma Y son importantes en el análisis de muestras en delitos contra la libertad sexual en las que el esperma u otras células del agresor están mezcladas con células femeninas de la víctima.

En caso de esperma se suelen separar las fracciones masculina y femenina mediante lisis diferencial posibilitando así la obtención del perfil genético del agresor. Pero esta técnica es muy laboriosa y no siempre resulta exitosa, al no conseguirse siempre la completa separación de las dos fracciones. Lo mismo ocurre cuando hay cualquier mezcla hombre-mujer con un componente minoritario del varón (por debajo de un 10% de una población celular solo se ve tras la PCR la población mayoritaria). El uso de marcadores de cromosoma Y soluciona este problema técnico.

A finales de la década de los 90 nuestro grupo desarrolló los primeros multiplexes para análisis de STRs de cromosoma Y (Gusmao et al. 1999) y que permitió su uso en casos de gran trascendencia como el caso Baneheia (la agresión sexual y asesinato de dos niñas en Kristiansand- Noruega).

A pesar de resultar evidente su utilidad, estos marcadores presentan, como hemos dicho, una limitación: todos los individuos de la misma línea paterna compartirán idéntico perfil haplotípico de cromosoma Y por lo que no podrán ser excluidos como autores de un delito si se presenta ese problema.

Además, como ocurre con el ADNmt, no hay recombinación lo que implica que las frecuencias haplotípicas no puedan ser estimadas como producto de las frecuencias alélicas, por lo que el análisis estadístico de los marcadores microsatélites de cromosoma Y es más complejo que el de los marcadores autosómicos.

Con todo, los polimorfismos de cromosoma Y están siendo utilizados en todos los laboratorios forenses actualmente y han servido para

arrojar luz sobre casos criminales importantes sobre todo relacionados con agresiones sexuales.

También está siendo cada vez más importante el uso de polimorfismos nucleotídicos simples (SNPs) de cromosoma Y especialmente usando técnicas de secuenciación de nueva generación porque aumentan el poder de discriminación.

La Sociedad Internacional de Genética forense (ISFG) ha publicado recomendaciones para el uso correcto de estos polimorfismos, su nomenclatura y especialmente la valoración estadística de los resultados, problemas que comparte con el ADNmt (Gill et al. 2001) Como en éste, existe la necesidad para los polimorfismos de cromosoma Y de grandes bases de datos poblacionales para estimar la frecuencia de los haplotipos y se ha realizado un esfuerzo colaborativo a nivel mundial muy importante en este sentido con la creación de la base de datos YHRD (www.ystr.org) que está coordinada por el Instituto de Medicina Legal de la Universidad de Berlín.

STRs y SNPs del cromosoma X son ocasionalmente usados en la resolución de casos de paternidad difíciles como herramientas complementarias a todas las anteriores (Gomes et al. 2009).

■ 3. 6. *SNPs y fenotipado forense por ADN*

A diferencia de otros campos de la Genética, los avances tecnológicos en el área forense suelen tener una aplicación a la realidad pericial relativamente lenta por la necesidad de validación previa y de incorporación a programas de control de calidad.

Los polimorfismos de más futuro, y ya en la mayoría de los casos en una fase de validación avanzada, son los más simples, esto es los SNPs de cromosomas autosómicos. Estos poseen una serie de propiedades que los hacen muy útiles en pruebas forenses como

la posibilidad de amplificar por PCR fragmentos muy pequeños, lo que les hace especialmente útiles en material degradado y como su tasa de mutación es muy baja son idóneos para pruebas de paternidad.

Frecuentemente, debido a la alta tasa de mutación de los STRs, aparecen en las pruebas de paternidad inconsistencias que parecen exclusiones pero que son debidas a mutaciones. Al incluirlas en los cálculos estadísticos la probabilidad de paternidad baja drásticamente. El uso de paneles de SNPs está solucionando todos esos casos. Además, está demostrando ser particularmente útil en los casos en los casos de paternidad con relaciones familiares en el grupo (por ejemplo, que los posibles padres sean dos hermanos), así como en paternidades que se han de realizar a partir de material degradado (por ejemplo, tras exhumación de los restos óseos del presunto padre).

El uso de *microarrays* de SNPs de alta densidad (con hasta un millón de SNPs) está revolucionando también la investigación de relaciones relativamente lejanas de parentesco (tío/sobrino por ejemplo) y está posibilitando comparaciones de relaciones de parentesco que con los microsatélites no son posibles (Lareu et al., 2012).

El número de SNPs que se necesitan a efectos forenses es relativamente bajo comparado con otras aplicaciones de los SNPs en Genética humana. Unos 50-60 SNPs de frecuencias equilibradas tienen aproximadamente el mismo nivel de discriminación que 12 STRs. El grupo SNPforID (www.SNPforID.org), que fundamos, ha validado un set de 52 SNPs autosómicos que está siendo muy empleado y también diversos set de SNPs para otras aplicaciones forenses que son usados por muchos laboratorios del mundo que disponen de esta tecnología, y que hemos podido aplicar en casos de muestras de especial dificultad como la identificación de víctimas del Tsunami asiático (Sánchez et al. 2006).

También hemos desarrollado y patentado el uso de Indels (polimorfismos muy simples de inserción-delección más fáciles de usar en muestras difíciles) para identificación forense (Pereira et al. 2009) y descubiertos SNPs más resistentes a la degradación al estar protegidos por nucleosomas (Freire-Aradas et al. 2012).

Quizás la aplicación más novedosa de los SNPs es lo que se denomina "Fenotipado forense por ADN" (*Forensic DNA Phenotyping*), que incluye la determinación del origen geográfico, de las características físicas y de la edad de la persona que ha dejado una muestra biológica a partir del análisis de la misma.

Para determinación de la ancestralidad se usan unos SNPs específicos denominados AIMs (Marcadores Informativos de Ancestros, *Ancestry Informative Markers*) que tienen diferencias muy importantes entre poblaciones. Este tipo de prueba la hemos empleado con éxito por vez primera en los atentados del 11-M de Madrid para predecir el origen geográfico de perfiles no identificados encontrados en objetos importantes para la investigación judicial del caso (Phillips et al. 2012). La eficacia del método es bastante alta hasta el punto de poder predecirse con una elevada probabilidad en muchos casos si una muestra es sureuropea o norteafricana, dos poblaciones tan próximas geográficamente y con una larga historia compartida.

Los SNPs son importantes para la predicción de características físicas de un individuo a partir de una muestra con fines de investigación policial. Así, a partir de un vestigio biológico, ya se puede decir con alta probabilidad algunas características físicas como la pigmentación y especialmente el color de los ojos, pelo y de la piel, la forma del pelo y hemos desarrollado paneles de SNPs al efecto así como herramientas matemáticas para la predicción (Maroñas et al. 2015). Aún se está muy lejos de tener un retrato robot de una persona a partir de una muestra biológica, pero se está realizando una investigación importante al

efecto, especialmente en Europa a través del proyecto H2020 VISAGE en el que participamos (de la Puente et al. 2021).

Las técnicas de secuenciación de nueva generación también están produciendo una revolución al permitir el análisis simultáneo de STRs, SNPs para identificación, AIMS y análisis de marcadores de características físicas y también abriendo nuevas posibilidades para el análisis de ADN no humano (metagenómica, análisis de suelos, análisis de polen, tráfico ilegal de especies protegidas, etc). Con estas tecnologías mediante el análisis masivo de genoma completo, se ha logrado incluso diferenciar gemelos univitelinos, uno de los retos tradicionales en el campo forense. Además, con esta tecnología, las muestras se pueden analizar con una gran cobertura y profundidad de lectura con lo que la sensibilidad en material degradado se incrementa.

En esta revolución tecnológica sin fin se está avanzando también en secuenciadores de molécula única que tendrán un impacto en el futuro en el análisis de muestras mezcladas.

También un campo emergente es la determinación, a través de marcadores de metilación, de la edad del individuo que dejó una muestra biológica.

La metilación de ADN regula la función de los genes y en un alto porcentaje se correlaciona con la edad. Con ensayos de metilación en un grupo selecto de marcadores nos hacemos una idea cada vez más aproximada de la edad del individuo que dejó una muestra (el error medio es de alrededor de tres años). El error es inferior en gente joven que en personas mayores.

También indicar que la metilación es tejido dependiente, y existen buenos marcadores para sangre y saliva y más recientemente de restos óseos, de gran importancia médico-legal. En este sentido hemos desarrollado marcadores de metilación en muchos tejidos que están siendo usados por todos los laboratorios del mundo (Freire-Arada et al. 2020).

Todos estos nuevos marcadores que hemos descubierto han permitido resolver casos criminales en muchos países. Un ejemplo es la Operación Minstead que permitió la detención de uno de los agresores sexuales en serie más importantes del Reino Unido o el asesinato de Eva Blanco, un crimen impune durante muchos años que permitió finalmente el arresto del culpable.

■ 4. OTROS ASPECTOS DEL USO DEL ADN EN MEDICINA FORENSE

■ 4.1. ADN en bajo número de copias y mezclas de perfiles de ADN

La sensibilidad de las técnicas actuales ha hecho posible que se puedan obtener perfiles de ADN a partir de sólo unas pocas copias del mismo (asir una prenda o un objeto unos pocos segundos ya es suficiente para dejar un perfil). Por desgracia esto ha hecho más compleja la interpretación de los resultados al aumentar el número de casos en los que existe una mezcla de perfiles.

El análisis de mezclas de ADN es pues una práctica habitual en la rutina forense. Su interpretación es delicada dado que se hace imposible diferenciar qué alelos pertenecen a cada contribuyente a la mezcla. Si además la mezcla está desequilibrada (uno de los contribuyentes aportó más cantidad de fluido biológico que el otro u otros) podemos cometer errores al asignar alelos que en realidad son artefactos de la amplificación (*stutters* o bandas tartamudas) o al no detectar alelos que realmente existen en la mezcla (*allelic drop out* o pérdida alélica).

Para solucionar los problemas de valoración estadística de mezclas de perfiles se han creado programas informáticos que nos ayudan en la interpretación de mezclas cuando no existe la posibilidad de la separación física de los perfiles genéticos.

El que haya una mezcla de perfiles no significa que todas las personas en la mezcla estén necesariamente involucradas en el caso. La sensibilidad de las técnicas actuales es tan alta que el riesgo de contaminación cruzada por transferencia primaria o secundaria siempre es una posibilidad que hay que tener en cuenta.

■ 4.2. *Automatización y rapidez del análisis forense*

Uno de los principales problemas en los laboratorios forenses es el gran número de datos electrónicos que se generan regularmente. Desde que una muestra llega al laboratorio hasta que se escribe el informe pericial son muchos los pasos que se dan y los resultados analíticos que se producen. Hemos de tener en cuenta el carácter judicial de las muestras que analizamos, y como tales han de estar controladas en todo momento, siguiendo una cadena de custodia tanto de los objetos como de las sub-muestras que se generan de ellos. Por tanto, en los últimos años ha sido necesario desarrollar sistemas informáticos que permitan el manejo fácil y seguro de toda esta información generada: los LIMS (*Laboratory Information Management Systems*). Estos sistemas nos permiten saber dónde están en cada momento las muestras que se analizan y en qué fase del análisis se encuentran (trazabilidad), nos proporcionan las herramientas necesarias para las revisiones administrativas de cada caso y contienen módulos analíticos para estudios de ADN (comparación y almacenamiento de perfiles genéticos, análisis estadísticos, etc).

Las técnicas de análisis en sí también están automatizándose. Existen hoy en día robots para extraer ADN de un elevado número de muestras, aunque aún no están preparados para muestras críticas.

Los sistemas miniaturizados compactos (*lab-on-a-chip*) están actualmente en fase de diseño y experimentación. Han sido de muy difícil desarrollo al basarse, aun actualmente, la identificación en STRs,

lo que exige recorridos electroforéticos relativamente largos, pero han cobrado un nuevo auge con la potencial aplicación de los SNPs. En el futuro próximo se dispondrá de sistemas que se puedan llevar a la escena del crimen y estén conectados de forma directa con bases de datos. En algunos países, dada la insuficiencia actual de este tipo de aproximaciones, se utilizan laboratorios móviles que se llevan a la escena del crimen para tratar de minimizar el tiempo de respuesta.

■ 5. APLICACIONES MÉDICO-LEGALES DE LOS POLIMORFISMOS DE ADN.

■ 5.1. *Aplicaciones en investigación de la paternidad, identificación y criminalística*

Como hemos dicho en la introducción, el análisis de los polimorfismos de ADN ha supuesto un cambio radical en las posibilidades del laboratorio de Genética forense y Medicina legal.

En la investigación de la paternidad, antes del desarrollo de esta nueva metodología, se solucionaban la casi totalidad de los casos con los marcadores clásicos. Sin embargo, el uso de polimorfismos del ADN ha simplificado la prueba, la ha hecho más barata y ofrece, además, mayor posibilidad en casos difíciles como aquellos en los que el presunto padre ha fallecido y hay que realizar la investigación de la paternidad a través de restos cadavéricos o de familiares directos del mismo, o en los diagnósticos prenatales de paternidad (en casos de violación, por ejemplo). Todos estos casos eran difícilmente abordables con la metodología anterior al descubrimiento de los polimorfismos de ADN repetitivo.

La identificación de individuos a partir de restos óseos es ahora posible, y, aunque no siempre se consiguen resultados por el deterioro de las

muestras se ha podido ayudar en desastres de masas, identificación de desaparecidos por catástrofes naturales o por violencia, y muchas familias han podido recuperar los restos de sus seres queridos. También se han resuelto muchos enigmas históricos y las técnicas de ADN antiguo y los avances metodológicos hace que tengamos éxito en la mayoría de los casos.

En criminalística biológica la revolución ha sido total, particularmente en el análisis de manchas de esperma, de pelos y cabellos, saliva, o manchas minúsculas de sangre, dado que, en estos vestigios, se podía dar muy poca información sobre la persona a quien pertenecen utilizando marcadores clásicos.

Hoy a partir de un único cabello o de un mínimo número de espermatozoides recogidos en cavidad bucal o una mancha envejecida y minúscula de sangre se puede, en muchas ocasiones, aportar datos de gran valor sobre la individualidad de ese vestigio, lo que era totalmente impensable hace pocos años.

Está siendo especialmente importante la aplicación del polimorfismo del ADN en los delitos contra la libertad sexual, delitos en los que ante la negativa del presunto culpable no suelen existir más pruebas indiciarias que las proporcionadas por posibles restos de esperma en prendas y en cavidad vaginal o anal. El esperma es un vestigio idóneo para el análisis de ADN y los marcadores clásicos apenas aportaban datos de utilidad salvo casos excepcionales.

Y, finalmente, se puede analizar ADN a partir del simple contacto con un objeto, aunque la baja cantidad de ADN y la contaminación hacen muchas veces difícil la interpretación de los hallazgos.

■ 5.2. *Las bases de datos de ADN con fines de identificación criminal*

El potencial del ADN como medio de identificación hizo que pronto se propusiese la realización de bancos de datos de perfiles de ADN de delincuentes.

El primer país con bases de datos de perfiles de ADN y en el que son más amplias es el Reino Unido. Así se implantaron en Inglaterra en 1995, seguido de Irlanda del Norte y Escocia en 1996, Nueva Zelanda también en 1996, Holanda, Eslovaquia y Austria en 1997 y Estados Unidos, Alemania y Eslovenia en 1998 fueron los siguientes países y poco a poco todos los demás países avanzados las fueron implantando y desarrollando una legislación específica. Hay legislación específica sobre bases de datos de ADN en la mayoría de todos los países de la Unión Europea y la mayoría de los países desarrollados del mundo.

La primera base de datos y la más amplia es la del Reino Unido y contiene más de tres millones de perfiles de ADN, introduciéndose más de 1000 perfiles diarios de sospechosos, convictos o muestras encontradas en el lugar de los delitos.

Existe una gran diversidad legislativa entre países europeos en relación con quién puede ser incluido en las bases de datos, el tiempo que deben permanecer los perfiles en la base de datos después de la puesta en libertad de los individuos, sobre si se conserva muestra de ADN o sólo perfil de ADN, etc.

La base de datos nacional de ADN de España se puso en marcha con la aprobación de la Ley Orgánica 10/2007 y posibilita el registro de perfiles de ADN de sospechosos, detenidos e imputados cuando se trate de delitos graves, así como de vestigios biológicos obtenidos en el marco de una investigación criminal y de restos cadavéricos en la identificación de personas desaparecidas. Alberga más de

500,000 perfiles de ADN de personas conocidas, además de en torno a 150.000 perfiles de ADN dubitados, es decir, perfiles que no han sido identificados, hallados en lugares de delitos. La toma biológica de muestras para la práctica de la prueba de ADN y su registro en la base de datos con el consentimiento del imputado/investigado, precisa de la asistencia de un abogado cuando el imputado se encuentra detenido o, en su defecto, de autorización judicial. En todo caso el investigado será informado de los derechos que le asisten respecto a la inclusión de su perfil en la base de dato

En España se incluyen en las bases de datos perfiles procedentes de delitos contra las personas (homicidios, delitos contra la libertad sexual, narcotráfico, terrorismo y robo con violencia). Solo se pueden obtener muestras de los sospechosos por orden judicial o con consentimiento informado con asistencia letrada.

Muchos países tienen organismos reguladores de las bases de datos como el Reino Unido (Forensic DNA Regulator) y en España la Comisión Nacional Para el Uso Forense del ADN (CNUFDNA) en los que participamos desde su creación.

Las bases de datos han demostrado su eficacia en la investigación de delitos con alta tasa de reincidencia y particularmente los delitos contra la libertad sexual y delitos contra la propiedad. La limitación de su uso y no extenderla a la totalidad de la población obedece al necesario equilibrio entre seguridad y libertad individual (en el sentido de autodeterminación de la información y control del ciudadano) pero existe un debate ético abierto sobre hasta donde deben de extenderse (Guillén et al, 2000).

Las bases de datos de ADN incluyen perfiles de ADN de loci microsatélites que previamente se han estandarizado. En Europa se incluye en todas las bases al menos todos los marcadores ESS

(*European Standard Set*). Las bases de datos están muy protegidas en el acceso a la información y se separan en ficheros para garantizar el anonimato excepto de aquella coincidencia de perfiles que se está buscando.

Los perfiles contienen información sensible (se pueden obtener datos de parentesco por ejemplo y datos sobre algunas condiciones médicas, especialmente cromosopatías en cromosomas sexuales) por lo que las bases de datos deben siempre estar legisladas y protegidas adecuadamente.

■ 5.3. *Medicina forense humanitaria*

La medicina legal humanitaria hace referencia al conjunto las actividades forenses encaminadas a aliviar el sufrimiento humano y proteger la dignidad de las víctimas de conflictos armados y catástrofes, llevadas a cabo de una manera neutral, imparcial e independiente y bajo la tutela de leyes y organismos internacionales humanitarios.

Es una actividad interdisciplinaria, transversal a las ciencias forenses y donde la genética forense juega un papel esencial, si bien la protocolización y coordinación es esencial (Salado-Puerto et al. 2021).

Muchas de estas actividades en el mundo se realizan bajo la coordinación del Grupo Forense de la Cruz Roja Internacional y se están realizando continuamente esfuerzos en todo el mundo ligados a catástrofes o conflictos armados en muchos de los cuales participamos. En España cobran especial importancia los esfuerzos destinados a la identificación de víctimas de la Guerra civil.

■ 6. EL VALOR DE LA PRUEBA DE ADN

■ 6.1. *Introducción. El concepto de probabilidad*

Seguramente el avance más importante en la historia de las Ciencias Forenses haya sido la introducción de la valoración estadística de la prueba en los informes forenses.

En la ciencia hay cambios que son aditivos, y que suponen un avance sobre una idea establecida (por ejemplo, los STRs sobre los minisatélites o la reciente introducción de los SNPs) y hay cambios disruptivos que son más trascendentes y que suponen un cambio total de paradigma (como ocurrió con el descubrimiento y aplicación forense de los polimorfismos de ADN) y que son más difíciles de introducir pues suponen cambios importantes en las organizaciones y en los conceptos.

La valoración estadística de la prueba es uno de estos últimos y supuso el paso de una medicina forense artesanal basada en la intuición y experiencia, que aplica modelos heurísticos y que da un valor absoluto a la opinión del perito, a una medicina forense basada en la evidencia, en la que la opinión se basa en datos, en el razonamiento y en el que la incertidumbre de la opinión se cuantifica de forma probabilística.

Porque, efectivamente, cualquier opinión y decisión tiene incertidumbre y la probabilidad no es más que una medida de la incertidumbre de un suceso. Es como una escala en la que de acuerdo con la primera ley de la probabilidad se le otorga un valor 0 a un suceso imposible y 1 a un suceso que es seguro que ocurrirá. 0,5 sería un suceso tan probable como improbable.

Es frecuente en textos jurídicos asimilar probabilidad a incertidumbre, cuando en realidad se trata de una medida de esa incertidumbre, que no siempre se puede calcular en la diversidad de pruebas periciales

pero que, afortunadamente, en el caso de la prueba de ADN hemos aprendido a hacerlo.

La idea de probabilidad surgió hace muchos siglos ligada a los juegos de azar y se introdujo pronto un concepto clásico de probabilidad como un cociente entre los casos favorables y casos posibles de un suceso (por ejemplo, un lanzamiento de un dado). Pronto se vio que no siempre un suceso se podía ensayar, pero si, a veces, se podía contar las veces que ocurría (por ejemplo para determinar la probabilidad de que nazca un niño o una niña contar el sexo en un número de nacimientos) y así se introdujo el concepto frecuentista de la probabilidad.

Sin embargo, las probabilidades que utilizamos a diario no entran en ninguno de estos conceptos y lo que hacemos es estimar la probabilidad de un suceso, que es modificada por una serie de circunstancias que nos van sucediendo o por una serie de pruebas que vamos obteniendo.

El matemático inglés Bayes elaboró un teorema (Teorema de Bayes) que permite calcular la probabilidad *a posteriori* de un suceso, a partir de una probabilidad inicial (que se denomina *a priori*) y que tiene en cuenta las probabilidades de circunstancias que influyen y que se denominan condicionadas.

La estadística bayesiana es la base de la teoría de la decisión y es el principio lógico-matemático que utilizamos en Genética Forense y que debe utilizar el juez si quiere combinar la probabilidad que indicamos los peritos en nuestro informe con el valor *a priori* que sobre la culpabilidad e inocencia del acusado tenga antes de la prueba pericial.

Pero ¿el juez tiene que utilizar probabilidades? ¿No tiene que tomar una decisión fuera de toda duda razonable?

Lo que muchas veces se ignora es que la sola idea de duda razonable implica probabilidad. El juez toma decisiones puramente

probabilísticas y solo cuando la incertidumbre sobre la culpabilidad es tan baja que en un contexto determinado (que no es independiente de la magnitud de la pena) pasa un umbral concreto, es cuando se pronuncia a favor de la culpabilidad.

■ 6.2. *La interpretación de la prueba biológica*

Cuando se analizan polimorfismos genéticos en manchas biológicas y se trata de ver si corresponden a un individuo, cuyo ADN también es analizado, pueden suceder dos situaciones: que no coincidan varios marcadores analizados o que coincidan todos.

En el primer caso podemos decir que la mancha analizada no corresponde al individuo con un margen de error prácticamente despreciable y que depende, en todo caso, de la seguridad analítica del laboratorio, de ahí la importancia de la acreditación y los controles de calidad.

El problema se presenta cuando coinciden los grupos analizados en el individuo y la mancha.

Antes de nada hay que aclarar que, aunque coincidan varios marcadores, siempre existirá una incertidumbre sobre si la mancha pertenece al individuo, que, en muchas ocasiones, puede ser mínima, pero siempre es cuantificable y no puede hablarse en ningún caso de incriminación o seguridad absoluta. Siempre se ha de proceder a la valoración probabilística de la coincidencia de perfiles de ADN.

La necesidad de la valoración probabilística es clara: Imaginemos que una mancha de sangre es encontrada en la escena del crimen, y que existe un acusado cuya sangre se analiza. En ambos, mancha y acusado, se estudia el grupo AB0 y los dos poseen el grupo A. Como quiera que el grupo A lo posee cerca del 50% de los individuos, intuitivamente ya se entiende que esa coincidencia tiene escaso valor probatorio.

Pero imaginemos que se analiza un polimorfismo de ADN, y que tanto la mancha como el acusado tienen el genotipo 9-11, que lo posee una persona de cada cien. Intuitivamente ya se entiende que la prueba científica tiene ahora un valor superior que en el caso anterior. Pero en este último caso la prueba se puede presentar ante el juez, como ahora veremos, de forma muy diferente.

La acusación puede presentar el caso así: "El análisis del laboratorio forense tiene en este caso una enorme importancia. El grupo encontrado lo posee sólo el uno por cien de la población, de modo que sólo hay un uno por ciento de probabilidades de que la mancha provenga de otro que no sea el acusado. Es decir, solo hay el uno por ciento de probabilidades de que algún otro haya cometido el crimen, de modo que el acusado tiene un 99% de probabilidades de ser culpable".

La defensa puede al contrario decir: "La prueba del laboratorio forense tiene una importancia muy escasa. Sólo el uno por ciento de la población posee ese grupo de ADN, pero en una ciudad como esta...(supongamos que el crimen se cometió en Madrid), con al menos 500.000 personas en edad de cometer el crimen, ese grupo sería encontrado en 5000. El ADN muestra pues que el acusado es una de las 5000 personas de la ciudad que pudo haber cometido el crimen. Con sólo una posibilidad en 5000 no solo es que no se pueda condenar a nadie ya que tiene muchísimas más posibilidades de ser inocente".

Ninguno de estos argumentos es correcto de forma aislada y han sido denominados la falacia del fiscal y la falacia de la defensa, por Thompson y Schumann (1987) quienes, además, demostraron que presentando la prueba de forma aparentemente aséptica (esto es que el perito diga escuetamente que el grupo lo posee el uno por ciento de la población), un elevado porcentaje de individuos cae espontáneamente en una de las dos falacias. Si además se presenta exclusivamente uno de los dos argumentos la mayoría de las personas piensan que es cierto.

Pero, ¿cuál es la posición correcta?

La verdad es que la solución dista mucho de ser intuitiva y la manera correcta de valorar la prueba necesita ser analizada y comprendida y se precisa una valoración estadística que debe de ser presentada y comunicada de forma adecuada.

Una posibilidad podría ser utilizar porcentajes, pero no se debe porque a menudo en este caso se confunden los porcentajes entendidos como frecuencia con el porcentaje a posteriori de culpabilidad. Por ejemplo, se podría escuchar: “este perfil de ADN lo tiene el 1% de la población, de modo que solo uno de cada 100 tiene ese perfil por lo que el acusado tiene el 99% de posibilidades de ser culpable”.

Esta es la típica “falacia del fiscal”. Que el perfil de ADN lo tenga el 1% de la población no significa ni mucho menos que el acusado tenga el 99% de probabilidad de ser culpable. En la falacia el 1% se está refiriendo únicamente a la medida de una característica (genética en este caso) en la población y en el 99% (deducido al restar el 1% al 100%) se están teniendo en cuenta hechos que ni mucho menos están probados con sólo el análisis genético (que el acusado estuvo en la escena, que dejó su ADN y que además cometió el delito). Por tanto, con este razonamiento incorrecto, el perito está suplantando al juez, está afirmando que por el hecho de la coincidencia el acusado es culpable sin tener ninguna otra prueba, en definitiva, está estimando un *a priori* de culpabilidad que el perito no puede ni tiene por qué saber.

Cuando un perito dice por ejemplo (que nunca debería) que la probabilidad de paternidad es del 99,99% lo hace partiendo de una probabilidad a priori del 50% (tan posible que sea el padre como que no lo sea), pero si el a priori es más bajo (si el juez tiene pruebas claras de la no paternidad) la probabilidad a posteriori, después de la prueba de ADN sería también considerablemente más baja. Desgraciadamente

aún se utiliza la probabilidad a posteriori en pruebas de paternidad y aunque se especifica en el informe que se calcula con una probabilidad a priori de 0,5 poca gente entiende la importancia del valor a priori, de modo que, con frecuencia, se comprende mal ese valor.

Por fortuna en materia penal se consiguió evitar su uso (aunque no sin esfuerzos).

También podríamos utilizar una presentación de la probabilidad de coincidencia de perfiles en forma de frecuencias (esto es, uno de cada 100 o uno de cada millón tienen ese perfil de ADN) pero no lo hacemos porque está demostrado que con su empleo es muy fácil caer en la falacia del fiscal y de hecho se incurre en ella intuitivamente.

Para poder realizar una valoración correcta es necesario recurrir al teorema de Bayes que, como dijimos, sirve para conocer las probabilidades finales de un suceso a partir de las probabilidades iniciales, dada cierta información o informaciones adicionales obtenidas. El método proporciona una forma adecuada de incorporar información previa de un suceso además de permitir incorporar información posterior cuando ésta sea accesible y así con ella, además, el perito es capaz de ofrecer al juez los resultados de la prueba genética de una forma más cómoda para él, con el fin de que éste pueda combinar la información obtenida en la prueba de ADN con otras informaciones no genéticas obtenidas durante el proceso.

Todo ello solo es posible valorando la prueba con una lógica bayesiana que permite, además, evaluar los resultados de los datos genética desde una perspectiva equilibrada entre acusación y defensa, mediante un cociente llamado Razón de verosimilitud (RV) o cociente bayesiano de probabilidad (en inglés, *likelihood ratio*, LR)

Para ello es necesario enunciar dos hipótesis sobre los hechos, por ejemplo:

H_a (hipótesis de la acusación) = la mancha hallada en la escena del crimen pertenece al acusado

H_d (hipótesis de la defensa) = la mancha hallada en la escena del crimen NO pertenece al acusado

La RV nos mide la probabilidad de haber obtenido los resultados del análisis genético de la prueba y de la muestra del acusado (sea cual sea este resultado, es decir, coincidan sus perfiles genéticos o no) bajo las dos hipótesis mencionadas. En términos más entendibles, nos mide cuántas veces es más probable haber obtenido los resultados genéticos si suponemos que el acusado dejó la prueba en comparación al supuesto de que otro individuo dejó la mancha en la escena del delito. Y se formula de la siguiente forma:

$$RV = \frac{P(E/H_a) \text{ probabilidad del hallazgo científico suponiendo que la mancha es del acusado}}{P(E/H_d) \text{ probabilidad del hallazgo suponiendo que la mancha NO es del acusado}}$$

Siendo E = prueba (el resultado genético en la muestra hallada en la escena y en la muestra del acusado) y P = probabilidad.

Supongamos que el perfil genético hallado en la mancha de la escena coincide perfectamente con el perfil hallado en la muestra indubitada del acusado. Evidentemente, bajo el supuesto de que el acusado dejó la mancha (H_a), encontraremos su perfil genético en la evidencia con probabilidad 1 (con probabilidad del 100% en forma de porcentaje, es decir, siempre) pues no puede aparecer en la mancha un perfil genético distinto al del acusado si es él el dueño del fluido biológico que apareció en la escena. Por tanto, el numerador del cociente de la RV será 1 en este caso: $P(E/H_a) = 1$.

Pero bajo el supuesto de que la mancha de la escena NO pertenece al acusado, la probabilidad de la evidencia cambia. Si la mancha no es del acusado tiene que pertenecer a alguien de iguales características al

acusado (con el mismo perfil genético) y por tanto esta probabilidad se traduce en la frecuencia con que ese perfil genético aparece en la población (por ejemplo 6 de cada 100 personas). Por tanto, el denominador del cociente de la RV será en este ejemplo: $P(E/H_d)=0,06$

Ahora sólo tenemos que calcular la RV total: $RV = 1/0,06 = 16,6$.

Pero ¿qué significa realmente este resultado? Significa que es 16,6 veces más probable hallar el perfil genético encontrado en la mancha de la escena si suponemos que la mancha la dejó el acusado (H_a) que si suponemos que la dejó otra persona (H_d). Es decir, la evidencia muestra un resultado a favor de la hipótesis de la acusación (16,6 veces más a favor de la acusación respecto a la defensa).

Cuando el resultado de la RV es igual a 1, la evidencia es neutra, es decir, apoya por igual la hipótesis de la acusación y la de la defensa. Y finalmente, cuando la RV es menor que 1, la evidencia apoya la hipótesis de la defensa. Por tanto, por medio de la RV, el juez puede hacerse una idea del significado real de la prueba genética. En muchos casos, las RV obtenidas con la prueba genética van a ser abrumadoras (RV del orden de millones, es decir muy a favor de la hipótesis de la acusación), pero, como veremos en apartados posteriores, esto no es siempre así, pues no siempre se logran buenos resultados en el análisis de la evidencia biológica (por el mal estado de conservación del ADN o por la poca cantidad que contiene). Por otro lado, a veces el genetista forense se ve obligado a analizar otros tipos de ADN distintos a los analizados rutinariamente, y como veremos, estos otros tipos de ADN no tienen un poder de discriminación tan elevado.

Pero no acaban aquí las ventajas de la valoración de la prueba desde el punto de vista bayesiano. Apuntábamos al principio de este apartado que esta manera de evaluar la prueba permite al juez combinar los resultados del análisis genético con otros resultados no genéticos

obtenidos tras todo el proceso. Se logra simplemente multiplicando el valor obtenido en la RV por la probabilidad de la culpabilidad antes de la prueba pericial (llamada probabilidad *a priori*). Esta multiplicación resulta en lo que llamamos probabilidad *a posteriori* y representa la probabilidad de la “culpabilidad” teniendo en cuenta la prueba pericial, es decir, exactamente lo que el juez quiere saber. Su formulación es muy sencilla:

$$P_{a\ posteriori} = P_{a\ priori} \times RV$$

Para poder calcular la probabilidad *a priori*, el juez tiene que pensar en toda la información de la investigación en forma de apuesta. Al llegar la prueba pericial el juez tiene una idea de la “culpabilidad” o “no culpabilidad” del acusado después de todo el proceso, de las pruebas testificales y otras pruebas periciales. Se puede plasmar esta información en forma numérica, por ejemplo en forma de apuesta (1000 a 1 a favor de la inocencia si el juez considera que el acusado es inocente con muchas posibilidades, 100 a 1 a favor de la culpabilidad por ejemplo).

Para valorar, de forma objetiva, la prueba científica, el juez no tendría más que multiplicar- y aquí es donde el teorema de Bayes se aplica- su grado de creencia previo sobre la culpabilidad del acusado, expresado en forma de apuesta, por la razón de verosimilitud (RV) como se ve a continuación:

<i>A priori</i>	RV	<i>A posteriori</i>
1000 a 1 a favor de inocencia	100	10 a 1 a favor de inocencia (0,001 x 100 = 10)
1 a 1 (mismas posibilidades de culpabilidad o inocencia)	100	100 a 1 a favor de culpabilidad (1 x 100)
1000 a 1 a favor de culpabilidad	100	100000 a 1 a favor de culpabilidad (1000 x 100 = 100000)

Así, por ejemplo, si el juez piensa que el acusado es bastante más culpable que inocente (por ejemplo 1000 a 1 a favor de la culpabilidad) y además se analiza una mancha de sangre hallada en la ropa de un acusado y el perfil genético coincide con el de la víctima (por ejemplo con una $RV= 1$ millón), la probabilidad a posteriori de culpabilidad se ve muy incrementada y es de mil millones a 1 a favor de la culpabilidad).

Por el contrario, si no existe prueba alguna que incrimine al acusado, solo una coincidencia fortuita en la base de datos y el juez estima que puede haber al menos 10 millones de personas en edad de cometer el crimen con ese perfil en la población, si el perito indica que la RV es de 5 millones a 1 a favor de la hipótesis de la acusación (lo que podría parecer una prueba abrumadora a favor de la culpabilidad), multiplicando ambos factores el acusado tiene el doble de posibilidades de ser inocente, esto es 2 a 1 a favor de la inocencia, multiplicando como hemos hecho en el caso anterior.

Otra de las ventajas de este enfoque es que delimita perfectamente el papel del juez y del perito. El juez es el que debe valorar la prueba en conjunto; y con la aproximación bayesiana se evita que el perito haga las funciones de juez. El perito genetista no dispone de la información no genética que el juez conoce y no es función del experto emitir una opinión sobre la culpabilidad o inocencia del acusado.

¿Pero no es siempre la probabilidad altísima en la prueba de ADN en caso de coincidencia de perfiles?

En la mayor parte de los casos es ciertamente elevadísima pero no siempre. Cuando se utiliza ADN mitocondrial o polimorfismos de cromosoma Y es muchas veces más baja y sobre todo puede ser baja en el caso de perfiles obtenidos de muestras mezcladas, con muy poca cantidad de ADN o de mala calidad, que representan una de las mayores dificultades para el cálculo estadístico para los peritos.

Los efectos debido al azar que se producen en la PCR (un método para multiplicar la cantidad de ADN de la que se dispone) producen artefactos que complican la evaluación estadística de los perfiles. Sin embargo, en los últimos años, fruto de un gran esfuerzo científico se ha desarrollado un marco matemático muy robusto de interpretación de este tipo de perfiles, lo que unido al desarrollo de software libre y al gran impulso de estandarización, hace que seamos capaces en la actualidad de proporcionar una razón de verosimilitud (esto es, una probabilidad de coincidencia de perfiles equilibrando la visión de la acusación y la visión de la defensa) en muchos de estos casos complejos, pero, ciertamente, no siempre se consiguen probabilidades (RV) altas.

Ha mejorado mucho la capacitación de los peritos en el cálculo probabilístico y también su interpretación por los jueces, gracias a muchos esfuerzos que estamos haciendo a nivel educativo particularmente con nuestra participación en la Escuela Judicial de Barcelona y en muchos cursos de formación.

La red ruropea de excelencia EUROFORGEN (www.euroforgen.eu), que coordinamos junto con el Instituto de Medicina Legal de Colonia fue un elemento clave en el entrenamiento y capacitación de los peritos en toda Europa.

La valoración estadística es hoy una parte fundamental de los controles de calidad en España, otro logro conseguido después de años de esfuerzos.

Tenemos que mejorar en la comunicación de los resultados, en las que a veces –afortunadamente cada vez más infrecuentemente- se cometen errores.

En conclusión, tan importante como la revolución que ha producido en el campo forense el estudio del ADN, ha sido el dar el paso de cuantificar estadísticamente el valor de la prueba científica.

No todas las pruebas forenses, ni en todas las pruebas incluso de genética forense podemos dar un valor de probabilidad, pero cuando la podemos dar (que es en la mayoría de los casos de las pruebas de ADN) se pasa de una opinión de un experto (una prueba subjetiva) a una prueba objetiva, esto es, unas conclusiones cuya incertidumbre –inherente siempre a cualquier opinión- puede ser objetivamente calculada.

El valor de la opinión de un experto depende de muchos factores, entre ellos la cualificación y experiencia de este. En una evidencia científica el valor de la opinión es siempre objetivable y cuantificable.

El valor que la prueba de ADN es habitualmente muy elevado, pero en algunas ocasiones no tanto, y es esencial que los peritos calculen correctamente ese valor y lo comuniquen correctamente, y del mismo modo es esencial que los jueces lo entiendan correctamente y lo puedan valorar de forma adecuada en el conjunto de las pruebas. La valoración correcta de la prueba contiene muchos matices como la población de referencia, el uso en algunos tipos de pruebas de valores a priori y es especialmente fácil caer en paradojas lógicas que llevan a una mala interpretación.

Esto no se puede hacer sin una preparación adecuada y por ello es clave tanto el entrenamiento de los peritos en el cálculo correcto de la probabilidad como en su comunicación y, por parte de los juristas y especialmente los jueces en la interpretación de ese valor y en conocer como incorporarlo de forma correcta a otras pruebas para la toma final de una decisión.

■ 7. LA ESTANDARIZACIÓN Y EL CONTROL DE CALIDAD

Más importante que todo el desarrollo científico de la prueba de ADN ha sido en mi opinión el profundo cambio conceptual que ha experimentado la Ciencia forense de mano de la Genética forense en las dos últimas décadas.

Este cambio conceptual afecta a dos aspectos: uno, el acabamos de comentar, de valoración estadística de la prueba y el segundo la necesidad de una estandarización no sólo para hacer posible la comparación de resultados entre los laboratorios sino para probar la calidad del laboratorio y de sus resultados.

Este cambio representa el paso de métodos subjetivos con opiniones basadas en la experiencia y en la intuición y que dan un valor absoluto a las mismas, al científico moderno con opiniones basadas en la evidencia científica, en el razonamiento y que sabe que todas tienen incertidumbre y que ésta se puede cuantificar.

El establecimiento de estándares comunes permite comparar datos y permite usar e integrar bases de datos de frecuencias. Así, a pesar del número de marcadores y estrategias que hoy día existen para el análisis de polimorfismos de ADN existe una tendencia hacia el uso de marcadores comunes. Esto es posiblemente debido a los esfuerzos de estandarización de algunos grupos, a la existencia de kits comerciales para el análisis de ADN con fines forenses, a la influencia de algunos grupos líderes en el campo y también al decidido esfuerzo de los genetistas forenses por conseguir estándares comunes y a las pruebas de suficiencia (“proficiency testing”) que sólo admiten un número determinado de sistemas.

La mayoría de los laboratorios en el mundo siguen las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Genética Forense (ISFG, International Society for Forensic Genetics), sociedad que agrupa a la casi

totalidad de peritos a nivel mundial, lo que facilita enormemente la estandarización y lo que implica que todos los laboratorios usen la misma nomenclatura.

Todos los grupos de trabajo de la ISFG (www.isfg.org) contribuyen de forma decisiva a la estandarización y al control de calidad, pero sin duda el Grupo de Español y Portugués (GHEP-ISFG) es uno de los más activos y el que mejor sistema de pruebas de suficiencia posee a nivel mundial y fue fundado en Santiago hace más de 30 años comenzando como grupo galaico-portugués de Hemogenética forense. En él se integran más de 100 laboratorios de España, Portugal y de la totalidad de los países iberoamericanos.

De los grupos de estandarización más globales destacan en Norteamérica el grupo SWGDAM ("*Scientific Working Group for DNA Analysis and Methods*") y en Europa los grupos EDNAP ("*European DNA Profiling Group*") y grupo de trabajo de ADN de ENFSI ("*European Network of Forensic Science Institutes*").

En este sentido la Comisión de ADN de la ISFG, trata de coordinar estos esfuerzos y emite regularmente recomendaciones para el uso de polimorfismos de ADN en la práctica forense. La comisión de ADN de la ISFG está integrada por el "*board*" de la ISFG junto con representantes de los principales grupos de estandarización (EDNAP-STADNAP y SWGDAM) y expertos externos elegidos según los aspectos concretos que se traten. Un listado de las recomendaciones de la Comisión de ADN puede encontrarse en la web de la ISFG (<http://www.isfg.es>).

■ 8. DE LA GENÉTICA FORENSE A LA GENÓMICA Y A LAS CIENCIAS ÓMICAS FORENSES

Al igual que sucedió en Genética clínica, que ha pasado a una actividad más amplia que es la Medicina Genómica, está sucediendo lo mismo con la Genética forense que está dejando paso a la Genómica forense.

Genética es la ciencia de la herencia y no incluye ni la transcriptómica, el estudio del ARN, ni la mayoría de las modificaciones postraduccionales del genoma como la metilación.

La genómica forense también se abriendo a otras áreas de la Medicina forense y de la Medicina genómica clínica, lo que las enriquece mutuamente.

Ejemplos importantes de aplicación son la toxicogenética, un campo creciente de actividad que sigue el camino de la farmacogenética porque no son solo los niveles de un tóxico en los individuos los que causan un problema sino en un individuo determinado que tiene unas características individuales que le hace ser más susceptible a un tóxico; la tanato-transcriptómica que está permitiendo entender los mecanismos moleculares de la muerte a nivel celular y tisular y paralelamente poder determinar el origen de un tejido en casos criminales, y otros muchos ejemplos en el área de la psiquiatría forense o de la patología forense.

Y cada vez más, como ocurre con la Genómica clínica, el campo se abre a otras ciencias ómicas que tienen un gran futuro como la microbiómica o la proteómica y es posible que en un futuro no muy lejano, otras ciencias ómicas sustituyan a la genómica para muchas de sus aplicaciones actuales.

Pero, sin duda, el área de mayor aplicación práctica de la nueva genómica forense es la determinación de la muerte súbita de origen cardíaco, que sobre todo en jóvenes puede tener causas genéticas. El complementar la autopsia clásica con determinaciones genómicas la hemos denominado autopsia molecular (Brión et al. 2015) y es actualmente imprescindible en todos los casos de autopsia sin causa clara en la que se sospeche un problema cardíaco.

El desarrollo de esta área de trabajo, que iniciamos en el área forense, ya entronca con nuestra actividad clínica pues no solo es importante para determinar la causa de la muerte sino, sobre todo, para poder ayudar a familiares con riesgo de padecer el mismo problema, cumpliéndose así el adagio que reza en el frontispicio de muchos institutos de Medicina legal y salas de Anatomía: *"Hic est locus ubi gaudet succurrere vitae"* . "Aquí es el lugar donde la muerte se alegra al ayudar a la vida".

■ Bibliografía

- Brion M, Sobrino B, Martinez M, Blanco-Verea A, Carracedo A. Massive parallel sequencing applied to the molecular autopsy in sudden cardiac death in the young. *Forensic Sci Int Genet.* 2015 Sep;18:160-70. doi: 10.1016/j.fsigen.2015.07.010. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26243589.
- Carracedo A, Concheiro L, Requena I, Lopez-Rivadulla M. A silver staining method for the detection of polymorphic proteins in minute bloodstains after isoelectric focusing. *Forensic Sci Int.* 1983 Nov-Dec;23(2-3):241-8. doi: 10.1016/0379-0738(83)90152-4. PMID: 6198265.
- Carracedo A, Concheiro L, Requena I. The isoelectric focusing of keratins in hair followed by silver staining. *Forensic Sci Int.* 1985 Sep-Oct;29(1-2):83-9. doi: 10.1016/0379-0738(85)90033-7. PMID: 2416657.
- Carracedo A, Bär W, Lincoln P, Mayr W, Morling N, Olaisen B, Schneider P, Budowle B, Brinkmann B, Gill P, Holland M, Tully G, Wilson M. DNA commission of the international society for forensic genetics: guidelines for mitochondrial DNA typing. *Forensic Sci Int.* 2000 May 15;110(2):79-85. doi: 10.1016/s0379-0738(00)00161-4. PMID: 10808096.
- de la Puente M, Phillips C, Fondevila M, Gelabert-Besada M, Carracedo Á, Lareu MV. A forensic multiplex of nine novel pentameric-repeat STRs. *Forensic Sci Int Genet.* 2017 Jul;29:154-164. doi: 10.1016/j.fsigen.2017.04.007. Epub 2017 Apr 15. PMID: 28445836..
- de la Puente M, Ruiz-Ramírez J, Ambroa-Conde A, Xavier C, Pardo-Seco J, Álvarez-Dios J, Freire-Aradas A, Mosquera-Miguel A, Gross TE, Cheung EYY, Branicki W, Nothnagel M, Parson W, Schneider PM, Kayser M, Carracedo Á, Lareu MV, Phillips C, On Behalf Of The Visage Consortium. Development and Evaluation of the Ancestry Informative Marker Panel of the VISAGE Basic Tool. *Genes (Basel).* 2021 Aug 22;12(8):1284. doi: 10.3390/genes12081284. PMID: 34440458; PMCID: PMC8391248.
- Ford EB. Polymorphism and Taxonomy, pp. 493-513, *The New Systematics* (ed. Julian Huxley), 1940 Clarendon Press, Oxford
- Freire-Aradas A, Fondevila M, Kriegel AK, Phillips C, Gill P, Prieto L, Schneider PM, Carracedo A, Lareu MV. A new SNP assay for identification of highly degraded human DNA. *Forensic Sci Int Genet.* 2012 May;6(3):341-9. doi: 10.1016/j.fsigen.2011.07.010. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21908243.

- Freire-Aradas A, Fondevila M, Kriegel AK, Phillips C, Gill P, Prieto L, Schneider PM, Carracedo A, Lareu MV. A new SNP assay for identification of highly degraded human DNA. *Forensic Sci Int Genet.* 2012 May;6(3):341-9. doi: 10.1016/j.fsigen.2011.07.010. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21908243.
- Freire-Aradas A, Pośpiech E, Aliferi A, Girón-Santamaría L, Mosquera-Miguel A, Pisarek A, Ambroa-Conde A, Phillips C, Casares de Cal MA, Gómez-Tato A, Spólnicka M, Woźniak A, Álvarez-Dios J, Ballard D, Court DS, Branicki W, Carracedo A, Lareu MV. A Comparison of Forensic Age Prediction Models Using Data From Four DNA Methylation Technologies. *Front Genet.* 2020 Aug 19;11:932. doi: 10.3389/fgene.2020.00932. PMID: 32973877; PMCID: PMC7466768.
- Gill P, Brenner C, Brinkmann B, Budowle B, Carracedo A, Jobling MA, de Knijff P, Kayser M, Krawczak M, Mayr WR, Morling N, Olaisen B, Pascali V, Prinz M, Roewer L, Schneider PM, Sajantila A, Tyler-Smith C. DNA Commission of the International Society of Forensic Genetics: recommendations on forensic analysis using Y-chromosome STRs. *Forensic Sci Int.* 2001 Dec 15;124(1):5-10. doi: 10.1016/s0379-0738(01)00498-4. PMID: 11741752.
- Gomes I, Prinz M, Pereira R, Bieschke E, Mayr WR, Amorim A, Carracedo A, Gusmão L. X-chromosome STR sequence variation, repeat structure, and nomenclature in humans and chimpanzees. *Int J Legal Med.* 2009 Mar;123(2):143-9. doi: 10.1007/s00414-008-0303-x. Epub 2008 Dec 12. PMID: 19082840.
- Guillén M, Lareu MV, Pestoni C, Salas A, Carracedo A. Ethical-legal problems of DNA databases in criminal investigation. *J Med Ethics.* 2000 Aug;26(4):266-71. doi: 10.1136/jme.26.4.266. PMID: 10951922; PMCID: PMC1733260
- Gusmão L, González-Neira A, Pestoni C, Brión M, Lareu MV, Carracedo A. Robustness of the Y STRs DYS19, DYS389 I and II, DYS390 and DYS393: optimization of a PCR pentaplex. *Forensic Sci Int.* 1999 Dec 20;106(3):163-72. doi: 10.1016/s0379-0738(99)00187-5. PMID: 10680065
- Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Individual-specific 'fingerprints' of human DNA. *Nature.* 1985 Jul 4-10;316(6023):76-9. doi: 10.1038/316076a0. PMID: 2989708.

-
- Landsteiner K: Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. *Zentralbl Bakteriol* 1900; 27: 357-62
- Lareu MV, Pestoni MC, Barros F, Salas A, Carracedo A. Sequence variation of a hypervariable short tandem repeat at the D12S391 locus. *Gene*. 1996 Dec 5;182(1-2):151-3. doi: 10.1016/s0378-1119(96)00540-9. PMID: 8982081
- Lareu MV, Barral S, Salas A, Pestoni C, Carracedo A. Sequence variation of a hypervariable short tandem repeat at the D1S1656 locus. *Int J Legal Med*. 1998;111(5):244-7. doi: 10.1007/s004140050161. PMID: 9728750.
- Lareu MV, García-Magariños M, Phillips C, Quintela I, Carracedo A, Salas A. Analysis of a claimed distant relationship in a deficient pedigree using high density SNP data. *Forensic Sci Int Genet*. 2012 May;6(3):350-3. doi: 10.1016/j.fsigen.2011.07.011. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21868300.
- Lopez-Rodriguez I, Muñoz-Barus JI, Carracedo A, Montiel MD, Concheiro L. The use of hybrid isoelectric focusing for the detection of polymorphic proteins in blood stains. *Forensic Sci Int*. 1989 Dec;43(3):239-45. doi: 10.1016/0379-0738(89)90151-5. PMID: 2613138.
- Maroñas O, Söchtig J, Ruiz Y, Phillips C, Carracedo Á, Lareu MV. The genetics of skin, hair, and eye color variation and its relevance to forensic pigmentation predictive tests. *Forensic Sci Rev*. 2015 Jan;27(1):13-40. PMID: 26227136.
- Pereira R, Phillips C, Alves C, Amorim A, Carracedo A, Gusmão L. A new multiplex for human identification using insertion/deletion polymorphisms. *Electrophoresis*. 2009 Nov;30(21):3682-90. doi: 10.1002/elps.200900274. PMID: 19862748.
- Phillips C, Prieto L, Fondevila M, Salas A, Gómez-Tato A, Alvarez-Dios J, Alonso A, Blanco-Verea A, Brión M, Montesino M, Carracedo A, Lareu MV. Ancestry analysis in the 11-M Madrid bomb attack investigation. *PLoS One*. 2009 Aug 11;4(8):e6583. doi: 10.1371/journal.pone.0006583. PMID: 19668368; PMCID: PMC2719087.
- Salado Puerto M, Abboud D, Baraybar JP, Carracedo A, Fonseca S, Goodwin W, Guyomarch P, Jimenez A, Krenzer U, Morcillo Mendez MD, Prieto JL, Rodriguez Gonzalez J, Ruiz Orozco Y, Taylor J, Tennakoon A, Winter K, Finegan O. The search process: Integrating the investigation and

identification of missing and unidentified persons. *Forensic Sci Int Synerg*. 2021 Jun 9;3:100154. doi: 10.1016/j.fsisyn.2021.100154. PMID: 34189449; PMCID: PMC8219753.

Sanchez JJ, Phillips C, Børsting C, Balogh K, Bogus M, Fondevila M, Harrison CD, Musgrave-Brown E, Salas A, Syndercombe-Court D, Schneider PM, Carracedo A, Morling N. A multiplex assay with 52 single nucleotide polymorphisms for human identification. *Electrophoresis*. 2006 May;27(9):1713-24. doi: 10.1002/elps.200500671. PMID: 16586411.

Thompson WC, Schumann EL. Interpretation of statistical evidence in criminal trials: The prosecutor's fallacy and the defense attorney's fallacy. *Law and Human Behavior*, 1987 11(3), 167–87. doi:10.1007/BF01044641.

A stylized, high-contrast illustration in shades of green and black. It depicts a woman in a long, flowing dress, standing and holding a book in her left hand and a snake in her right. The scene is enclosed within an oval border. The words "CURSUS" and "SERIES" are partially visible along the top and right edges of the oval, respectively. The text "DISCURSO DE CONTESTACIÓN" is centered over the image, flanked by two small black squares.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN



JORGE BARREIRO, Fco. Javier
Académico Numerario del "sillón" de
Anatomía Humana.

Número 3 del escalafón

Ingreso: día 26 de octubre de 1994

Agradezco a la Junta Directiva de la Real Academia, el honor que me hace al contestar el Discurso del Profesor Ángel Carracedo el día de su entrada en esta Regia Academia.

La decisión del Profesor D. Luís Concheiro Carro de su paso a Académico Emérito, ha permitido que su querido discípulo Ángel Carracedo Álvarez, acceda al sillón de su maestro. El concepto científico que impulsó el Dr. Concheiro a la Medicina Legal en Galicia y en España, basado en que en su especialidad había aumentado tanto los conocimientos que habría que contemplar, dentro de Medicina Legal, las subespecialidades de Patología Forense, Biología Forense, y Toxicología, además de la pericia psiquiátrica; y al mismo tiempo, mediante la investigación potenciar sus conocimientos. La pericia psiquiátrica era una de las pericias más subjetivas, aunque algunos forenses provenían de la especialidad de Psiquiatría. Estos conceptos los plasmó en la creación del Instituto de Medicina Legal, hoy Instituto de Ciencias Forenses que lleva su nombre. El Prof. Concheiro al jubilarse nos dejó una Medicina Legal más avanzada que ha sido imitada en España y en otros países. En nuestra Facultad sus discípulos Ángel Carracedo, Manuel López-Rivadulla, María Victoria Lareu, Ana María Bermejo, María Sol Rodríguez, Antonio Salas y José Ignacio Muñoz, hoy catedráticos de Medicina Legal, continúan la labor iniciada por su maestro.

Tengo que agradecer las cariñosas palabras que me dedicó Ángel al inicio de su discurso, que me hizo recordar los viejos tiempos en los que la Facultad de Medicina actuaba conjuntamente, en la que todos nos conocíamos, y entre clase y clase nos reuníamos en la cafetería, para hablar de problemas de actualidad, de investigación, de docencia, de la Facultad, del Hospital, y cómo no de política, siempre con gran respeto a lo que pensaba cada uno, y con espíritu constructivo y sentido del humor. En la actualidad la Facultad se disgregó como un queso en porciones, y perdió su encanto. Es difícil encontrar a

un profesor en el edificio de San Francisco, pues la mayoría de ellos solo acuden a esta sede para dar clase, ya que la mayor parte de su labor la realizan fuera del edificio central. Todos los rectores desde hace 25 años, tenían en su proyecto trasladar la Facultad al lado del Hospital y de los Centros de Investigación, espero que este proyecto algún día se lleve a cabo, aunque yo creo que no lo veré.

Ángel Carracedo Álvarez, nació en el año 1955 en el municipio de Santa Comba, de todos conocido, ya que él mismo se encarga de recordárnoslo con orgullo en todas partes. Su padre Ángel Carracedo Torreira se casó con M^a del Carmen Álvarez Medina, y tuvieron cuatro hijos: Ángel, Jesús Ricardo y Carmen Rosa. Todos ellos con un gran amor al mar, los tres últimos su profesión fue la de fareros, y la de Ángel la de médico, aunque siempre que podía se escapaba a Louro o a los faros donde vivían sus hermanos, para practicar la pesca submarina. Su padre era un gallego tremendamente sensato y eficaz que siempre le dio buenos consejos, su madre, es una castellana imaginativa e inquieta, con una gran inteligencia emocional, que llegó a Santa Comba porque su padre fue a ejercer a esta localidad de médico de familia.

Ángel contrajo matrimonio con Montserrat Robelo Pardo, médico intensivista del Hospital de Conxo, la cual además de su excelente trabajo como profesional, ha contribuido de forma fundamental a la actividad de Ángel proporcionándole un hogar feliz y tranquilo con sus dos hijos Guillermo y Mar, supliendo sus ausencias por motivo de su profesión, y manteniéndolo abierto a todos sus amigos e investigadores.

Carracedo comenzó los estudios de bachillerato por libre en Santa Comba, teniendo que examinarse en el Instituto Arzobispo Gelmírez de Santiago, exámenes que consideraba difíciles aunque siempre obtuvo buenas calificaciones a excepción de en dibujo, ya que él reconocía que entre sus cualidades no se encontraba la de destacar en

los conceptos espaciales. Los últimos años de bachillerato los cursó en el colegio M. Peleteiro de Santiago, siendo un alumno responsable y destacado.

Siempre se ha caracterizado por una inteligencia, una memoria, y una capacidad de trabajo privilegiados, acompañados de una forma de ser especial. Digo especial porque es casi irreplicable. A pesar de ser uno de los científicos de mayor impacto en todo el mundo en el campo de la medicina forense y de la genética, es una persona humilde, afable, cariñosa, buena, generosa, desprendida, ética, y próxima a todo el mundo, porque siempre consideró igual a todos sus interlocutores. No le gusta decir que no a nadie, y cuando tiene que hacerlo, o tiene que llamarle la atención a cualquiera que hace algo mal hecho, lo hace exquisitamente sin intentar molestarle, aunque siempre diciendo lo que considera la verdad. Por estas cualidades ha conseguido no tener enemigos, que yo conozca, aunque en esta vida siempre habrá alguien que se considere tu enemigo, aunque para ti no lo sea.

Su forma de ser le ha permitido que las instituciones, las autoridades universitarias, y los políticos de cualquier ideología, estén de acuerdo en considerar y apoyar al Dr. Carracedo, algo muy difícil en estos tiempos. Por ello es un buen negociador, y con el tiempo y paciencia fue poco a poco consiguiendo sus objetivos, aunque no todos, pues entre otros le faltan la consideración de la genética clínica como especialidad, o que el plan de estudios de medicina y la sanidad integren la genómica de forma interdisciplinar, con la importancia que tiene en la actualidad como transformadora de la medicina; pero con paciencia e insistencia está en el camino para pronto conseguirlos.

La carrera de medicina la estudió en Santiago en la época en que su curso tenía 1800 compañeros, siendo un estudiante brillante y obteniendo matrícula de honor en todas las asignaturas, excepto

en una que obtuvo notable. Finalizó sus estudios médicos en 1978 obteniendo el Premio Extraordinario de Licenciatura con el número 1.

Al finalizar su carrera, se decidió por la medicina legal, posiblemente por tres motivos: primero el haber leído un libro de su bisabuelo que refutaba las teorías del Profesor Lambroso, el cual fue Criminalista y Catedrático de Medicina Legal de la Universidad de Turín, y afirmaba que el delito era el resultado de tendencias innatas de orden genético observadas en los rasgos físicos de los delincuentes; segundo porque siempre se interesó por la genética y la biología; y por último porque había llegado un joven catedrático a la Facultad de Medicina de Santiago, Luís Concheiro, que ampliaba los conocimientos científicos de la medicina legal para intentar cambiarla y modernizarla.

Con su carrera de medicina terminada, solicitó una cita en la secretaría de Medicina Legal con el Prof. Concheiro, el cual rememora su encuentro con Carracedo, con las siguientes palabras: “No me acordaba de él, y se presentó un joven enjuto con el pelo acaracolado, y unas gafitas de anarquista ruso, a través de las que se veían unos ojos vivos y escrutadores”. Ángel le comentó que no sentía vocación por las clínicas ni por las pre-clínicas, y le explicó que la medicina legal le había interesado por su carácter global y por su relación con el Derecho. Concheiro le explicó su concepto y su proyecto futurista de la medicina legal, y le convenció. Después de observar su certificado de estudios, el Profesor Concheiro lo fichó para su grupo como becario FPI, sin baremos ni puntos como en el sistema actual, siendo la segunda persona incorporada por él a su Departamento, y el tiempo refrendó el acierto en la elección.

A Carracedo siempre le interesó la genética, y comenzó a trabajar en los grupos sanguíneos, después, con la llegada de los aparatos de electroforesis trabajó sobre proteínas, y más adelante sobre enzimas eritrocitarias, mejoró las técnicas de análisis de los polimorfismos tras electroforesis, y su grupo de trabajo comenzó a tener incidencia

a nivel internacional, comenzando a recibir solicitudes de análisis forenses de España y del extranjero.

Gracias a una beca de la Fundación Barrié pudo trasladarse en 1979 a la Universidad de Uppsala (Suecia) para iniciar su formación predoctoral en un master de técnicas de separación bioquímica y genética en el Biomedical Center, pues en España no había especialidad de Genética Médica y continúa sin haberla. Fácilmente hubiera podido quedarse a trabajar en Suecia, pero siempre para él lo importante era desarrollar y crear ciencia desde Galicia y para Galicia, por ello no dudó en regresar y hacer oídos sordos durante su vida a los múltiples y pingües contratos que le ofrecieron en diversas Instituciones.

En 1982 leyó su Tesis Doctoral, dirigida por su maestro, y titulada "Polimorfismos Enzimáticos y Proteicos en la Población Gallega", que obtuvo Premio Extraordinario

La ley de filiación del 1981 permitió legalmente la investigación de la paternidad. ¿Quién mejor que Ángel Carracedo para realizar las pruebas pedidas por los jueces?. El primer año le solicitaron 3 pruebas de paternidad, a partir de ahí fueron aumentando las peticiones y las técnicas empleadas hasta llegar a acreditar a su grupo a nivel nacional e internacional para la determinación de ADN en fluidos humanos.

Desde el punto de vista docente, fue accediendo a los puestos docentes de Medicina Legal primero como profesor no numerario, para en 1984 llegar por oposición a Profesor Titular de Universidad, y en 1990 a Catedrático de Universidad. Como docente siempre ha sido muy querido por sus alumnos, por la forma de enseñar, por su accesibilidad, y por su cercanía al alumno, nombrándole en varias ocasiones padrino de promoción. Además de enseñarles Medicina Legal, Ética Médica y Medicina Genómica, les enseña la ética de la vida que siempre siguió y que es esencial en la práctica de la medicina y de la investigación.

Les mostró que la base de la investigación empieza por plantearse preguntas adecuadas, y despertó muchas vocaciones investigadoras tanto en sus alumnos médicos como a los que le escuchaban en sus múltiples conferencias.

Al Departamento de Medicina Legal comenzaron a llegar investigadores para formarse en genética forense desde todos los lugares del mundo, por ello en la Facultad decíamos que Medicina Legal era como la ONU por la cantidad de investigadores de diversos países que lo visitaban.

Para él es tan importante investigar como divulgar, por esto siempre cuidó especialmente la actividad divulgadora, impartiendo conferencias en cualquier punto que se le solicitase, ya sea en centros de enseñanza como en asociaciones de pacientes, y ha diseñado diversas iniciativas docentes como Edumotiva, para la Consellería de Educación de la Xunta. En sus conferencias en los centros educativos, Dr. Carracedo además de promocionar la genética y la investigación, insistía en que enseñar memorísticamente es lo menos útil e interesante para la vida. Por su actividad divulgadora le fue concedido el Premio Prismas de Divulgación.

También se preocupó por los aspectos sociales, por lo que participa en diversas asociaciones y fundaciones con fines benéficos, y entre otras es presidente de la Fundación INGADA (Instituto Gallego del Trastorno del Déficit de Atención e Hiperactividad, TDHA y trastornos asociados), Miembro del Consejo Asesor del Grupo Forense de la Cruz Roja Internacional como director del comité dedicado a la medicina legal humanitaria, y es miembro del board de otras fundaciones y asociaciones de pacientes, como de los pacientes con trastornos psiquiátricos, y pacientes de enfermedades raras.

Los Profesores Luís Concheiro y Ángel Carracedo se dieron cuenta de que precisaban una nueva estructura administrativa para continuar en

la avanzadilla científica en la que siempre estuvieron. Se creó primero el Instituto Universitario de Medicina Legal, y en el año 1992 se crea el Instituto de Ciencias Forenses "Luís Concheiro", a raíz de un convenio entre la Universidad de Santiago y la Consellería de Xusticia e Interior e Relaciones Laborais de la Xunta de Galicia, continuando la labor del Instituto de Medicina Legal de la USC. Es nombrando en 1997 como director el Dr. Carracedo. En esta época (1997 -2013) en que dirigió el Instituto, protagonizó en primera persona los avances más importantes de la genética forense, llegando a ser el autor con mayor número de citas en el área de Medicina Forense, ayudando a la justicia en España y en otros países del mundo en la resolución de los casos más complicados, teniendo una gran repercusión en los medios informativos. En esta época descubrió hallazgos que pudo patentar y no lo hizo, de lo que con el transcurso de los años se dio cuenta de que había sido un error, y a partir de 2004 comenzó a patentar sus descubrimientos, desarrollando varias patentes en el campo forense, clínico y del medicamento y dos spin-offs.

Dado los conocimientos, la tecnología que conocía, y las necesidades que observó en la medicina clínica, se empeñó en crear junto con el Profesor Fernando Domínguez, catedrático de Fisiología, la Unidad de Medicina Molecular, que debido a las normas administrativas tan restrictivas que existían en ese momento, tuvo que adscribirse al Instituto Gallego de Oftalmología que presidía el Prof. Salorio.

El Instituto de Medicina Legal y la unidad de Medicina Molecular ayudaron a muchos compañeros en su vertiente investigadora, investigadores básicos y sobre todo a muchos clínicos, que deben una parte importante de su curriculum a la ayuda de Carracedo. El profesor Salorio, director del INGO se refería a la productividad alcanzada, como "la factoría genética de Carracedo". Muchos de los médicos clínicos que hoy se dedican a la investigación son unos héroes, pues

además de su labor asistencial y docente dedican mucho tiempo a la labor investigadora, que es infravalorada en los baremos para su promoción. Es una necesidad cambiar los baremos de promoción del Sergas, para tener más en consideración la investigación.

Sus inquietudes en mejorar la salud de los pacientes le impulsó a investigar en áreas de genética clínica, y a dedicarse, como él dice, a pescar genes relacionados con enfermedades, destacando en neurogenética, genética del cáncer, de enfermedades psiquiátricas, de enfermedades cardiológicas, de enfermedades oftalmológicas, de enfermedades raras, y en farmacogenética, potenciando la medicina personalizada que intenta que sea integrada por todos los profesionales desde la medicina de familia a las especialidades. Sus trabajos más citados en estos campos son sobre la genética de la esquizofrenia y del autismo, en el que descubrió más de 100 genes nuevos implicados en esta enfermedad, y demostró la incidencia de nuevos genes en muchas enfermedades como cáncer de próstata, de colon, mama y tiroides, y en la muerte súbita.

Una constante en toda su trayectoria ha sido su capacidad para la formación de equipos de trabajo e investigación. Llegó a tener más de 100 investigadores que dependían de él. Esto le provocaba cierta intranquilidad, ya que siempre que hablabas con él, sacaba el tema de la preocupación de conseguir proyectos y subvenciones para mantener el personal. Siempre consideró que él era el investigador con más responsabilidad, pero que todos eran de igual importancia, y que su misión es la de incentivar la iniciativa personal y la de promocionar a sus colaboradores para que lleguen a ser más competentes que él.

Actualmente el Prof. Carracedo es el investigador principal del Área de Genética del IDIS, Director de la Fundación Pública Galega de Medicina Genómica y del Centro Nacional de Genotipado del ISCIII, que creó y dirige, así como la infraestructura IMPACT, para el desarrollo

de la medicina personalizada en España, dirige la infraestructura Innopharma y la Fundación Kaertor para el desarrollo de fármacos en fase preclínica, crea y dirige el el Grupo de excelencia de medicina Xenómica de la USC y la Xunta de Galicia, funda y dirige la Sociedad Española de Farmacogenómica , es editor de múltiples revistas, es miembro asesor de numerosos centros de investigación y departamentos ministeriales, y de Academias Nacionales e internacionales como la International Academy of Legal Medicine que preside.

Su labor investigadora se plasma en algo más de 1000 artículos en revistas científicas, 150 proyectos de investigación, que producen más 5000 citas anualmente, 8 patentes, índice H de 104, 105 Tesis Doctorales dirigidas y 3000 conferencias impartidas en 70 países.

Recibió incontables condecoraciones y premios, entre los que cito: Hijo Predilecto de Santa Comba, Premio Jaime I, Medalla Adelaida, Premio Fernández La Torre, Medalla Castelao, Medalla Otero Pedrayo, Premio Nacional de Genética y la Cruces con distintivo blanco de la Orden del Mérito de la Guardia Civil y de la Policía Nacional. Ha sido nombrado Doctor Honoris Causa por 8 universidades. Ha recibido tantos honores que cuando nos referimos a los premios conseguidos por Carracedo es más fácil y sencillo nombrar los que le faltan por conseguir: El Premio Príncipe de Asturias y el Nobel.

Para mí, el mayor premio que ha conseguido, es que el pueblo gallego lo considera como el científico más conocido, importante, y querido de Galicia.

A pesar de todos los múltiples méritos y condecoraciones sigue siendo la misma persona de siempre, disfruta haciendo investigación y orientando a sus discípulos y a todos los pacientes que se dirigen a él por no encontrar una solución a su enfermedad. No tiene un despacho propio, pues lo comparte con sus colaboradores, tampoco dispone de una

secretaria que le lleve sus agendas, y sigue siendo el sabio despistado y accesible que cuando está en Santiago suele estar entre el CIMUS y la Fundación Galega de Medicina Xenómica, que están separados uno de otro menos de 100 metros, en el medio, entre ambos, se encuentra el Bar Restrincos en el que suele desayunar temprano, y en el que siempre cita alguna persona de su grupo para hablar mientras desayuna.

■ COMENTARIOS SOBRE SU DISCURSO

El discurso, como no podía ser de otra manera, versa sobre la evolución de la genética forense desde su inicio a la actualidad, evolución que vivió en los últimos años en primera persona, y contribuyó a desarrollar. Es un tema complicado que lo explicó con suma sencillez, y para su mejor comprensión introdujo en su disertación casos mediáticos en los que intervino, y que todos conocemos.

La genética tuvo una explosión de conocimientos en las últimas décadas, pensemos que cuando yo comencé la carrera de medicina, en el año 1963, en los libros en que se desarrollaba algo el concepto genético eran los de embriología, y en ellos figuraba que en el hombre existían 24 pares de cromosomas, cuando sabemos que son 23.

En su discurso nos muestra como el desarrollo de la genética forense hizo cambiar el código civil y penal, para adaptarse a los avances de la ciencia, y para permitir la investigación biológica de la paternidad.

La obligatoriedad de la realización de una prueba biológica de paternidad ha variado en el transcurso de los años, actualmente puede ser indicada por el juez, siempre que haya previamente pruebas con “indicios de calidad”, aunque la persona puede negarse. El juez en estos casos puede condenar a la persona por desobediencia, o si los indicios son muchos y de calidad, declarar paternidad probada. La toma de muestra de tejidos o de fluidos orgánicos tiene que

hacerse con permiso de la persona, con la excepción de soplar en los detectores de alcoholemia, que es obligatorio.

Preguntando a algunos jueces con experiencia sobre las pruebas periciales genéticas en procesos criminales en donde existe jurado, me indican que no se suelen plantear problemas, ya que el jurado, cuando las conclusiones que le presentan y explican los expertos independientes y con calidad acreditada de sus laboratorios, habitualmente suelen aceptarlas. No ocurre lo mismo con las pruebas periciales psiquiátricas, que según la calidad de los peritos y del forense pueden tomar una u otra determinación.

El ADN se encuentra en el núcleo de la célula, y en las mitocondrias. El gen es la unidad funcional del ADN, y la diferencia entre los ADN, radica en la el orden de los nucleótidos de un segmento dado. En cada gen existen exones que son la parte del ADN que codifica las proteínas, y representa solamente el 2% del ADN, e intrones que es el resto y tiene una función reguladora. En el ADN y el ARN existen regiones variables entre unos individuos y otros, que denominamos polimorfismos. El ARN mensajero es una molécula que lleva la información del núcleo a otras partes de la célula a fin de fabricar proteínas.

El conjunto de técnicas para determinar el orden de los nucleótidos en una molécula de ADN o ARN, se denomina secuenciación. En genética forense se hace la secuenciación del ADN y del ARN para observar las variaciones de los nucleótidos comparando con el ADN y ARN de un banco de datos que se considera estándar, o de otras personas. La genética forense se basa en la variabilidad de los nucleótidos del ADN o del ARN entre individuos con el fin de identificar a una persona o sus fluidos, a sus parientes, ancestros, o descendientes.

La técnica de secuenciación de Sanger se considera el patrón oro, es manual, y decimos que es de primera generación. Es costosa, precisa

de una cierta cantidad de ADN, es lenta y con una productividad limitada, el Profesor Carracedo en los años 80 introduce la tinción con sales de plata para el análisis de proteínas tras electroforesis. Fue el primer científico en desarrollar gradientes de pH inmovilizados y el electroenfoque híbridos para mejorar las técnicas de análisis de polimorfismo tras electroforesis.

El descubrimiento de la reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) en 1986 por Kary Mullis, que obtuvo el premio Nobel en 1993, permitió amplificar el ADN, y abrió la vía a la automatización de la secuenciación, apareciendo su segunda generación, y con el paso de los años ya estamos en la quinta generación de secuenciadores. La secuenciación del genoma por primera vez por el primer método de Sanger costó cerca de 3.000.000.000 dólares, en 2007 con la aparición del secuenciador automático costó 350.000 dólares, Steve Jobs tuvo que pagar 100.000 dólares por secuenciar el suyo en 1911, la secuenciación del genoma en la actualidad tiene un coste inferior a 300 euros.

Como vemos los nuevos generadores actuales (Secuenciadores de Última Generación o de Secuenciación Masiva en Paralelo. SUG y SMP) consiguieron secuenciar el ADN y el ARN de forma masiva en menos tiempo, con una cantidad ínfima de la muestra y a un coste menor

El descubrimiento de unidades de repetición de bases, los minisatélites que son segmentos de ADN con 30 pares de bases (MVR), y los microsatélites con 2-5 nucleótidos (STR) facilitó la investigación en el descubrimiento del genoma humano. El Prof. Carracedo y su grupo descubrieron varios de los microsatélites y los validaron a nivel internacional. Hoy se usan en todos los laboratorios forenses del mundo

Carracedo introdujo en la práctica forense el ADN mitocondrial, que procede únicamente de la mujer, y los polimorfismos del

cromosoma Y que proceden únicamente del varón y que utilizan en casos complicados, con material degradado, o en poca cantidad.

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) es el tipo de variación más común entre individuos. Su equipo desarrolló y validó el primer multiplex para análisis de SNP (polimorfismos de un solo nucleótido), y de INDELS (Polimorfismos muy simples de inserción y delección) de uso forense, que tienen la ventaja de ser utilizados en muestras degradadas o en muestras difíciles.

El fenotipado forense por ADN permite determinar características físicas individuales a través de una muestra biológica, como la determinación de la edad, marcadores de pigmentación, color de los ojos, y origen geográfico. Podría llegar un día que a través de una muestra de ADN podríamos realizar un retrato robot de la persona.

La evolución de la Medicina Forense, me recuerda la evolución de la Anatomía, primero fueron las disecciones anatómicas del cadáver, después la histología para estudio de los tejidos, y más adelante la citología, para al final escuchar recientemente una conferencia sobre la anatomía molecular.

En patología Forense se ha introducido el concepto de Autopsia Molecular, es decir las determinaciones de las causas genéticas de la muerte, de las que el Profesor Carracedo ha sido un adelantado.

Cada vez la genética forense es más un problema tecnológico en los casos de mezcla de muestras, en la valoración estadística de los datos, en el control de calidad, en la estandarización analítica, y también de factores humanos como son la formación, la forma de explicación del valor de la prueba, la custodia de las muestras, y la ética personal

Los resultados de la secuenciación del ADN nos dan tal cantidad de datos, que es preciso un sistema de computación muy potente,

e incluso la colaboración de los sistemas de inteligencia artificial (Bioinformática genética) que nos permite almacenar, organizar, analizar, e interpretar los datos. No es una quimera que en un futuro el propio ADN sintético sea un medio para el almacenamiento de datos de forma automática.

Como en la medicina clínica, tenemos que acostumbrarnos a manejarnos con una cierta incertidumbre, pues es imposible realizar todas las pruebas clínicas posibles en un caso concreto y tener una certeza segura al 100% en todos los casos, por ello es muy importante la experiencia clínica del médico y su formación.

Ocurre lo mismo en genética forense, pues, aunque muchos perciben como infalibles los perfiles del ADN en casos criminales, son ciertos al 100% en el caso de que la muestra analizada no corresponda al individuo acusado, cuando decimos que sí corresponde al individuo acusado siempre hay un grado de incertidumbre, Carracedo aconseja calcular la razón de verosimilitud, para informar al Juez. Éste con el conocimiento de todos los indicios y pruebas de un determinado caso, es el que tiene que tomar decisiones ayudado por peritos independientes y éticos.

Para finalizar, mis felicitaciones a la Academia de Medicina de Galicia, por haber elegido en la persona del Profesor Ángel Carracedo Álvarez, al Académico que representa a la Medicina Legal en Galicia, felicitación que extendiendo a su madre, a su mujer, a sus dos hijos, a sus hermanos y a todos sus colaboradores y amigos.

He dicho

■ **ADDÉNDUM: CURRICULUM VITAE REDUCIDO DE ANGEL CARRACEDO ÁLVAREZ**

Natural de Santa Comba (A Coruña) (1955) ha desarrollado toda su vida profesional y científica en España, consiguiendo ser uno de los científicos de mayor impacto en todo el mundo en el campo de la medicina forense y de la genética clínica haciendo de su grupo un lugar de excelencia donde se forman científicos de todo el mundo. El Instituto de Medicina Legal que dirigió desde 1997 al año 2013 fue en ese período el de mayor número de citaciones a nivel mundial en el área de Medicina forense y él, personalmente, es el autor con más citaciones e índice H en el campo habiendo protagonizado muchos de los avances más importantes en el campo de la genética forense y contribuido a la estandarización e implantación de la prueba de ADN forense a nivel mundial, ayudando a la justicia en casos relevantes en muchos países del mundo.

Angel Carracedo es la figura más representativa de la Medicina forense a nivel mundial que excede el ámbito de la Genética forense por su contribución a la patología forense con la introducción de la autopsia molecular y preside actualmente la Academia Internacional de Medicina legal.

En los últimos quince años ha extendido su labor al campo de la genética clínica y medicina genómica, con contribuciones relevantes al conocimiento de la causa genética de las enfermedades, habiendo promovido, junto con el Profesor Fernando Domínguez la creación de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, que dirige desde entonces, el centro de mayor volumen de España en el diagnóstico de enfermedades genéticas. Creó y dirige el Centro Nacional de Genotipado, la infraestructura IMPACT Genómica para el desarrollo de la Medicina personalizada en España y, junto con la Profesora Mabel Loza la infraestructura Innopharma y Fundación Kaertor para el desarrollo de fármacos en fase preclínica.

■ Hitos cronológicos importantes

1972. Estudios de Medicina en la Universidad de Santiago de Compostela con las máximas calificaciones obteniendo el Premio Extraordinario de Licenciatura con el número 1 en 1978

1979 .Formación predoctoral en Instituto de Bioquímica- Universidad de Uppsala (Suecia).

1982. Tesis Doctoral en 1982 sobre Polimorfismos Enzimáticos y Proteicos en la Población gallega con Premio Extraordinario del Doctorado.

1984. Profesor Titular de Medicina Legal (Universidad de Santiago de Compostela-USC)

1987. Creación y dirección del Spanish and Portuguese Speaking Working Group de la International Society for Forensic Genetics (ISFG) (1987-1991)

1990. Catedrático de Medicina Legal(Universidad de Santiago de Compostela)

1993. Director del Departamento de Medicina Legal de la USC (1993-1997)

1995. Creación del Centro Nacional de Genotipado (primeramente, Genoma España y posteriormente Instituto de Salud Carlos III)

1996. Creación y Dirección de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (Xunta de Galicia)

1997. Dirección del Instituto de Medicina Legal de la USC (hoy Instituto de Ciencias Forenses) (hasta 2013)

2000. Creación del Grupo de excelencia de Medicina Xenómica (USC-Xunta de Galicia)

2001. Presidencia de la International Society for Forensic Genetics (2001-2006)

2007. Creación y editor jefe de la revista Forensic Science International: Genetics (No.1 JCR Clarivate)

2010. Fundación y dirección de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF)

2012. Plataforma Innopharma de Farmacogenómica (ERIC European OpenScreen)

2016. Creación y Presidencia de la Fundación Kaertor para descubrimiento de Fármacos

2018. Presidencia de la International Academy of Legal Medicine (IALM) en Fukuoka (Japón, reelegido en 2021 en Ginebra)

2021- Coordinador de la infraestructura IMPaCT-Genómica (ISCIII) (base de la estrategia nacional de Medicina personalizada) y del mirror group de la iniciativa europea 1+Million Genomes

■ Otros datos curriculares

Ha publicado 8 libros y más de 1000 artículos en revistas internacionales incluyendo numerosos artículos en Nature, Science, Cell, Nature Genetics, además de las principales revistas de genética médica, cáncer y especialmente medicina forense (Forensic Science International, International Journal of Legal Medicine). Sus principales líneas de investigación actuales incluyen la genética forense, la medicina genómica y la farmacogenómica. Sus trabajos reciben actualmente una media superior a las 5000 citaciones por año (IH de 104). Dirige numerosos proyectos y consorcios nacionales e internacionales de investigación.

Ha desarrollado varias patentes en el campo forense, clínico y del medicamento y dos spin-offs.

Ha dictado más de 3000 conferencias invitadas en más de 70 países (*Keynote speaker* en la mayoría de los congresos internacionales de Medicina forense en los últimos 25 años). Ha dirigido 105 tesis doctorales (40 de ellas con Premio Extraordinario del doctorado). Labor continuada docente e investigadora desde 1978 (con todos los sexenios de investigación y docentes) en la USC impartiendo docencia en grado de Medicina (Medicina legal, Ética médica y Medicina Genómica) y Derecho (Medicina legal) en la USC y numerosos masters a nivel nacional e internacional.

Miembro del board de sociedades científicas nacionales e internacionales de Genética, farmacogenómica, cáncer y Medicina forense. Miembro de organismos reguladores y agencias (Agencia Europea del Medicamento -EMA, Forensic DNA Regulator UK, Comité Forense de la Cruz Roja Internacional, Comisión Nacional para el uso Forense de ADN, Consorcio Internacional de Enfermedades raras - IRDiRC, Tribunal Penal Internacional de La Haya, etc). Miembro del consejo asesor de numerosos centros de investigación nacionales e internacionales y departamentos ministeriales.

Miembro de varias academias a nivel nacional e internacional entre ellas las Real Academia de Ciencias y de Farmacia de Galicia. Miembro del Consello da Cultura Galega desde 1997.

Presidente de la Fundación Kaertor (para búsqueda precoz de fármacos), Presidente de la Fundación INGADA (sobre atención y estudio del TDAH y trastornos asociados) y otras fundaciones y asociaciones sin ánimo de lucro.

Ha recibido numerosos premios entre los que destacan el Premio Rey Jaime I de investigación, Adelaide Medal, Galien Medal, Medalla

de Oro y Plata de Galicia, Premio Nacional de Genética, Cruz al Mérito Policial, Cruz al Mérito de la Guardia Civil, Medalla de Oro y brillantes del Colegio Médico, Premio Fernández Latorre, Premio Prismas de Divulgación, Premio Galicia de Investigación, Medalla Castelao, Premio Novoa Santos, Premio Zendal, Premio Otero Pedrayo, entre otros muchos. Doctor Honoris Causa por: Universidad Ricardo Palma de Lima (Perú), Universidad Industrial de Santander (Colombia), Universidad Simón Bolívar (Colombia), Universidad de Braga (Portugal), Universidad de Roma (Italia), Universidad de Sonora (Mexico), Universidad de Cantabria (España), Universidad Complutense de Madrid (España).

■ Principales aportaciones

Genética forense

Desde el comienzo de su carrera desarrolló su labor en el área de la Genética forense, destacando en la innovación y la introducción de nuevas tecnologías para la identificación forense.

A inicios de la década de los 80 introdujo la tinción con sales de plata para el análisis de proteínas tras electroforesis. Fue el primer científico en desarrollar los gradientes de pH inmovilizados y el electroenfoco híbrido para mejorar las técnicas de análisis de polimorfismos tras electroforesis. Estas técnicas tenían mucha mayor sensibilidad que las que entonces se empleaban y permitieron un posicionamiento internacional del grupo recibiendo casos forenses incluso del FBI para el análisis de queratinas en pelos en casos criminales (con métodos innovadores desarrolladas por su grupo).

El descubrimiento de los polimorfismos de ADN repetitivo por el grupo de Alec Jeffreys en 1985 supuso una revolución en el campo y Angel Cararcedo fue un pionero en la introducción de esta tecnología

para la resolución de casos forenses. Después del caso Colin Pitchfork case 1988 realizado por el Forensic Science Service (Reino Unido), uno de los primeros casos, uno de los siguientes casos en Europa y el primero en nuestro país fue un caso de homicidio de la Audiencia de A Coruña (1/1989) que permitió la absolución del acusado.

El descubrimiento de los microsatélites o STRs (Short Tandem Repeats-STRs) (Tautz, 1989) supuso una revolución adicional en el campo y una búsqueda en el genoma de los más eficaces. Varios de los microsatélites descubiertos y validados por su grupo están incluidos en los más modernos kits usados por todos los laboratorios forenses del mundo y son parte del European Standard Set.

Introdujeron el ADN mitocondrial (mtDNA) y los polimorfismos de cromosoma Y en la práctica forense y los primeros casos criminales en los que se empleó el mtDNA fueron en 1996 el caso P.W. Ware en Estados Unidos (FBI) y en un caso de asesinato en España (Sumario 2/95 del Juzgado de 1º Instancia e Instrucción de Puente Genil (Córdoba) (informe 23/1996 del Instituto de Medicina Legal de Santiago). Posteriormente lo aplicaron en un caso de gran impacto judicial y social en España (Caso Alcasser, Audiencia de Valencia, 2000),

A finales de la década de los 90 desarrollaron los primeros multiplexes para análisis de STRs de cromosoma Y y que permitió su uso por su grupo en casos de gran trascendencia como el caso Baneheia (la agresión sexual y asesinato de dos niñas en Kristiansand- Noruega).

En Medicina forense los estándares y la validación de los marcadores que se usan es vital y compleja y el Prof. Carracedo lideró y participó en la mayoría de los esfuerzos que se realizaron desde el año 1995, a través de la creación, a su propuesta, de la DNA Commission de la ISFG, y su participación activa en la mayor parte de las guías

y recomendaciones sobre el uso de marcadores genéticos con aplicaciones forenses,

Esta estandarización permitió la creación de bases de datos de ADN con fines de investigación criminal que se pueden interconectar y que implican también aspectos éticos y legales en los que se implicó de forma muy activa defendiendo su regulación y sus límites. En este sentido participa en organismos reguladores como el Forensic DNA Regulator (Reino Unido) y desde su creación en la Comisión Nacional para el Uso Forense del ADN (CNUFADN, Ministerio de Justicia).

También fueron pioneros en el desarrollo de SNPs (polimorfismos nucleotídicos simples) y nuevas tecnologías para la identificación forenses. Estos marcadores tienen ventajas sobre los microsatélites en muestras degradadas. Desarrollaron y validaron el primer multiplex de SNPs de uso forense que es usado por muchos laboratorios del mundo que disponen de esta tecnología, que han podido aplicar en casos de muestras de especial dificultad como la identificación de víctimas del Tsunami asiático.

Han desarrollado y patentado el uso de Indels (polimorfismos muy simples de inserción-delección más fáciles de usar en muestras difíciles) para identificación forense y descubiertos SNPs más resistentes a la degradación al estar protegidos por nucleosomas.

En los últimos años han concentrado sus esfuerzos en el desarrollo del fenotipado forense por ADN, es decir, determinar características individuales de una persona a partir de una muestra biológica y lideran la determinación de la ancestralidad (con el desarrollo de kits forenses para todas las poblaciones del mundo), la determinación de la edad (con el desarrollo de marcadores de pigmentación) y de la pigmentación (color de los ojos o la piel). Estos desarrollos les han permitido ayudar a resolver casos de gran impacto en todo el mundo

como el 11-M (la primera vez que se usó la determinación de origen geográfico a partir de muestras forenses), la operación Minstead en el Reino Unido (que permitió la identificación del autor de un agresor sexual en serie en Londres), o el caso de Eva Blanco (un crimen de una joven de la localidad de Algete, en España, que permaneció casi 20 años sin resolver).

También fueron pioneros en el uso de array de SNPs en casos complejos de parentesco que les ha permitido la resolución de casos como la identificación del hijo de Clara Rojas en Colombia (secuestrados por el grupo terrorista FARC de Colombia), y han desarrollado modelos y programas de predicción (Snipper) que usan muchos laboratorios del mundo.

Si liderazgo en el área de la Medicina forense excede a la Genética forense y así, en patología forense, es pionero en la introducción de la Autopsia molecular, esto es la determinación de causas genéticas de la muerte (habitualmente cardíacas) en casos en los que no se encuentra la causa de la muerte.

Del mismo modo y dado que la Genética forense es una rama aplicada de la Genética de poblaciones humanas han contribuido a esta disciplina con aportaciones sobre la genética de poblaciones de la península ibérica y poblaciones africanas y americanas.

Numerosos científicos de todo el mundo se han formado en su laboratorio incluyendo estudiantes pre y posdoctorales de casi todos los países de América y Europa y de algunos países de Asia y África.

Fundó la Sociedad Española y Portuguesa de Genética Forense y la Red Iberoamericana de Laboratorios de Genética Forense que más tarde integró en la Sociedad Internacional de Genética Forense (ISFG) que llegó a ser el grupo más importante de esta sociedad. Fue coordinador de los grupos de trabajo de la ISFG durante 10 años antes de llegar a

ser presidente de la sociedad que comprende más de 700 laboratorios de 65 países y unos 2000 expertos. Ha sido y es también presidente de diferentes sociedades nacionales e internacionales de Medicina forense y Genética. Es miembro del board de 15 revistas internacionales y nacionales de Medicina forense y genética, incluyendo todas las revistas forenses incluidas en SCI. Fundó y es editor jefe de la revista *Forensic Science International: Genetics* que desde poco después de su creación se convirtió y es actualmente la primera en SCI-Clarivate (Legal Medicine) en factor de impacto.

Es actualmente presidente de la International Academy of Legal Medicine y del consejo asesor forense de la Cruz Roja Internacional y del Tribunal Penal Internacional, y en estas posiciones ha contribuido al desarrollo de la Medicina legal humanitaria, contribuyendo con su grupo a muchos casos de identificación en el mundo, como los de las víctimas de la guerra argentina de las Malvinas o la identificación de cadáveres de la dictadura chilena y de la guerra turco-chipriota. Actualmente también realizan identificación de cadáveres en fosas de la Guerra Civil en relación con la recientemente aprobada Ley de Memoria Histórica.

Ha recibido el mayor reconocimiento en el campo forense, la Adelaide Medal en 2012 y en España la Cruz del Mérito de la Policía y de la Guardia Civil.

Medicina Genómica

En 1995, creó, junto con el Profesor Fernando Domínguez, la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica del Servicio Gallego de Salud (SERGAS, Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia) que dirige desde su creación.

Es un centro de referencia para toda Galicia para análisis genéticos y posee una activísima actividad diagnóstica, cada vez más demandada

por el resto de España y otros países, con un total de 35,000 pacientes/año, siendo el servicio público de más volumen de análisis (incluye diagnóstico prenatal, oncohematología, pruebas moleculares y consultas de consejo genético especializadas en genética de cáncer, genética de enfermedades neurológicas, metabólicas, endocrinológicas, cardiológicas o trastornos del neurodesarrollo).

Paralelamente el grupo de Medicina Xenómica que coordina (www.xenomica.eu) crea varias líneas de investigación integradas en varios centros en red y especialmente en el Centro de investigación en red de enfermedades raras (CIBERER), del que forma parte del comité de dirección. Actualmente centra sus investigaciones en este campo en la búsqueda de genes de baja penetrancia en cánceres hereditarios y de genes implicados en enfermedades complejas. En este sentido y gracias al desarrollo de su grupo en el análisis de SNPs, fue uno de los impulsores del Centro Nacional de Genotipado (ISCIII), que actualmente dirige y que presta servicios de genotipado a numerosos centros de investigación nacionales e internacionales, y realizando unos 250 proyectos de investigación al año, lo que representa unas 500,000 muestras y cerca de 200 millones de genotipos al año.

Su actividad de investigación más intensa se centra en la búsqueda del componente genético de enfermedades complejas especialmente psiquiátricas y cáncer, donde ha participado en algunos trabajos colaborativos internacionales de gran impacto, destacando las aportaciones a la búsqueda del componente genético de la esquizofrenia (Stefanson et al. *Nature* 2009), autismo (De Rubeis et al. *Nature* 2014, 2017, *Science* 2019), cáncer colorrectal (Tomlinson et al. *Nature Genetics*, 2008) o leucemia linfocítica crónica (Crowther et al. *Nature Genetics* 2009) en el que participó en varios aspectos de la iniciativa española dentro del Consorcio Internacional del Genoma del

Cáncer. Su trabajos en Nature sobre genética de la esquizofrenia (2009, 2015), en el que coordinó la participación española, son sus trabajos más citado junto con su contribución al consorcio internacional del genoma del autismo (2014, 2018), en el que ya han descubierto más de 100 genes nuevos implicados en este trastorno.

Ha descubiertos nuevos genes y polimorfismos implicados en numerosas enfermedades como cáncer de colon, mama, próstata y tiroides, numerosas enfermedades neuropsiquiátricas (trastornos del espectro autista, Alzheimer), enfermedades raras (descubriendo genes de nuevas causas de enfermedad como calcificaciones cerebrales, o formas de ataxia), enfermedades cardiovasculares (con contribuciones notables al entendimiento de la muerte súbita de origen cardíaco) y problemas alérgicos entre otras.

También son muy importante sus contribuciones más básicas al papel de la mitocondrial en la enfermedad (Science 2013, Nature, 2015), el entendimiento del transcriptoma (Nature, Nature Biotech, 2013) o el exposoma temprano.

Actualmente dirige el programa IMPaCT Genómica, la base estructural de la estrategia española de Medicina personalizada, un programa de gran envergadura en la que trabajan más de 300 clínicos e investigadores y que está conectada con la acción europea de 1+Million Genomes en la que coordina el grupo espejo español de esta iniciativa.

Farmacogenómica y Medicina personalizada

Desde hace unos años destaca su contribución a la Farmacogenómica y Medicina personalizada en la que impulsó diversas iniciativas, como la creación la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica de la que fue presidente y desde el año 2004 hasta 2012 trabajado como miembro del grupo de trabajo de Farmacogenómica de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Ha descubierto numerosos biomarcadores de respuesta a tratamientos, tanto en tratamientos oncológicos, como en antirretrovirales o de radiotoxicidad tardía a la radioterapia (Nature Genetics, 2014).

Junto con la profesora María Isabel Loza, directora del grupo Biofarma de la Universidad de Santiago desarrolló la plataforma Innopharma-Kaertor (kaertorfoundation.org), reconocida como una de las una de las nueve grandes capacidades europeas de descubrimiento temprano de fármacos integrada en el European Network ESFRI EU-OPENSREEN.. En la primera acción de la plataforma lanzada con fondos europeos en 2012 se consiguieron 42 acuerdos de colaboración con compañías, incluyendo 5 grandes farmacéuticas, compañías biotecnológicas, CROs, asesores y proveedores y fueron ganadores de un fast-track a nivel internacional (GSK Discovery Fast Track Challenge), Todo ello ha permitido la llegada a ensayos clínicos en pacientes de cuatro nuevos fármacos en colaboración público-privada y la creación de consorcios pioneros en descubrimiento de fármacos (I2D2, Cancer Innova, etc), incluyendo gobiernos, asociaciones de pacientes y multinacionales farmacéuticas, que han puesto a España en el mapa de los *hotspots* europeos en el ámbito de la innovación abierta en descubrimiento de fármacos (ver página web de EMEA).

En relación con este sector fue galardonado con la Medalla Galien entre otros reconocimientos.

Otras actividades

Destaca también por su actividad divulgadora y su preocupación por la educación de los más jóvenes, que complementan su labor docente (tiene reconocidos todos los tramos docentes y de investigación) en la Universidad de Santiago, en donde imparte ininterrumpidamente desde hace 40 años clases de Medicina Legal, Medicina Genómica y Ética Médica en la Facultad de Medicina y varios másters. Particularmente ha hecho un esfuerzo educativo importante en los colectivos judiciales y

policiales en todo el mundo, preocupado por la correcta interpretación y valoración de la prueba.

En relación con su actividad divulgadora y educativa imparte regularmente charlas en centros de enseñanza primaria y secundaria de Galicia y otras comunidades, y ha lanzado diversas iniciativas entre las que destaca el programa Edumotiva de la Consellería de Educación de la Xunta de Galicia (<http://edumotiva.fgsustentable.org/>).

Por su actividad divulgadora le fue concedido el Premio Prismas de Divulgación especial del jurado, el más importante de divulgación científica del país.

Finalmente participa en diversas asociaciones y fundaciones con fines benéficos y entre otras es presidente de la Fundación INGADA (Instituto Gallego de TDAH y trastornos asociados) y miembro del board de otras fundaciones y asociaciones de pacientes con trastornos psiquiátricos y enfermedades raras.

■ Artículos más relevantes comentados. Para una lista completa ver [Google Scholar Angel Carracedo](#)

<https://scholar.google.com/citations?user=z-IRDQQAAAAJ&hl=es>

1.- Lareu MV, Pestoni C, Schürenkamp M, Rand S, Brinkmann B, Carracedo A. A highly variable STR at the D12S391 locus. *Int J Legal Med.* 1996;109(3):134-8. doi: 10.1007/BF01369673.

PMID: 8956987.

Lareu MV, Barral S, Salas A, Pestoni C, Carracedo A. Sequence variation of a hypervariable short tandem repeat at the D1S1656 locus. *Int J Legal Med.* 1998;111(5):244-7. doi: 10.1007/s004140050161. PMID: 9728750.

Estos artículos describen el descubrimiento, secuenciación, estudio poblacional y validación forense de algunos de los microsatélites

desarrollados por nuestro grupo entre otros varios que forman parte de los kits forenses de identificación y paternidad y se emplean en todos los laboratorios y bases de datos de ADN del mundo.

2.- *Gusmão L, González-Neira A, Pestoni C, Brión M, Lareu MV, Carracedo A. Robustness of the Y STRs DYS19, DYS389 I and II, DYS390 and DYS393: optimization of a PCR pentaplex. Forensic Sci Int. 1999 Dec 20;106(3):163-72. doi: 10.1016/s0379-0738(99)00187-5. PMID: 10680065.*

Carracedo A, Bär W, Lincoln P, Mayr W, Morling N, Olaisen B, Schneider P, Budowle B, Brinkmann B, Gill P, Holland M, Tully G, Wilson M. DNA commission of the international society for forensic genetics: guidelines for mitochondrial DNA typing. Forensic Sci Int. 2000 May 15;110(2):79-85. doi: 10.1016/s0379-0738(00)00161-4. PMID: 10808096.

AC y su grupo fueron pioneros en el uso del ADN mitocondrial y polimorfismos de cromosoma Y en casos criminales. Por ejemplo el desarrollo de un multiplex para microsatélites de cromosoma Y y su validación forense les permitió liderar contribuir a casos de relevancia internacional como el caso criminal Baneheia (Noruega).

AC también contribuyó de forma decisiva al establecimiento de estándares en el campo forense, que hace posible la aplicación judicial con garantías de la prueba.

3.- *Guillén M, Lareu MV, Pestoni C, Salas A, Carracedo A. Ethical-legal problems of DNA databases in criminal investigation. J Med Ethics. 2000 Aug;26(4):266-71. doi: 10.1136/jme.26.4.266. PMID: 10951922; PMCID: PMC1733260.*

D'Amato ME, Bodner M, Butler JM, Gusmão L, Linacre A, Parson W, Schneider PM, Vallone P, Carracedo A. Ethical publication of research on genetics and genomics of biological material: guidelines and recommendations. Forensic Sci Int Genet. 2020 Sep;48:102299. doi: 10.1016/j.fsigen.2020.102299. Epub 2020 May 12. PMID: 32414696.

También lideró a nivel mundial la reflexión sobre los aspectos éticos y legales en tecnologías forenses con los que hemos influido en ámbitos legislativos y participado en organismos reguladores en materia forense en muchos países del mundo como en el Forensic DNA Regulator (UK) o la Comisión Nacional para el uso forense del ADN.

4.- Sanchez JJ, Phillips C, Børsting C, Balogh K, Bogus M, Fondevila M, Harrison CD, Musgrave-Brown E, Salas A, Syndercombe-Court D, Schneider PM, Carracedo A. *A multiplex assay with 52 single nucleotide polymorphisms for human identification. Electrophoresis.* 2006 May;27(9):1713-24. doi: 10.1002/elps.200500671. PMID: 16586411.

Brion M, Sobrino B, Blanco-Verea A, Lareu MV, Carracedo A. *Hierarchical analysis of 30 Y-chromosome SNPs in European populations. Int J Legal Med.* 2005 Jan;119(1):10-5. doi: 10.1007/s00414-004-0439-2. Epub 2004 Apr 17. PMID: 15095093.

Una revolución trascendente en el campo forense fueron la introducción de los polimorfismos nucleotídicos simples (SNPs) que permitieron el análisis de muestras degradadas con más eficacia y aplicarlo en casos como el Tsunami asiático, aumentar la resolución de polimorfismos de cromosoma Y y resolver casos criminales o de paternidad complejos.

5.- Phillips C, Salas A, Sánchez JJ, Fondevila M, Gómez-Tato A, Alvarez-Dios J, Calaza M, de Cal MC, Ballard D, Lareu MV, Carracedo A. *Inferring ancestral origin using a single multiplex assay of ancestry-informative marker SNPs. Forensic Sci Int Genet.* 2007 Dec;1(3-4):273-80. doi: 10.1016/j.fsigen.2007.06.008. Epub 2007 Aug 22. PMID: 19083773.

Phillips C, Prieto L, Fondevila M, Salas A, Gómez-Tato A, Alvarez-Dios J, Alonso A, Blanco-Verea A, Brión M, Montesino M, Carracedo A, Lareu MV. *Ancestry analysis in the 11-M Madrid bomb attack investigation. PLoS One.* 2009 Aug 11;4(8):e6583. doi: 10.1371/journal.pone.0006583. PMID: 19668368; PMCID: PMC2719087.

AC y su grupo fueron los primeros que desarrollaron el uso de SNPs para identificación con aplicaciones como la identificación del origen geográfico del depositario de una muestra, lo que revolucionó la investigación criminal y se pudo aplicar en casos como el 11-M, la operación Minstead (caso criminal de Reino Unido) o el caso de Eva Blanco

6.- Freire-Aradas et al. . *Development of a methylation marker set for forensic age estimation using analysis of public methylation data and the Agena Bioscience EpiTYPER system. Forensic Sci Int Genet.* 2016 Sep;24:65-74. doi: 10.1016/j.fsigen.2016.06.005

Maroñas O, Phillips C, Söchtig J, Gomez-Tato A, Cruz R, Alvarez-Dios J, de Cal MC, Ruiz Y, Fondevila M, Carracedo Á, Lareu MV. *Development of a forensic skin colour predictive test. Forensic Sci Int Genet.* 2014 Nov;13:34-44. doi: 10.1016/j.fsigen.2014.06.017. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25082135.

El grupo de AC es líder en el desarrollo de fenotipado forense de ADN especialmente en la determinación de la edad del individuo que ha dejado una muestra biológica lo que supone un enorme avance en la investigación criminal. También los desarrollos en pigmentación (color de los ojos, piel y pelo).

7.- Salas A, Richards M, De la Fe T, Lareu MV, Sobrino B, Sánchez-Diz P, Macaulay V, Carracedo A. *The making of the African mtDNA landscape. Am J Hum Genet.* 2002 Nov;71(5):1082-111. doi: 10.1086/344348. Epub 2002 Oct 22. PMID: 12395296; PMCID: PMC385086.

Salas A, Richards M, Lareu MV, Scozzari R, Coppa A, Torroni A, Macaulay V, Carracedo A. *The African diaspora: mitochondrial DNA and the Atlantic slave trade. Am J Hum Genet.* 2004 Mar;74(3):454-65. doi: 10.1086/382194. Epub 2004 Feb 10. PMID: 14872407; PMCID: PMC1182259.

La genética forense es una rama aplicada de la genética de poblaciones humanas. De la contribución de AC a esta importante disciplina (aun no

siendo el objetivo principal de su trabajo) hemos elegido estos artículos que revolucionaron el conocimiento histórico de la expansión bantú en África y merecieron un comentario de Colin Renfrew indicando que era la primera vez que se veía una clara conexión de genes y lenguas. La historia y origen ancestral de poblaciones con mezcla reciente como las americanas tiene unas importantes consecuencias forenses.

8.- Rodríguez-Calvo MS, Brion M, Allegue C, Concheiro L, Carracedo A. *Molecular genetics of sudden cardiac death. Forensic Sci Int.* 2008 Nov 20;182(1-3):1-12. doi: 10.1016/j.forsciint.2008.09.013. Epub 2008 Nov 7. PMID: 189929

Brion M, Sobrino B, Martinez M, Blanco-Verea A, Carracedo A. *Massive parallel sequencing applied to the molecular autopsy in sudden cardiac death in the young. Forensic Sci Int Genet.* 2015 Sep;18:160-70. doi: 10.1016/j.fsigen.2015.07.010. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26243589.

AC y su grupo fueron pioneros en la aplicación de la genómica a entender la causa de la muerte en autopsias y acuñaron el término de autopsia molecular que se ha extendido ya como práctica forense. Descubrieron que no solo los problemas arrítmicos sino la miocardiopatía hipertrófica podía ser causa de muerte súbita en niños.

9. -De Rubeis et al.,. *Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. Nature.* 2014 Nov 13;515(7526):209-15. doi: 10.1038/nature13772. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25363760; PMCID: PMC4402723.

Rodríguez-Fontenla C, Carracedo A. *UTMOST, a single and cross-tissue TWAS (Transcriptome Wide Association Study), reveals new ASD (Autism Spectrum Disorder) associated genes. Transl Psychiatry.* 2021 Apr 30;11(1):256. doi: 10.1038/s41398-021-01378-8. PMID: 33931583; PMCID: PMC8087708.

Son muchas sus contribuciones al entendimiento de las enfermedades neuro psiquiátricas, tanto en esquizofrenia, como en adicciones pero

queremos mencionar su interés actual en la base genética d los trastornos del espectro autista a través de la contribución al consorcio internacional de secuenciación del autismo y el descubrimiento por su grupo de nuevos genes asociados al mismo

10.- Lapuente-Brun et al.. *Supercomplex assembly determines electron flux in the mitochondrial electron transport chain. Science. 2013 Jun 28;340(6140):1567-70. doi: 10.1126/science.1230381. PMID: 23812712.*
Fachal L. *A three-stage genome-wide association study identifies a susceptibility locus for late radiotherapy toxicity at 2q24.1. Nat Genet. 2014 Aug;46(8):891-4. doi: 10.1038/ng.3020. Epub 2014 Jun 29. PMID: 24974847*

De las muchas contribuciones del grupo de AC al conocimiento de la enfermedad y la medicina genómica hemos elegido estos dos. El primero resultado de la colaboración de tres grupos españoles que es disruptivo en la influencia que la desregulación de la ADN mitocondrial y sus genes nucleares pueden suponer para la enfermedad. El segundo coordinado por su grupo es un ejemplo de descubrimiento de biomarcadores para medicina personalizada.

■ **Proyectos de investigación (seleccionados de más de 150)**

1.- *Título del Proyecto: Standarisation of DNA profiles techniques. Thematic Network*

Referencia: STADNAP-SMT4-PL96-9330 Entidad Financiadora: European Commission

Duración: 01/09/1997 - 31/08/2000 Financiación: 760304,00

IP: Ángel Carracedo

En esta acción europea que coordinó AC participaron la mayoría de los laboratorios forenses europeos de Genética forense y supuso un enorme progreso en estándares forenses para que la pericia fuese de calidad, desde los análisis, a las nuevas metodologías, las bases de

datos de ADN y la interpretación de la prueba. Se puede decir que el nivel de calidad y estándares europeos después de este proyecto superó al de cualquier otro lugar del mundo.

2.- Título del Proyecto: High throughput analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs) for the forensic identification of persons (SNPforID)
Referencia: G6RD-CT-2002-00844

Entidad Financiadora: European Commission Duración: 01/12/2002 - 30/11/2005

Financiación: 318360,00 IP: Ángel Carracedo

Los grupos forenses líderes en investigación en Europa trabajaron coordinadamente en el desarrollo de esta nueva herramienta de investigación forense introducida por su grupo. Los SNPs permiten resultados en muestras muy difíciles y degradadas y fueron empleados en muchos casos reales con muestras de especial dificultad como el 11-S, el Tsunami asiático o muchos casos de identificación en el mundo.

3.- Título del Proyecto: European Forensic Genetics – NoE (EUROFORGEN)
Referencia: GA N° 285487 Entidad Financiadora: European Commission
Duración: 2011-2016 Financiación: 6,6M€ Número de instituciones participantes: 12 instituciones

Coordinador: Peter M. Schneider & Ángel Carracedo

Con su compañero Peter Schneider (IML Cologne) coordinó esta red de Excelencia europea, que supuso el desarrollo de varios proyectos de investigación entre ellos aspectos de estadística y software de identificación forense que desarrollaron, además de proyectos pioneros en la identificación del origen tisular y el tiempo de deposición en la escena del crimen de restos biológicos. Realizó, además, dentro de la red programas educativos y formación a nivel europeo.

4.- Título del Proyecto: VISAGE: Visible Attributes through Genomics. Broadened Forensic Use of DNA for Constructing Composite Sketches from Traces

Entidad Financiadora: European Comisión Referencia: GA n°- 740580
Número de instituciones participantes: 13 Duración: 2017 - 2021
Financiación: 5.000.000 € Coordinador: Manfred Kayser (Work package leader USC)

Este proyecto europeo de los grupos forenses líderes de Europa ha permitido el desarrollo del fenotipado forense por ADN, es decir como un retrato robot de un individuo en el que se trata de identificar a partir de una muestra biológica de un crimen, características físicas de un individuo, su procedencia geográfica y su edad. Coordinan aquí el paquete de trabajo de origen geográfico y de edad en los que somos líderes a nivel mundial.

5.- Título del Proyecto: Desarrollo e implementación del Centro Nacional de Genotipado

Entidad financiadora: Genoma España y ISCIII

Dirección: 1995-2021

Financiación: 12,5M

El Centro Nacional de Genotipado es una infraestructura del Ministerio de Ciencia y posteriormente financiada por el ISCIII que es coordinada por AC y tiene dos nodos (Universidad de Santiago y Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas). Ha realizado más de 2000 proyectos de genotipado en todos este período, la mayoría GWAS, para grupos y consorcios nacionales e internacionales de los que se han derivado múltiples descubrimientos y centenares de publicaciones. Ha supuesto un gran revulsivo en el esquema de ciencia español para la realización de proyectos que exigen genotipado de alto rendimiento.

6.- Título del Proyecto: Genetic study of common hereditary bowel cancers in Hispania and the Americas (CHIBCHA)

Referencia: GA N° 223678

Entidad Financiadora: European Commission

Duración: 18/09/2009 - 2012

Financiación: 3,5M€

Coordinador: Ian Tomlinson&Angel Carracedo

En este proyecto europeo coordinado por Ian Tomlinson (Oxford University) y AC y en el que dirigía un paquete de trabajo permitió el descubrimiento de nuevos genes de predisposición al cáncer colorrectal y ver las diferencias entre poblaciones de susceptibilidad al riesgo de cáncer. Este trabajo con otros de otros consorcios permitirá la identificación de personas a riesgo de cáncer y modificará los programas de cribado.

7.- Título del Proyecto: HELIX: The Human Early-Life Exposome – novel tools for integrating early-life environmental exposures and child health across Europe

Referencia: GA N° 308333

Entidad Financiadora: European Commission Duración: 2013-2017

Financiación: 7,5 M € Número de instituciones participantes: 11 instituciones

Coordinador: Martine Vrijheid (WP-Angel Carracedo)

En este proyecto en el que coordinó la parte genómica (metilación) se trata de ver los cambios que se producen en los genes por la acción ambiental a través de cambios de los patrones de metilación en una corte de niños que se seguían durante unos años. Está permitiendo entender las causas de las enfermedades comunes y permitirá en el futuro una medicina preventiva personalizada. Está teniendo un enorme impacto en publicaciones en las que se el efecto de factores ambientales en los genes y en la enfermedad.

8.- Título del Proyecto: PanCanRisk: Personalised bioinformatics for global cancer susceptibility identification and clinical management

Referencia: (GA n° 635290). European Commission.. Duración 2015-2018.

Financiación 2.95 M €.. 5 instituciones participantes

Coordinador: Ángel Carracedo.

Este proyecto europeo que coordinó AC, tenía como objetivo entender las causas genéticas del cáncer y determinar el riesgo de padecerlo, así como identificar nuevas dianas a través de un análisis bioinformático de grandes bases de datos genómicos y cohortes prospectivas de validación en cáncer de colon y mama. Permitió encontrar nuevas dianas de cáncer para el desarrollo de terapias y progresar en modelos de predicción

9.- Título del Proyecto: B-CAST: Breast CAncer STRatification: understanding the determinants of risk and prognosis of molecular subtypes

Entidad Financiadora: European Comisión

Referencia: GA n^o - Número de instituciones participantes: 13

Duración: 2016 – 2021 Financiación: 6 M €

Coordinadora: Marjanka Schmidt (WP: USC/Angel Carracedo)

Proyecto en curso pero de enorme relevancia. Se han identificado los factores genéticos de predisposición al cáncer de mama que junto con otros datos clínicos (mamografías o histopatología) y su integración está permitiendo a través de programas desarrollados por un grupo del consorcio (Univ. de Cambridge) la predicción individualizada del riesgo de cáncer de mama. Se están ya realizando los primeros proyectos pilotos de implementación, uno de ellos en Galicia ligado al programa de cribado que van a revolucionar y mejorar la detección precoz del cáncer de mama.

10.-Título del proyecto: IMPaCT - GENÓMICA.

Entidad financiadora: Instituto de Salud Carlos III

Duración: 2021-2023. Financiación. 7.3 M €.

Coordinador: Angel Carracedo

Este gran programa que coordina AC es la base estructural de la estrategia nacional de Medicina personalizada. Está íntimamente conectado con la iniciativa europea de 1+M Genomes en la que

coordina también el grupo espejo nacional. Se trata del establecimiento de una gran estructura de secuenciación a nivel nacional donde se ejecutan proyectos que permiten diagnosticar las enfermedades raras no diagnosticadas del país, el cáncer hereditario y el cáncer primario de origen desconocido y las reacciones adversas a fármacos y vacunas que requieren análisis genómicos de alta complejidad.

11.- Proyecto INNOPHARMA Plataforma de farmacogenómica aplicada a la validación de diana y descubrimiento de fármacos candidatos a fases preclínicas

Entidad financiadora: (Ministerio de Economía y Competitividad) y Unión Europea

Duración 2012-2016. Financiación: 10.3 M €1111

Coordinador: Angel Carracedo

Esta gran infraestructura de desarrollo de fármacos en fase preclínica es ahora parte de la infraestructura europea EU-Openscreen. Permitió el desarrollo de proyectos de gran envergadura de innovación abierta y colaboración público-privada que dieron lugar a moléculas prometedoras muchas patentadas y licenciadas a compañías farmacéuticas o que permitieron el desarrollo de startups y que se gestiona a través de la Fundación sin ánimo de lucro Kaertor que preside.

■ PATENTES, SPIN-OFF Y TRANSFERENCIA

1. TÍTULO: "Chip Europeo de cromosoma Y. ("Y-European Chip") y procedimiento para el genotipado de Y-SNPs ("Single Nucleotide Polimorphisms") que determinan los haplogrupos mas frecuentes en Europa mediante chips de ADN"

Nº DE PATENTE: P200403106

AUTOR: Carracedo Álvarez, Ángel; Sobrino Rey, Beatriz; Brión Martínez, María.

AÑO:2004

2. TITULO: "Chip de mutaciones de genoma mitocondrial ("Mito chip y procedimiento para el genotipado de mutaciones y polimorfismos asociados a las patologías mitocondriales")

Nº DE PATENTE: P200500966

AUTOR: Carracedo Álvarez, Ángel; Barros Angueira, Francisco; Torres Español, Beatriz.

AÑO: 2005

3. TITULO: "Method for the detection of the risk of developing proliferative vitreoretinopathy"

Nº DE PATENTE: P200601038 Extensión internacional PCT/ES2008/070175

AUTOR: Rojas Spano, Jimena; Fernández Martínez, Itziar; García Gutiérrez, M^a Teresa; Pastor Jimeno, José Carlos; Sanabria Ruiz, M^a Rosa; Carracedo Álvarez, Angel; Brión Martínez, María; Sobrino Rey, Beatriz.

AÑO:2006

4. TITULO: "Method and kit for the early and/or prognosis and diagnosis of oral squamous cell carcinoma")

Nº DE PATENTE: P200601549 Extensión internacional PCT/ES2007/070109

AUTOR: Carracedo Álvarez, Ángel; García García, Abel; Otero Rey, Eva; Somoza Martín, José Manuel

AÑO:2006

5. TITULO: "Procedimiento y kit para la determinación de una predisposición, determinación de un riesgo a desarrollar o el diagnóstico de un tratamiento mental"

Nº DE PATENTE: P200300057

AUTOR: Estivill Palleja, Xavier; Carracedo Álvarez, Ángel; Gratascos Mayora, Mónica

AÑO: 2008

6. TITULO: INDELS for DNA typing applications

Nº PATENTE: P200362345

AUTORES: Rui Pereira, Leonor Gusmao, Chris Phillips, Angel Carracedo

AÑO: 2009

7. TITULO: Método de monitorización de Clopidogrel y Ácido acetilsalicílico

Nº PATENTE: P201130204

AUTORES: Andre Ducati Luchessi, María Brion, Carla Concheiro, Mario Hiroyuki Hirata, Andrés Iñiguez Romo, Ángel Carracedo

AÑO: 2011

8. TITULO: Histone deacetylase inhibitors

No PATENTE: Patente europea P17632EP00

AUTORES: Laureano Simón, José Manuel Brea, MI Loza, Angel Carracedo

AÑO:2020

■ Spin-offs

1. Health-in-code HiC 2007: Diagnóstico genético de miocardiopatías
2. Allelyus 2008: Diagnóstico de enfermedades neurogenética y farmacogenética
3. PGMExperts 2014: Farmacogenética

■ Participación en organismos reguladores y comités de ética

European Medicine Agency.(Pharmacogenomics Working Group) (2006-2011), Federal Drug Administration (2008), Forensic DNA Regulator UK (2008 a 2010), DNA Commission (ISFG, 2000 a 2010), Comisión Nacional para el uso forense del ADN (Ministerio de Justicia. Desde 2010.). Comité de Ética de Galicia (desde 2000 a 2006), Director del Comité de Ética de Investigación de la USC (desde 2000 a 2006), Grupo Forense de la International Red Cross (desde 2005), Consejo Asesor del Tribunal Penal Internacional de la Haya (desde 2018).

■ PREMIOS RECIBIDOS MÁS RELEVANTES

2022

Premio Otero Pedrayo

Doctor Honoris Causa por la Universidad de Cantabria

Premio Zendal

II Premio New Rare: Protagonista del año en Enfermedades Raras

2021

Premio de la Federación de Enfermedades Raras (FEDER). Madrid.

2020

Doctor Honoris Causa. Universidade do Minho. Braga (Portugal).

Nombramiento "Embajador de Marca Ejército". Madrid.

2019

Doctor Honoris Causa. Universidad Complutense de Madrid.
Resolución Consejo de Gobierno 30 de junio de 2020. Pendiente entrega (prevista 2023).

Condecoración de la Escuela Naval Militar de Marín. Marín (Pontevedra).

Doctor Honoris Causa por el Instituto de Ciencias Jurídicas y Forense.
Universidad de Sonora. México

Premio Dolores Llopis de Psicología. Valencia.

Premio de la Federación de Autismo de Madrid. Madrid.

2018

Presidente de Honor de la "Sociedad Galega de Dereito Sanitario".
Santiago de Compostela.

Premio Colegio Oficial Dentistas de la XI Región. Vigo.

Insignia Fonseca. Santiago de Compostela. 4 de diciembre de 2018.

Profesor Honorario Universidad de Brescia. Italia.

Medalla de Honor del Concello de Ames

2017

Investidura Caballero de Honor de la Real Orden de los Caballeros de María Pita. A Coruña.

Reconocimiento del Grupo de Habla Española y Portuguesa de la ISFG por el GHEP-ISFG.

Médico del Año por ABC SALUD. 2017.

2016

Nombramiento "Huésped Distinguido" de la ciudad de Salamanca. Título de Excelencia Gallega en la categoría de Ciencias y Medicina. Barcelona.

Premio COGAVE de Investigación. La Coruña.

Socio de Honor de la Asociación TOC Granada. Granada.

2015

Medalla "Premio Lois Peña Novo". Lugo.

Premio Nacional de Genética. Córdoba.

Premio "Exxpopress". Categoría Internacional Dinamización turística, cultural, social y empresarial de Galicia.

Medalla de Honor al Fomento de la Investigación. Madrid.

Premio Os bos e xenerosos Fundación Eduardo Pondal

Premio CEDE. Cofederación Española de Ejecutivos y Directivos de Investigación. Barcelona.

2014

Medalla "Miembro de Honor" del Ilustre Colegio de Estomatólogos de A Coruña.

Medalla de oro y brillantes del Ilustre Colegio de Médicos de A Coruña
Miembro honorario de la Universidad Simón Bolívar. Universidad de Barranquilla. Colombia.

Título de Académico de Número de la Real Academia de las Ciencias. Santiago de Compostela.

2013

Cruz con distintivo blanco de la Orden del Mérito de la Guardia Civil.
Premio Prismas de Divulgación
Nombramiento de Académico Numerario de la Academia de Farmacia de Galicia.

2012

Premio EPSOS. 2012.
Doctor Honoris Causa en Ciencias Médicas por la Universidad Simón Bolívar. Barranquilla. Colombia.
Premio "Galeguidade". Santiago de Compostela. 2012.
Premio "Compostelano del Año 2011". Grupo Mediasiete. Santiago de Compostela.

2011

Medalla "Primer Centenario Policía Científica". CNP. Madrid. 2011.
Medalla Adelaida. International Association of Forensic Sciences.
Medalla de Oro de Galicia. "Os Bos e Xenerosos". Xunta de Galicia.
Premio "Fernández Latorre". La Voz de Galicia. A Coruña.
Insignia de Oro de la USC.
Premio "Ion Torrent". Carlsbad. California. USA.

2010

Premio "Rey Jaime I". Valencia.
Miembro de la "Orden de la Vieira".
Medalla Galien: Mejor Labor Investigadora. Madrid.

2009

Concha de Plata de la Academia Médico Quirúrgica de Santiago. Santiago de Compostela.
Medalla "Novoa Santos" por ASOMEGA (Asociación de Médicos Gallegos). Santiago de Compostela.

Doctor Honoris Causa por la Universidad Ricardo Palma. Perú.
Premio “Altas Capacidades de Galicia”. Santiago de Compostela.
Premio FEAFES. Federación Andaluza de Familiares y Personas con
Enfermedad Mental. Andalucía.

2007

“Gallego del Año 2007”. Comunidad de Bergantiños. Galicia.
Premio Galicia de Investigación. Xunta de Galicia. Santiago de
Compostela.

2006

Medalla Castelao. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela.
Doctor Honoris Causa por la Universidad Industrial de Santander.
Colombia

2005

Premio Gallegos del Mundo y de las Artes. Xunta de Galicia. Santiago
de Compostela.
Premio “Mejores Iniciativas de Farmacia”. Madrid.

2002

Medalla de Plata de Galicia “Os bos e xenerosos”. Xunta de Galicia.
Santiago de Compostela.
Medalla de Ouro “Terra do Xallas”. Santa Comba.
Hijo Predilecto de Santa Comba..

2001

Medalla y Premio “José Varela de Montes” de Investigación Sanitaria.
Xunta de Galicia. Santiago de Compostela.
Premio Gallegos del Mundo de las Artes y las Ciencias. Xunta de
Galicia/Ministerio de Cultura/Madrid

1997

Medalla y miembro del Consello da Cultura Galega, Santiago de Compostela

1996

Cruz del Mérito Policial con Distintivo Blanco. Ministerio del Interior. Madrid. 24 de septiembre de 1996.

Otros Premios de distintas fundaciones y sociedades anteriores a 1996 (Academia médico-quirúrgica, Fundación Caixa Galicia, Fundación Frontela de Medicina Legal, Sociedad Escandinava de Medicina forense, Grupo Hematológico forense italiano, entre otros)



REAL ACADEMIA
DE MEDICINA DE GALICIA



BAJO EL ALTO PATROCINIO
DE LA CORONA



REAL ACADEMIA TRANSFERIDA A LA
XUNTA DE GALICIA
PLACA DE ORO AL MÉRITO SANITARIO DE GALICIA
MEDALLA DE ORO DE LA CIUDAD DE A CORUÑA
MEDALLA DE ORO DE GALICIA