



XX Jornadas del GHEP-ISFG – Cracovia - POLONIA
31 agosto-1 Septiembre 2015

MODULO DE PARENTESCO BÁSICO

Estudio Teórico de Maternidad



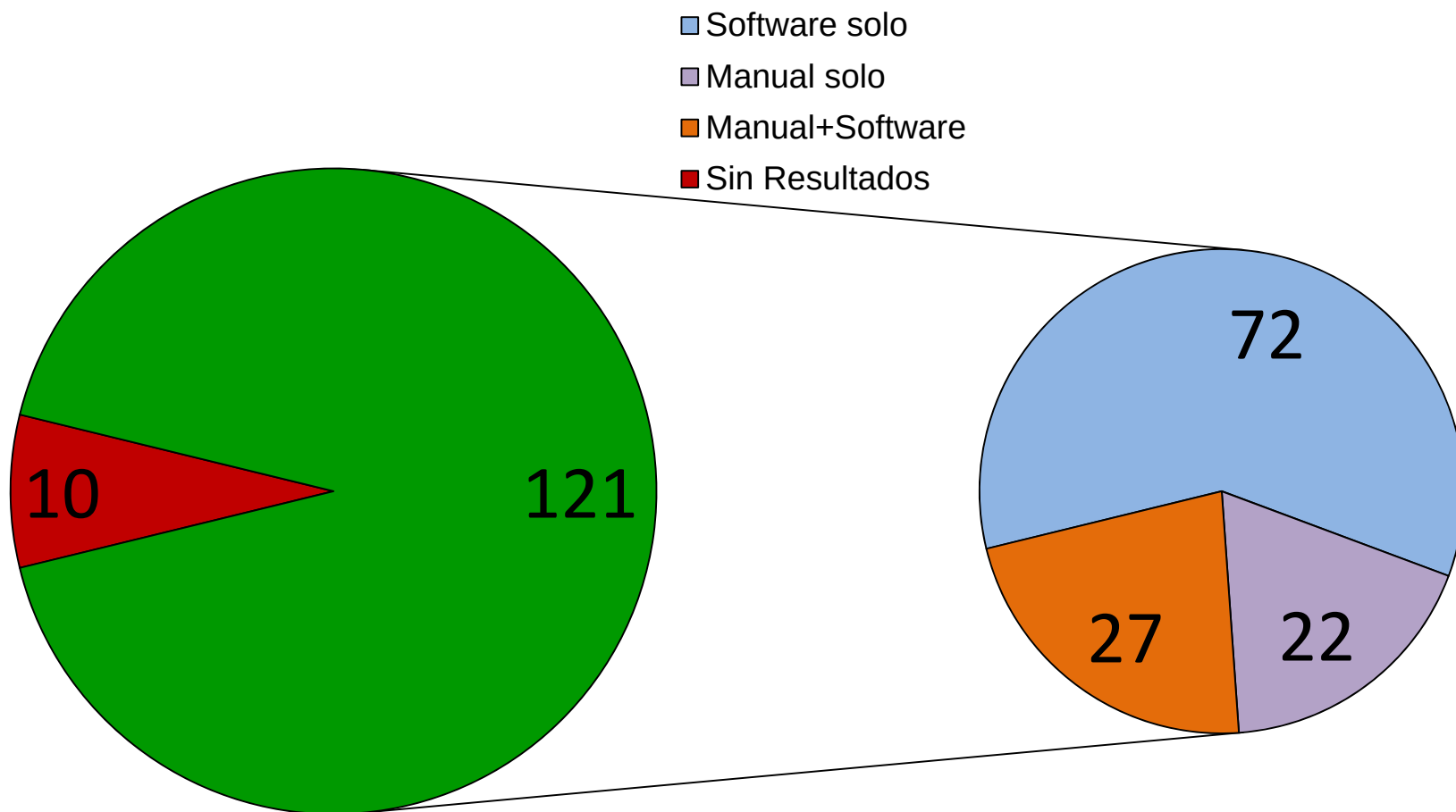
PLANTEAMIENTO

Se trata de un caso de niños robados, una madre (M) busca a su hijo, al cual se lo retiraron al nacer. Le comunican que nació muerto pero pasados los años se descubren irregularidades en el hospital donde dio a luz. Se presenta una denuncia en la que se poseen datos relevantes de éste caso, existiendo un joven que, por los datos que se aportan, podría ser hijo (H) de esta madre. Se obtienen los perfiles de ambas personas (M y H). Calcular el índice de maternidad.

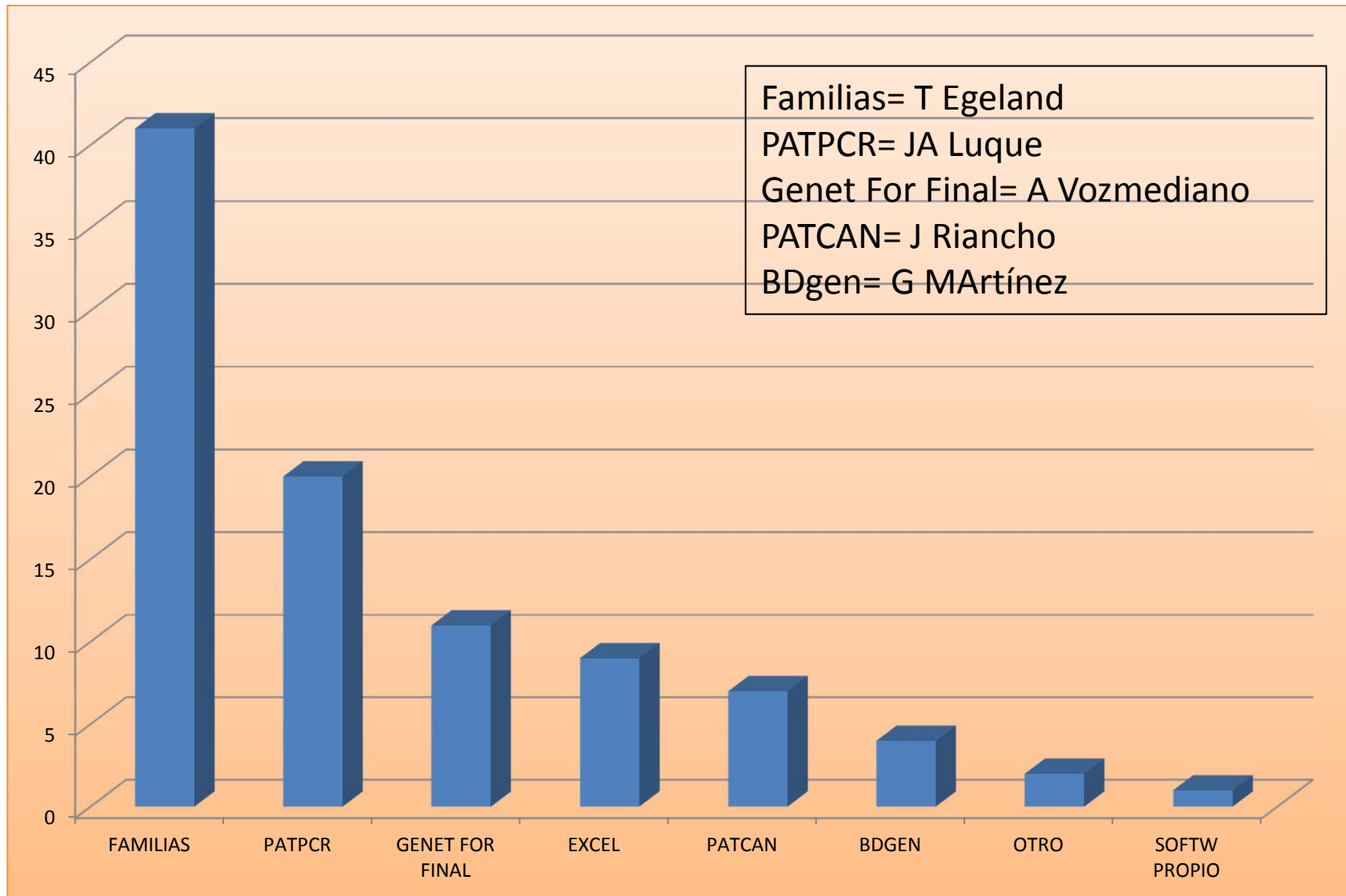
Complejidad del caso

- Dúo madre-hijo alegado
- No frecuencias mínimas
- No mutaciones o inconsistencias
- No tri alelos
- No alelos nulos
- No sub-estructura poblacional

Cálculo manual vs software



Software utilizados



Perfiles para marcadores aSTR

Marcador	Madre	Hijo Alegado	IRB
CSF1PO	11-12	10-11	$\frac{1}{4}$ f11
D16S539	9-10	10-13	$\frac{1}{4}$ f10
D19S433	13-15	15-16,2	$\frac{1}{4}$ f15
D21S11	28-33.2	32,2-33.2	$\frac{1}{4}$ f33.2
FGA	21-25	21-22	$\frac{1}{4}$ f21
TH01	6-9.3	9-9.3	$\frac{1}{4}$ f9.3
VWA	15-16	16-18	$\frac{1}{4}$ f16
D2S1338	19	19-25	$\frac{1}{2}$ f19
D3S1358	15-18	15	$\frac{1}{2}$ f15
D7S820	9-11	11	$\frac{1}{2}$ f11
D18S51	14-15	15	$\frac{1}{2}$ f15
D8S1179	13-14	13-14	$(f13+f14)/4f13f14$
D13S317	11-12	11-12	$(f11+f12)/4f11f12$
D5S818	11-12	11-12	$(f11+f12)/4f11f12$
TPOX	8	8	1/f8

Heterocigotas distintos

1 alelo compartido

Marcadores	Madre	Hijo Alegado	IRB
CSF1PO	11-12	10-11	$\frac{1}{4} f_{11}$

PrM→10	PrHA→11	PrM→11	PrHA→10	X
0	f_{11}	$\frac{1}{2}$	f_{10}	$\frac{1}{2} f_{10}$
PrMH→10	PrHA→11	PrMH→11	PrHA→10	Y
f_{10}	f_{11}	f_{11}	f_{10}	$2f_{10}f_{11}$
IM= X/Y	$\frac{1}{2} f_{10} / 2f_{10}f_{11}$			$\frac{1}{4} f_{11}$

1 Heterocigota y 1 homocigota

Marcadores	Madre	Hijo Alegado	IRB
D2S1338	19	19-25	$\frac{1}{2}$ f19

PrM→19	PrHA→25	PrM→25	PrHA→19	X
1	f25	0	f19	f25
PrMH→19	PrHA→25	PrMH→25	PrHA→19	Y
f19	f25	f25	f19	2f19f25
IM= X/Y	f25 / 2f19f25			$\frac{1}{2}$ f19

Heterocigotas idénticos

Marcadores	Madre	Hijo Alegado	IRB
D8S1179	13-14	13-14	$(f_{13}+f_{14})/4f_{13}f_{14}$

PrM→13	PrHA→14	PrM→14	PrHA→13	X
$\frac{1}{2}$	f_{14}	$\frac{1}{2}$	f_{13}	$\frac{1}{2} (f_{13}+f_{14})$
PrMH→13	PrHA→14	PrMH→14	PrHA→13	Y
f_{13}	f_{14}	f_{14}	f_{13}	$2f_{13}f_{14}$
IM= X/Y	$\frac{1}{2} (f_{13}+f_{14}) / 2f_{13}f_{14}$			$(f_{13}+f_{14})/4f_{13}f_{14}$

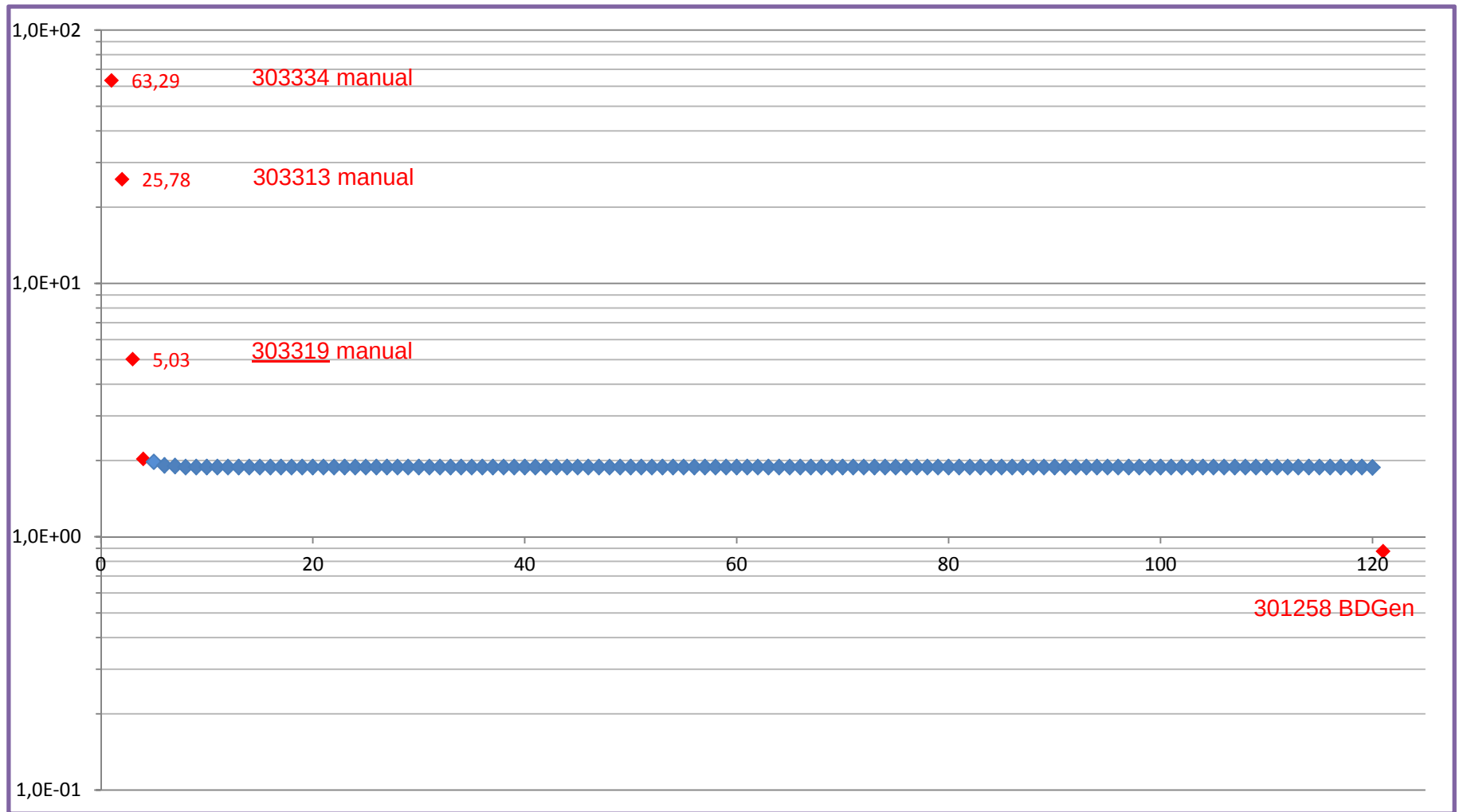
Homocigotas idénticos

Marcadores	Madre	Hijo Alegado	IRB
TPOX	8	8	1/f8

PrM→8	PrHA→8	X
1	f8	f8
PrMH→8	PrHA→8	Y
f8	f8	f8 ²
IM= X/Y	f8/f8 ²	1/f8

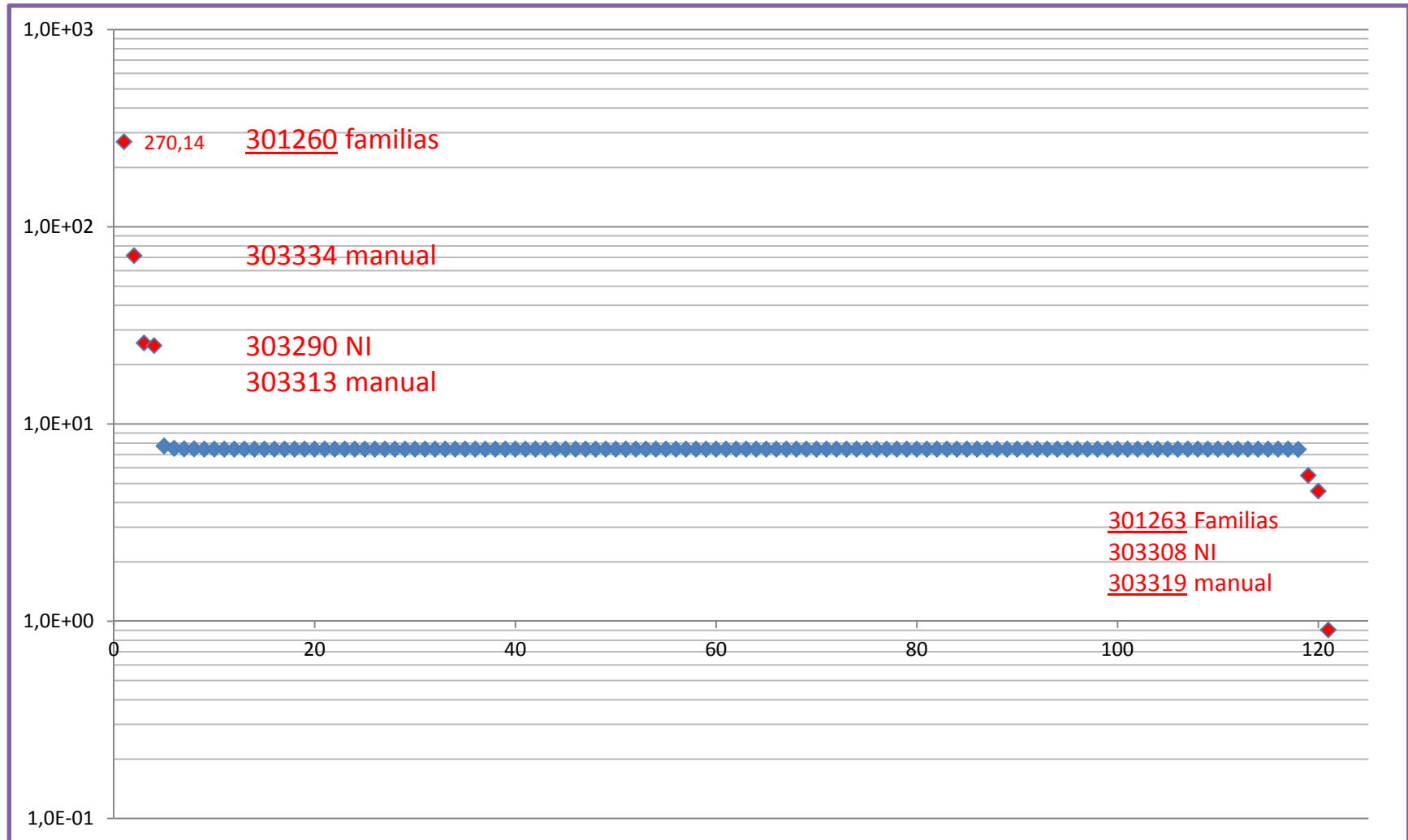
D8S1179

Madre	Hijo Alegado	Fórmula	Valor correcto conocido	Aceptables
13-14	13-14	$f_{13}+f_{14}/4f_{13}f_{14}$	1,8838	0,96



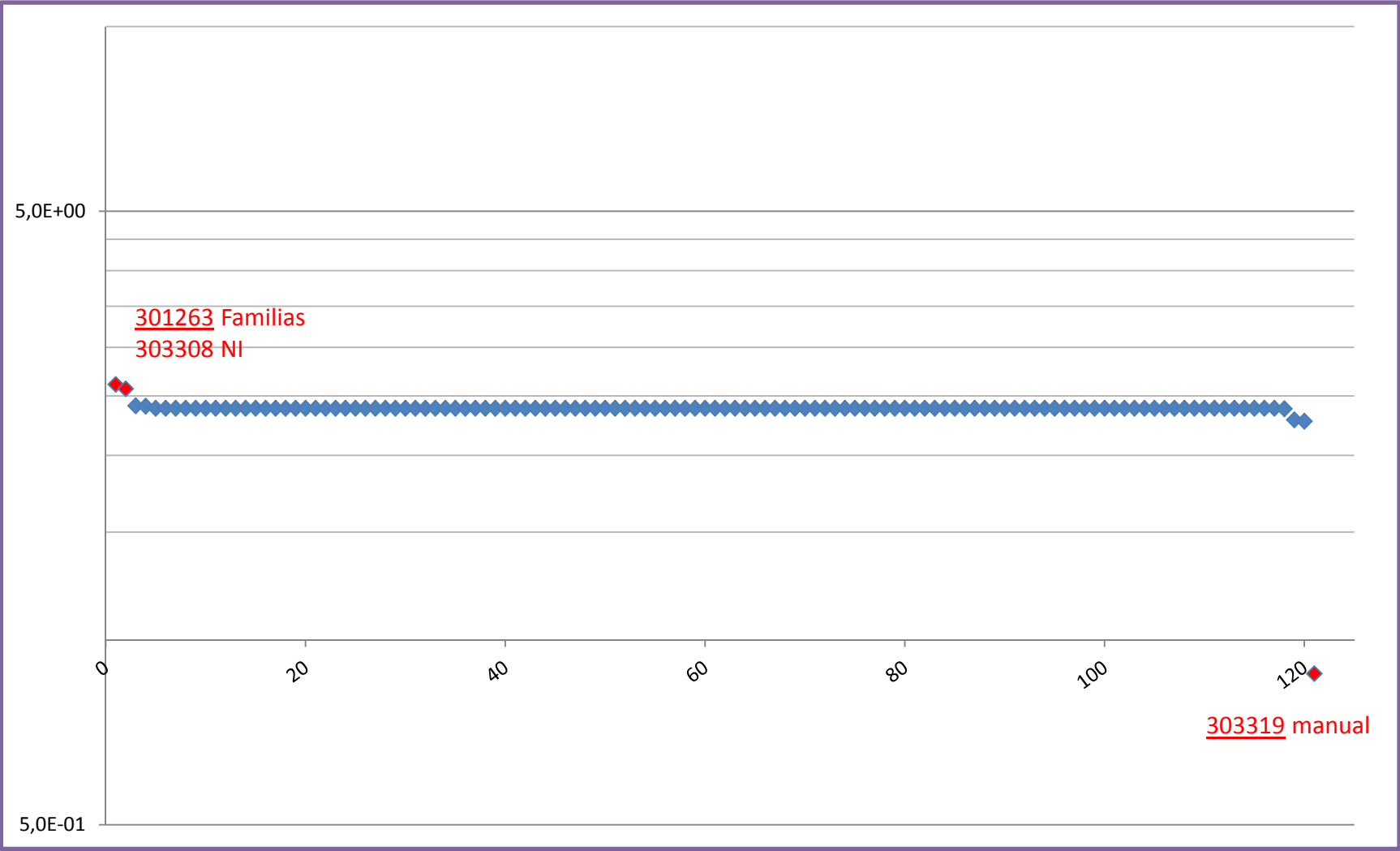
D21S11

Madre	Hijo Alegado	Fórmula	Valor correcto conocido	Aceptables
28- 33.2	32,2- 33.2	$\frac{1}{4} f33.2$	7,4627	0,94



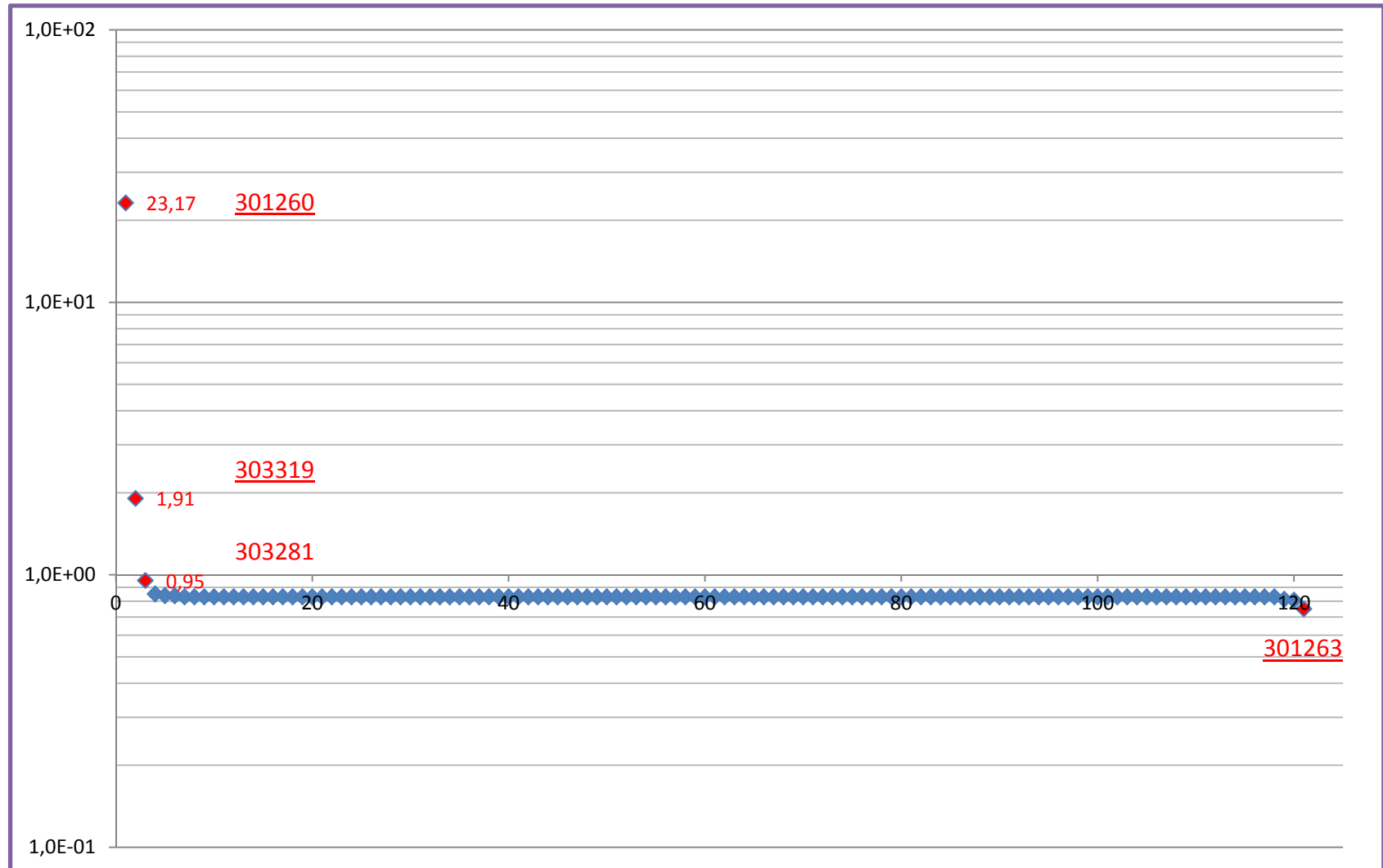
D7S820

Madre	Hijo Alegado	Fórmula	Valor correcto conocido	Aceptables
9-11	11	$\frac{1}{2} f11$	2,3866	0,98

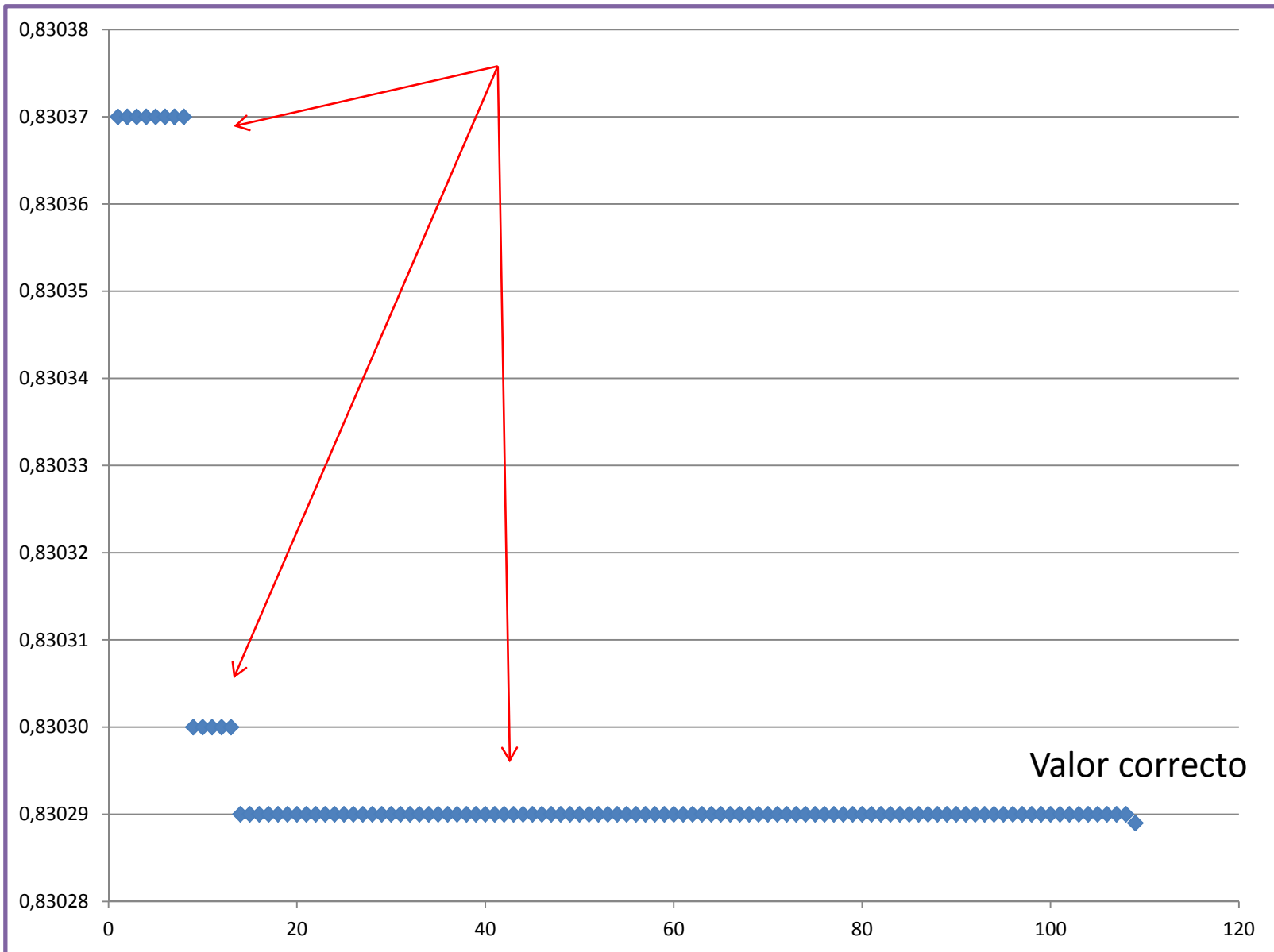


CSF1PO

Madre	Hijo Alegado	Fórmula	Valor correcto conocido	Aceptables
11-12	10-11	$\frac{1}{4} f_{11}$	0,83029	0,97

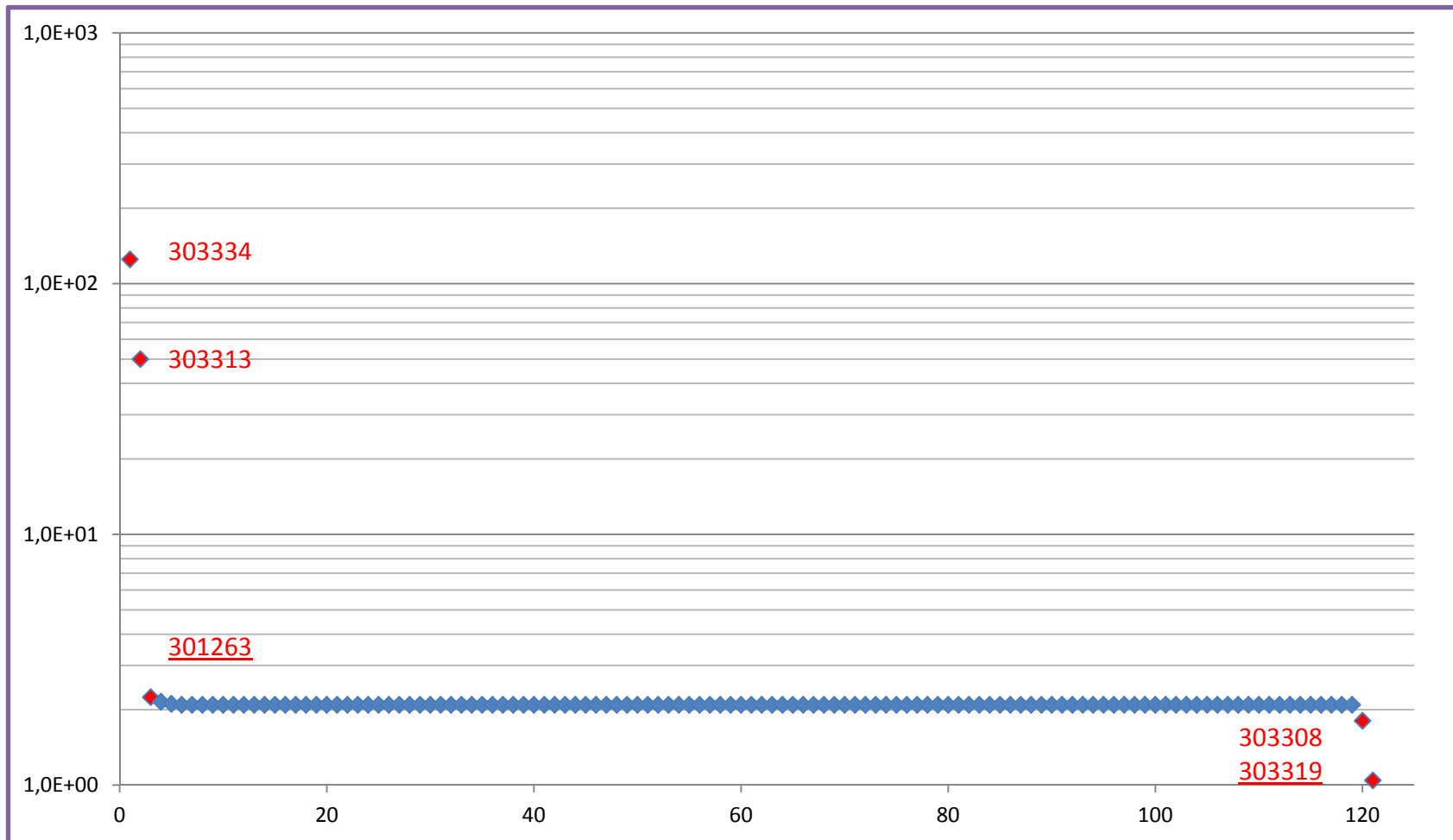


CSF1PO: 3 grupos de resultados



D3S1358

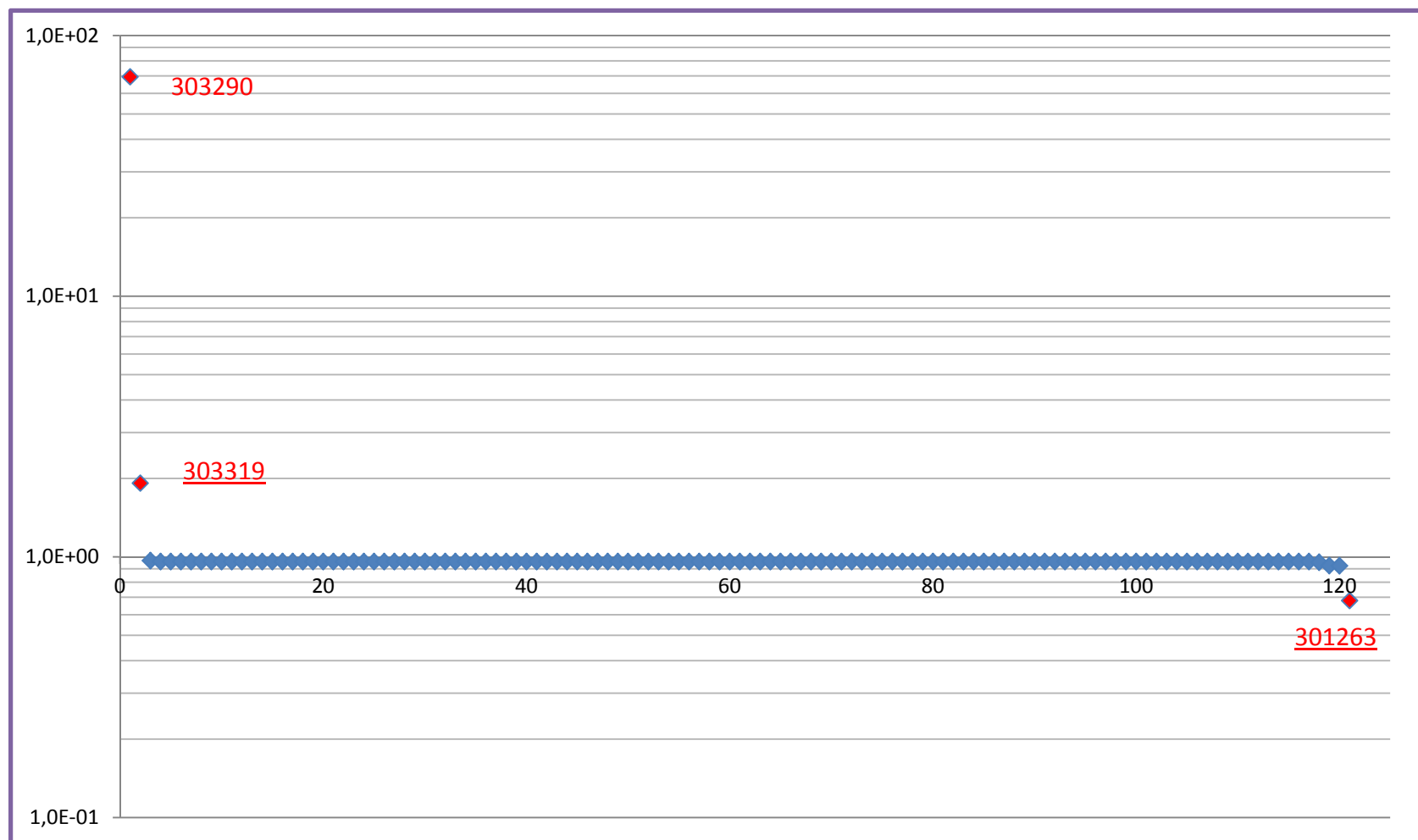
Madre	Hijo Alegado	Fórmula	Valor correcto conocido	Aceptables
15-18	15	$\frac{1}{2} f15$	2,0886	0,96



TH01

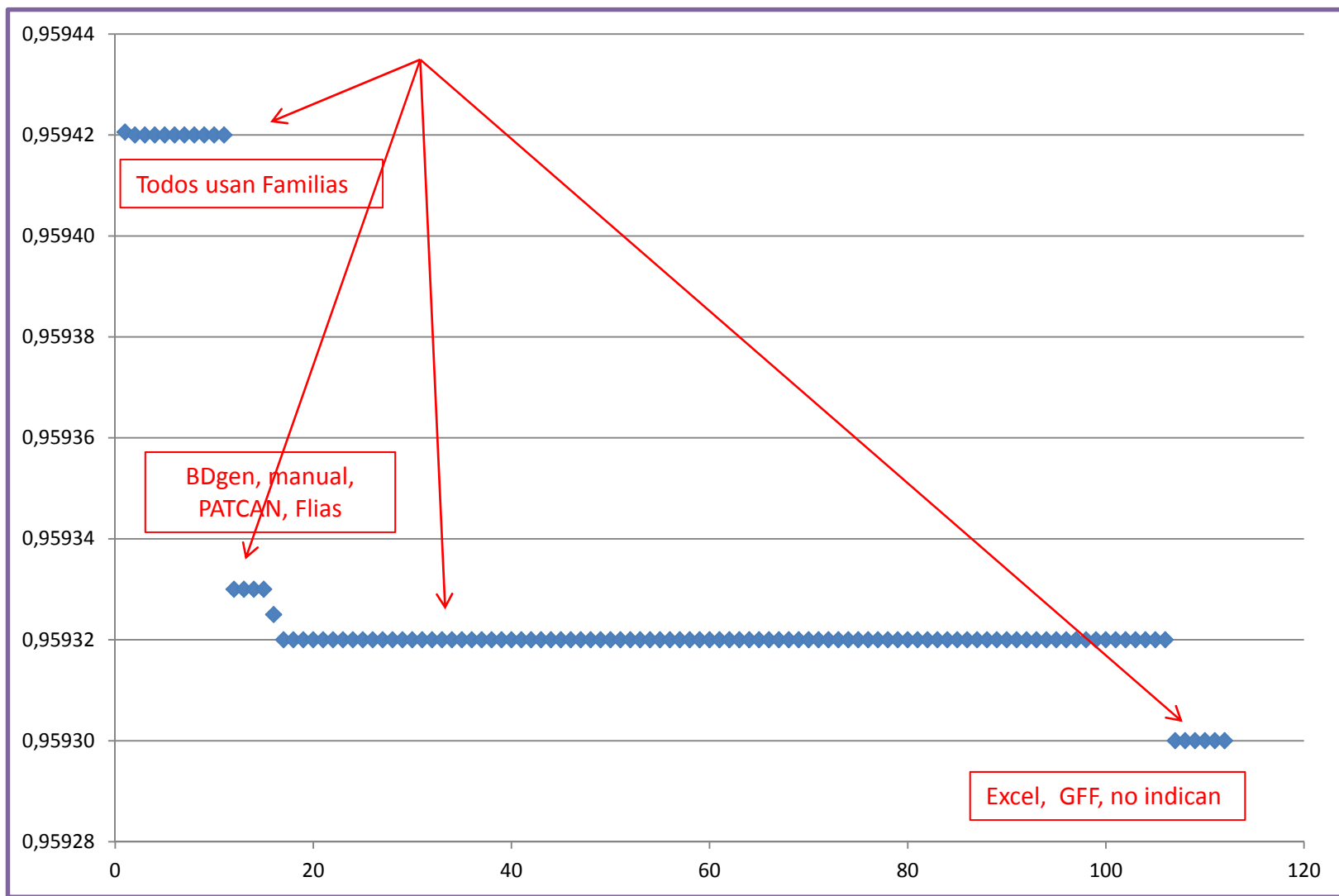
C	90	0,7438
A	28	0,2230
D	3	0,0330

Madre	Hijo Alegado	Fórmula	Valor correcto conocido	Aceptables
6-9.3	9-9.3	$\frac{1}{4} f9.3$	0,95932	0,97



TH01= varios grupos de resultados
agrupados al analizar C y A

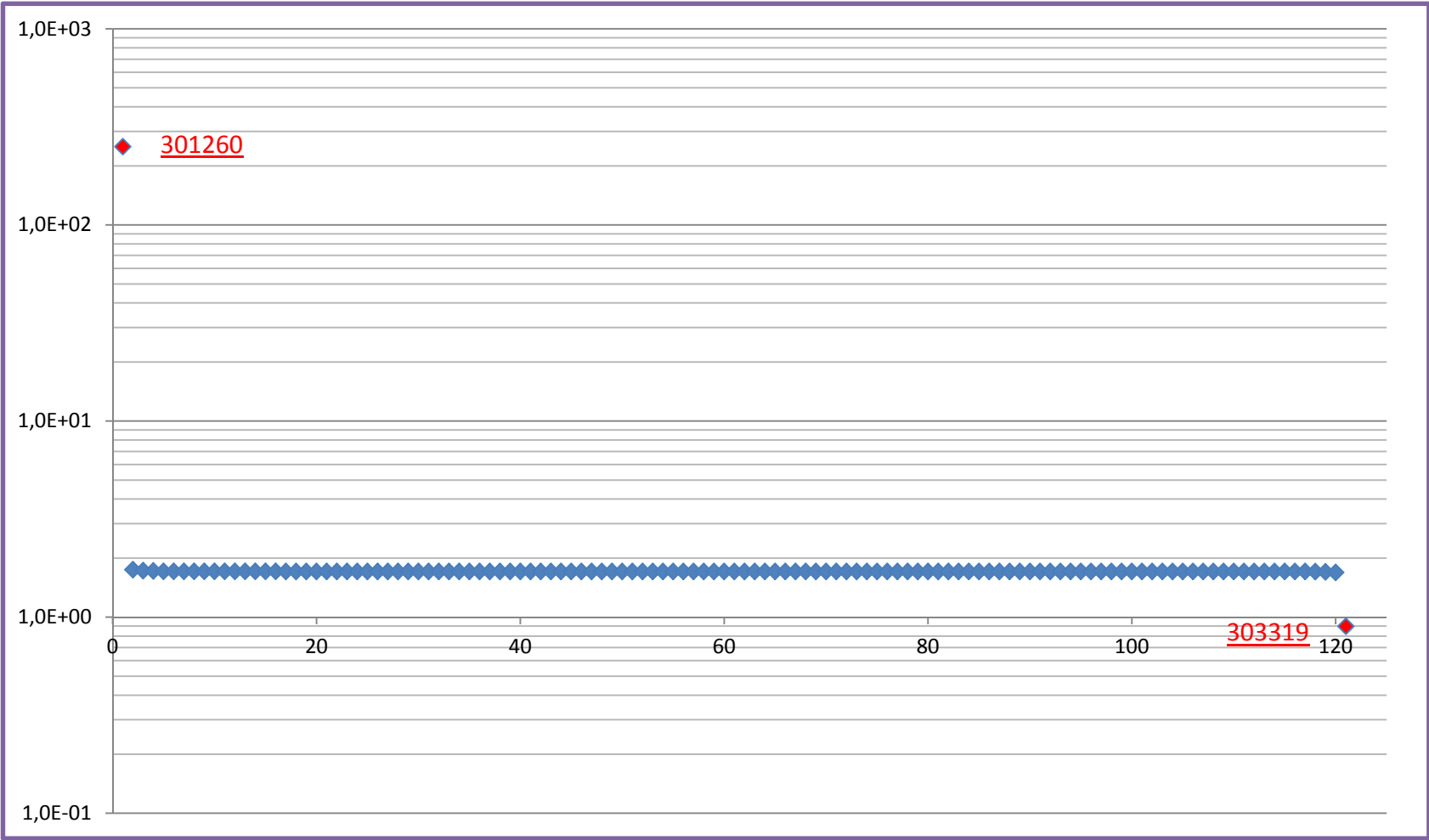
C	90	0,7438
A	28	0,2230
D	3	0,0330



D13S317

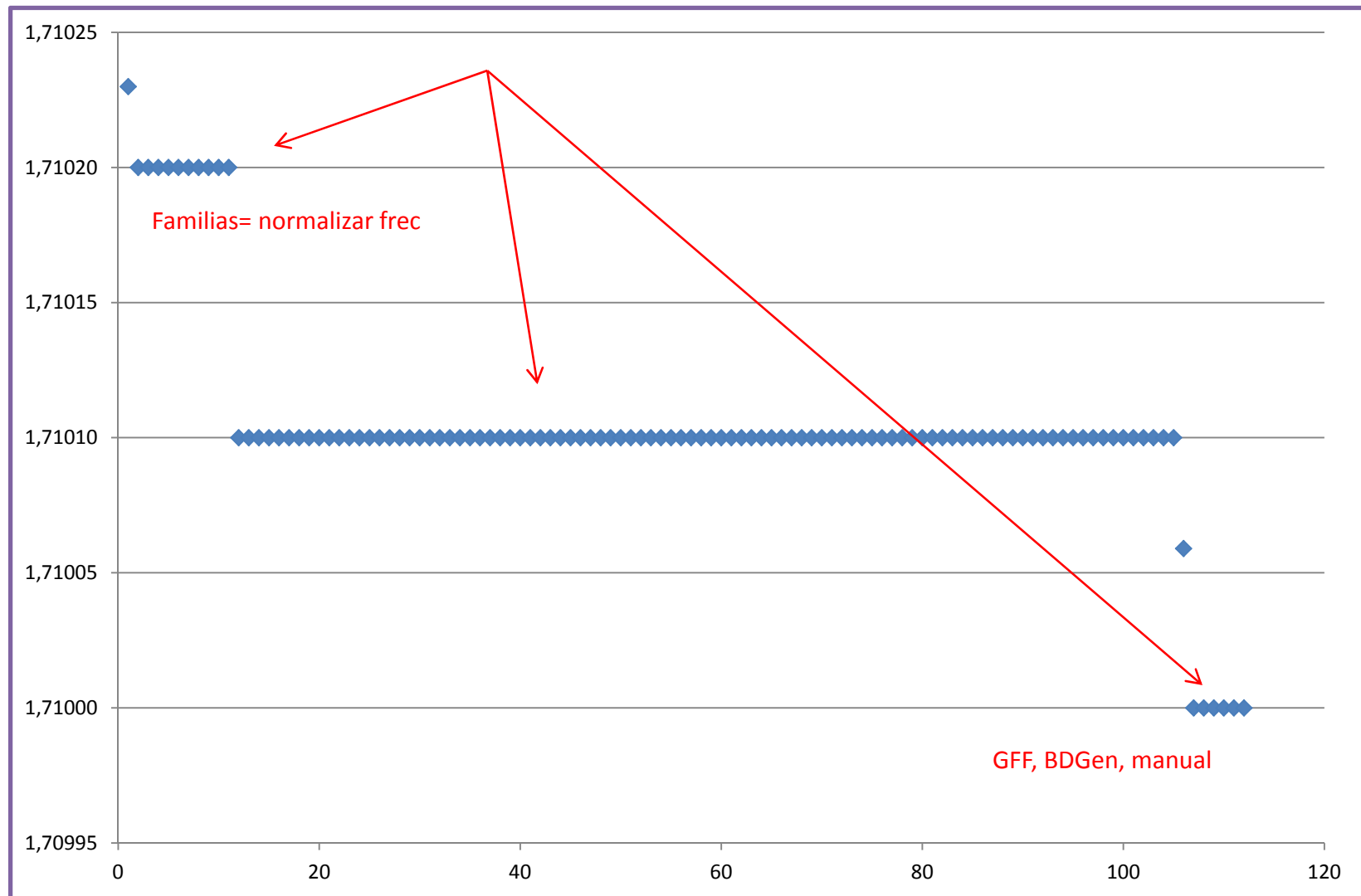
C	95	0,77
A	24	0,20
D	2	0,02

Madre	Hijo Alegado	Fórmula	Valor correcto conocido	Aceptables
11-12	11-12	$f_{11}+f_{12}/4f_{11}f_{12}$	1,7101	0,98



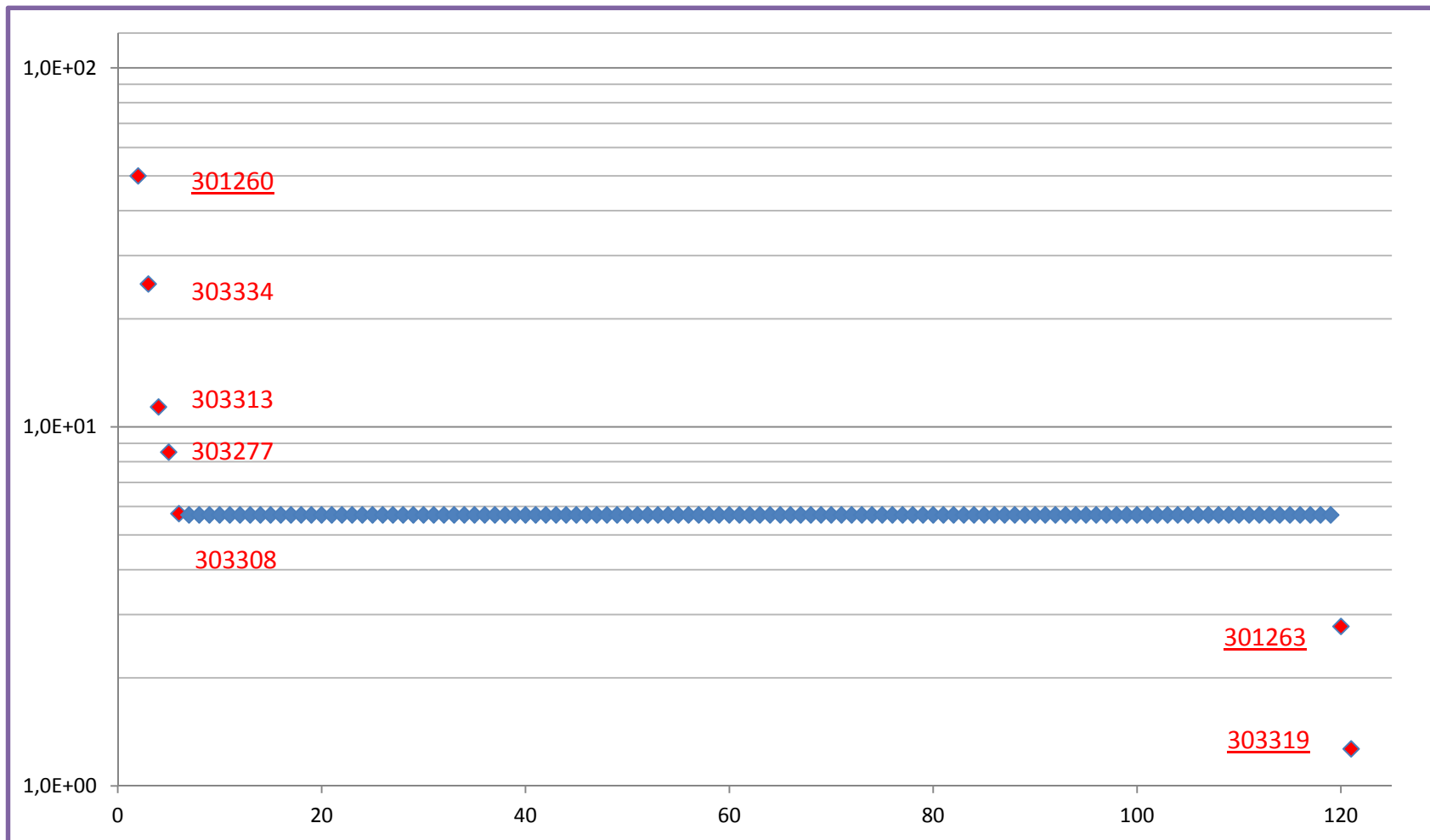
D13S317= 3 grupos de resultados

C	95	0,77
A	24	0,20
D	2	0,02



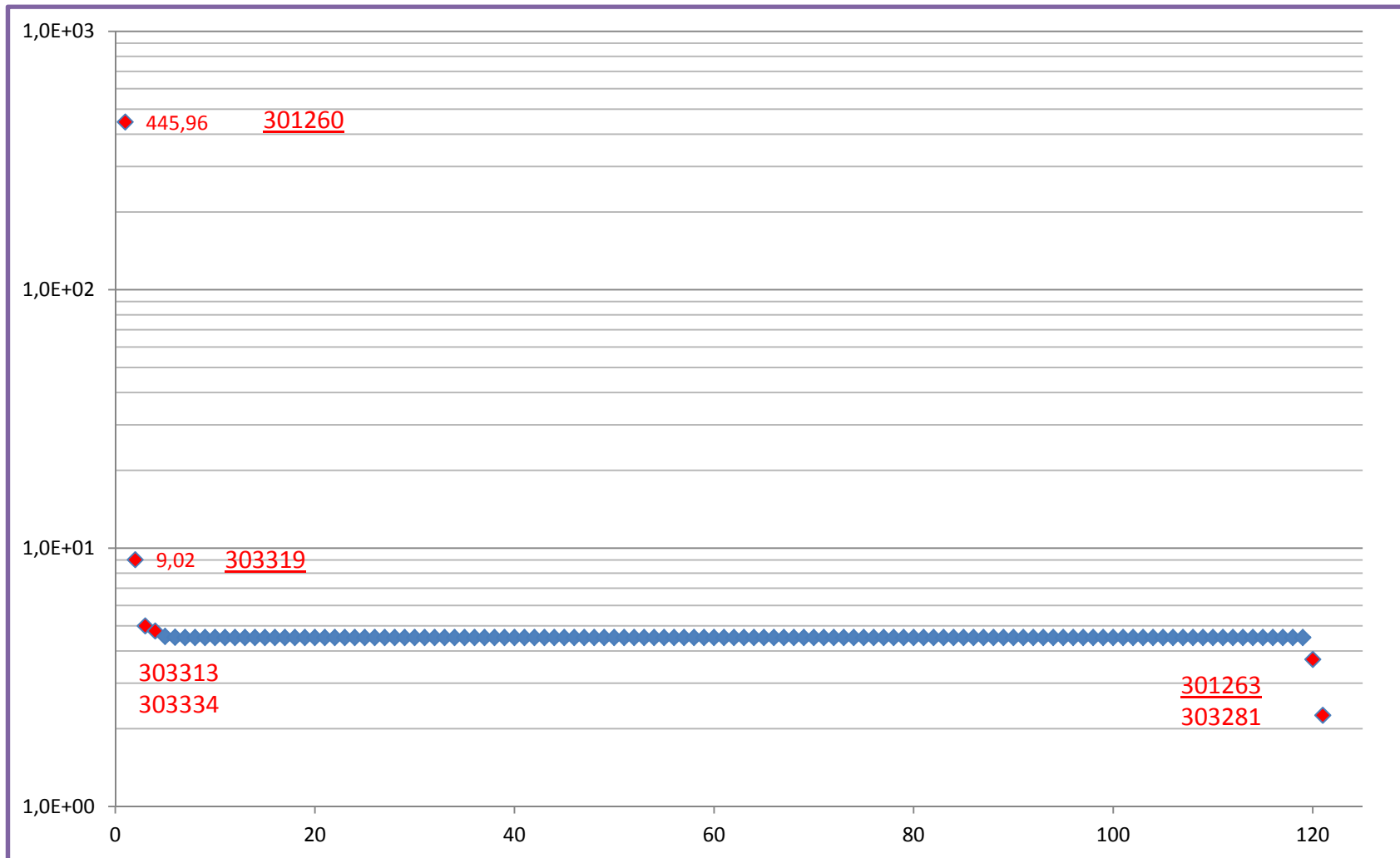
D16S539

Madre	Hijo Alegado	Fórmula	Valor correcto conocido	Aceptables
9-10	10-13	$\frac{1}{4} f10$	5,6818	0,94



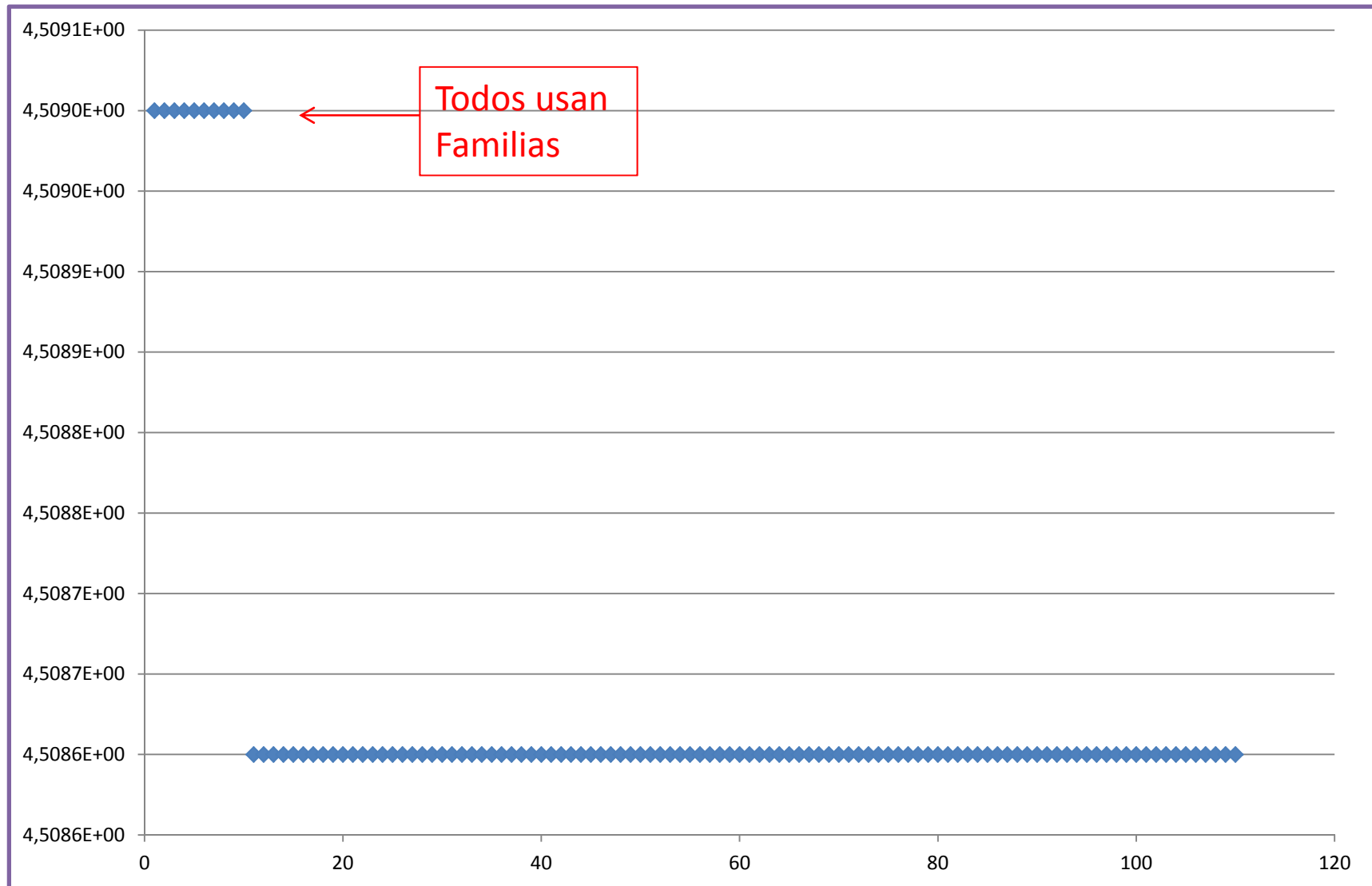
D2S1338

Madre	Hijo Alegado	Fórmula	Valor correcto conocido	Aceptables
19	19-25	$\frac{1}{2} f19$	4,5086	0,94



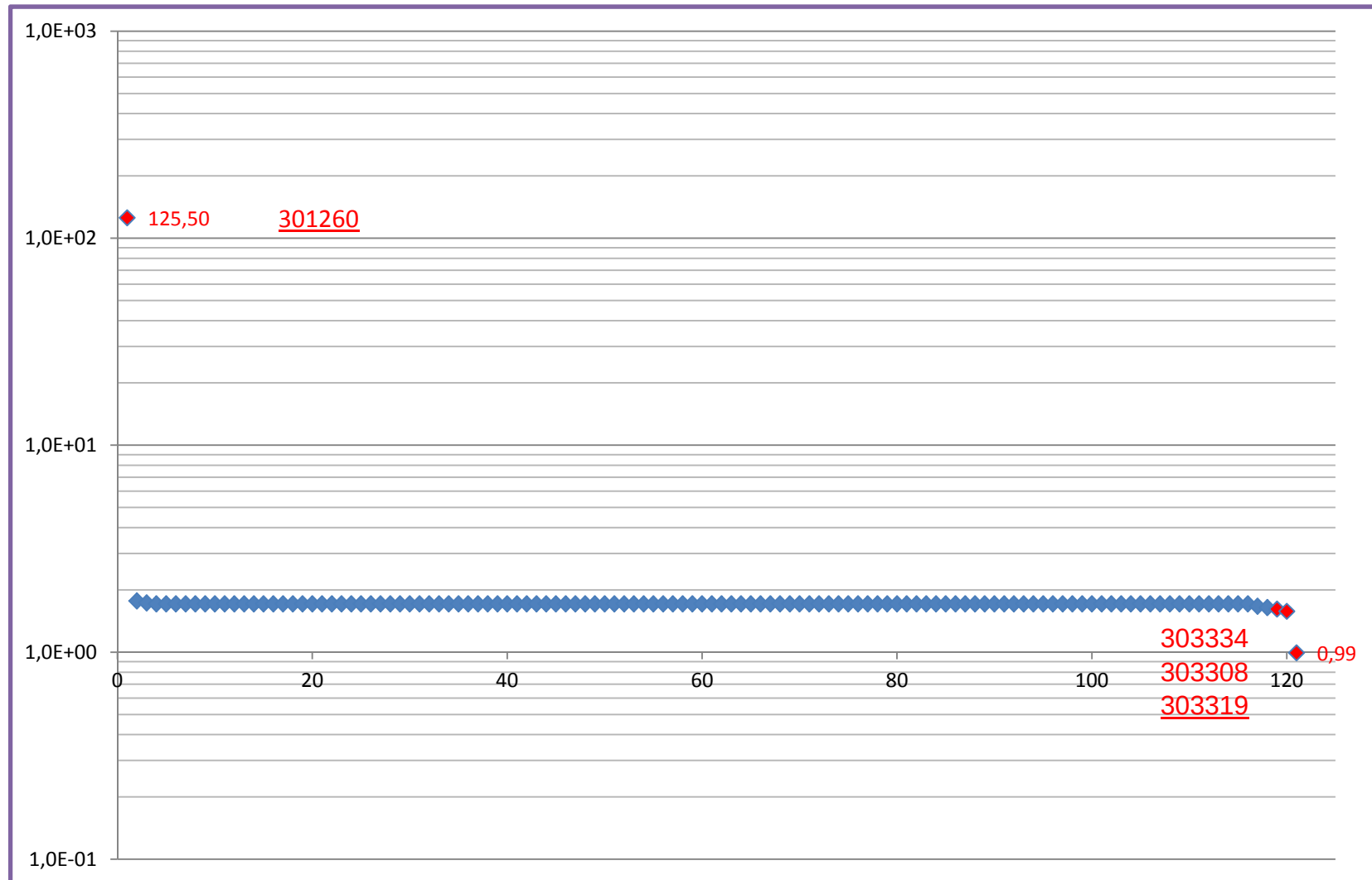
D2S1338= 2 grupos de resultados

C	102	0,84
A	13	0,11
D	6	0,05



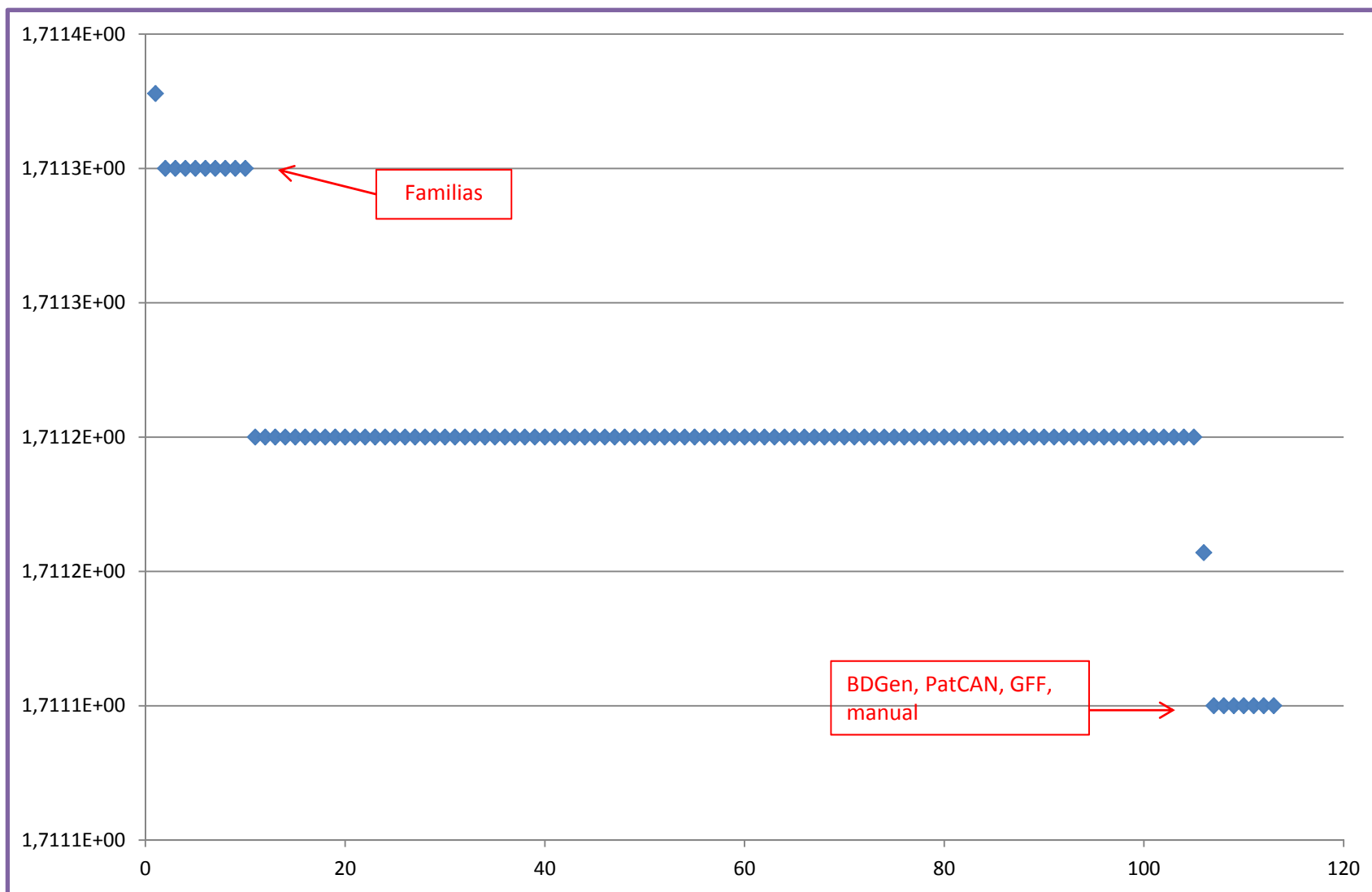
D19S433

Madre	Hijo Alegado	IRB	Valor correcto conocido	Aceptables
13-15	15-16,2	¼ f15	1,7112	0,97



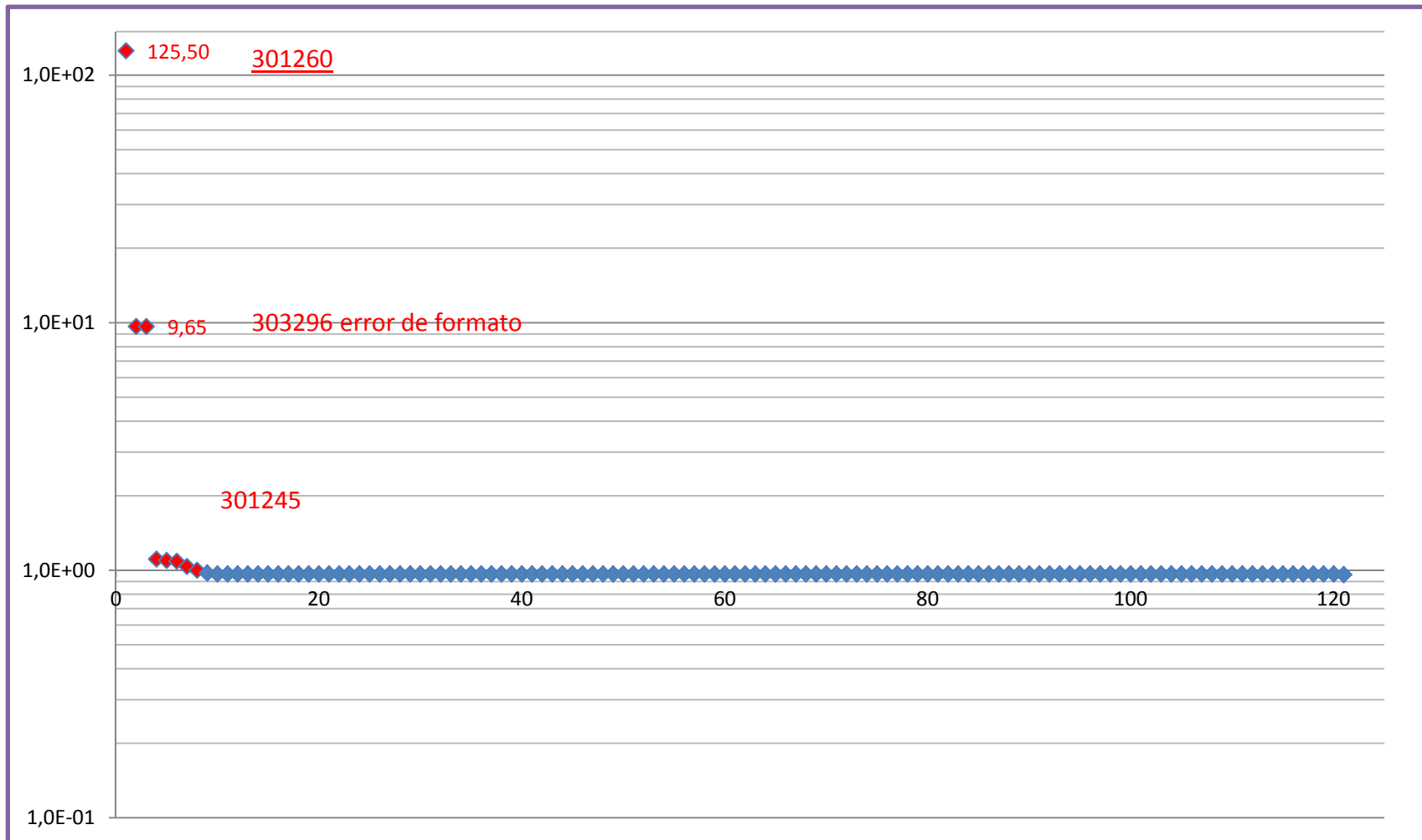
D19S433= 3 grupos de resultados

C	96	0,79
A	21	0,17
D	4	0,03



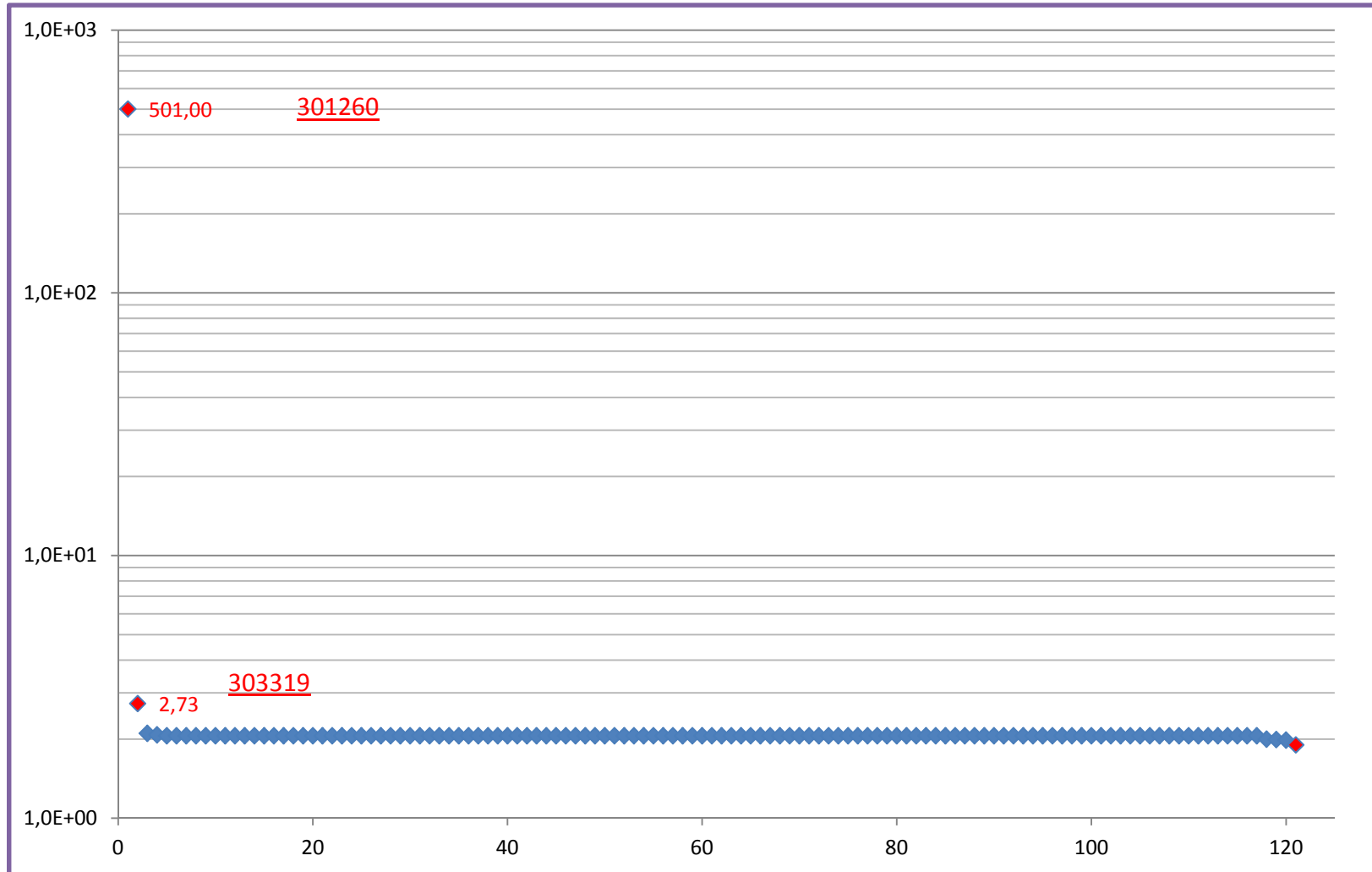
vWA

Madre	Hijo Alegado	IRB	Valor correcto	Aceptables
15-16	16-18	$\frac{1}{4}$ f16	0,96600	0,94



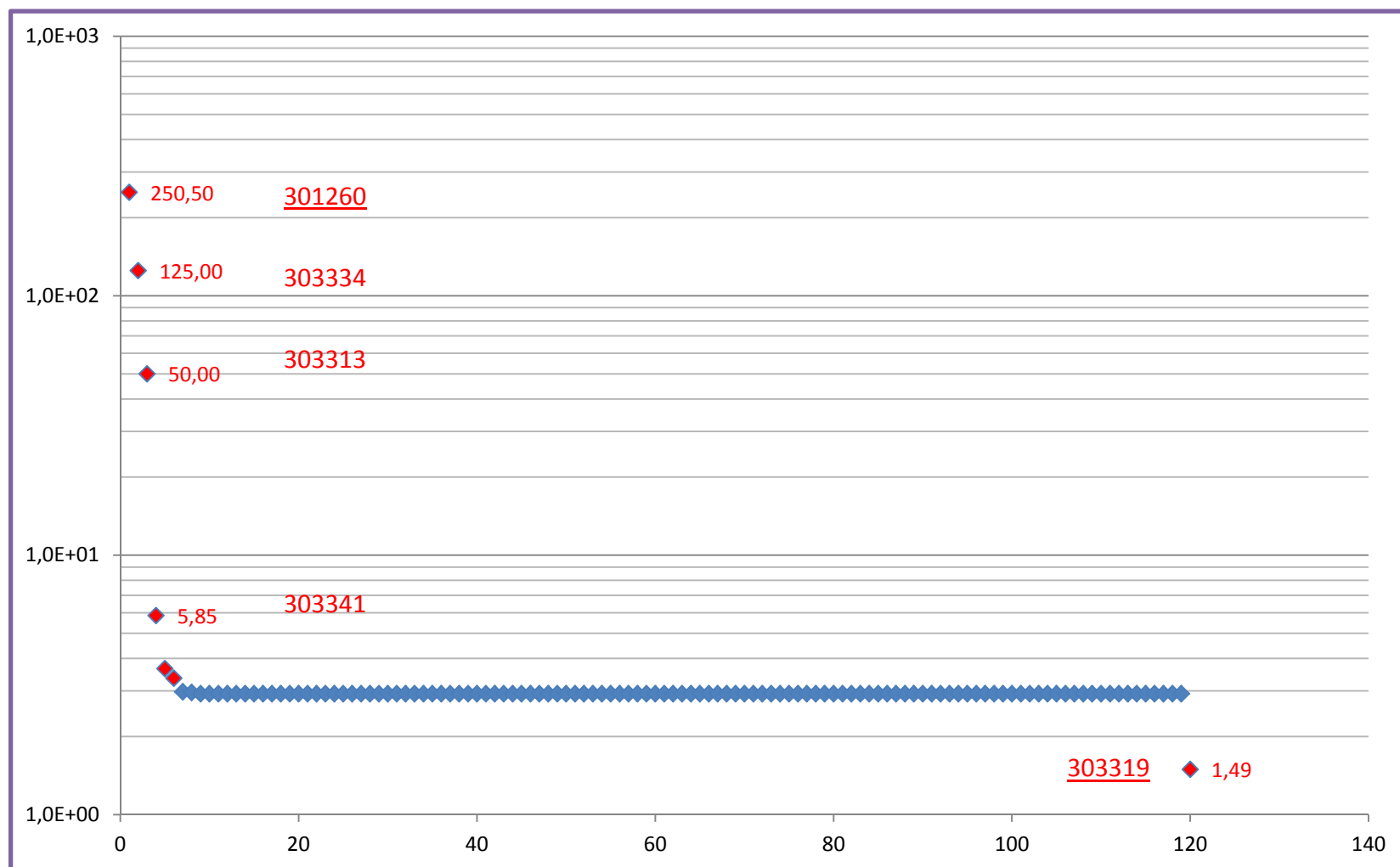
TPOX

Madre	Hijo Alegado	IRB	Valor correcto	Aceptables
8	8	1/f8	2,0580	0,98



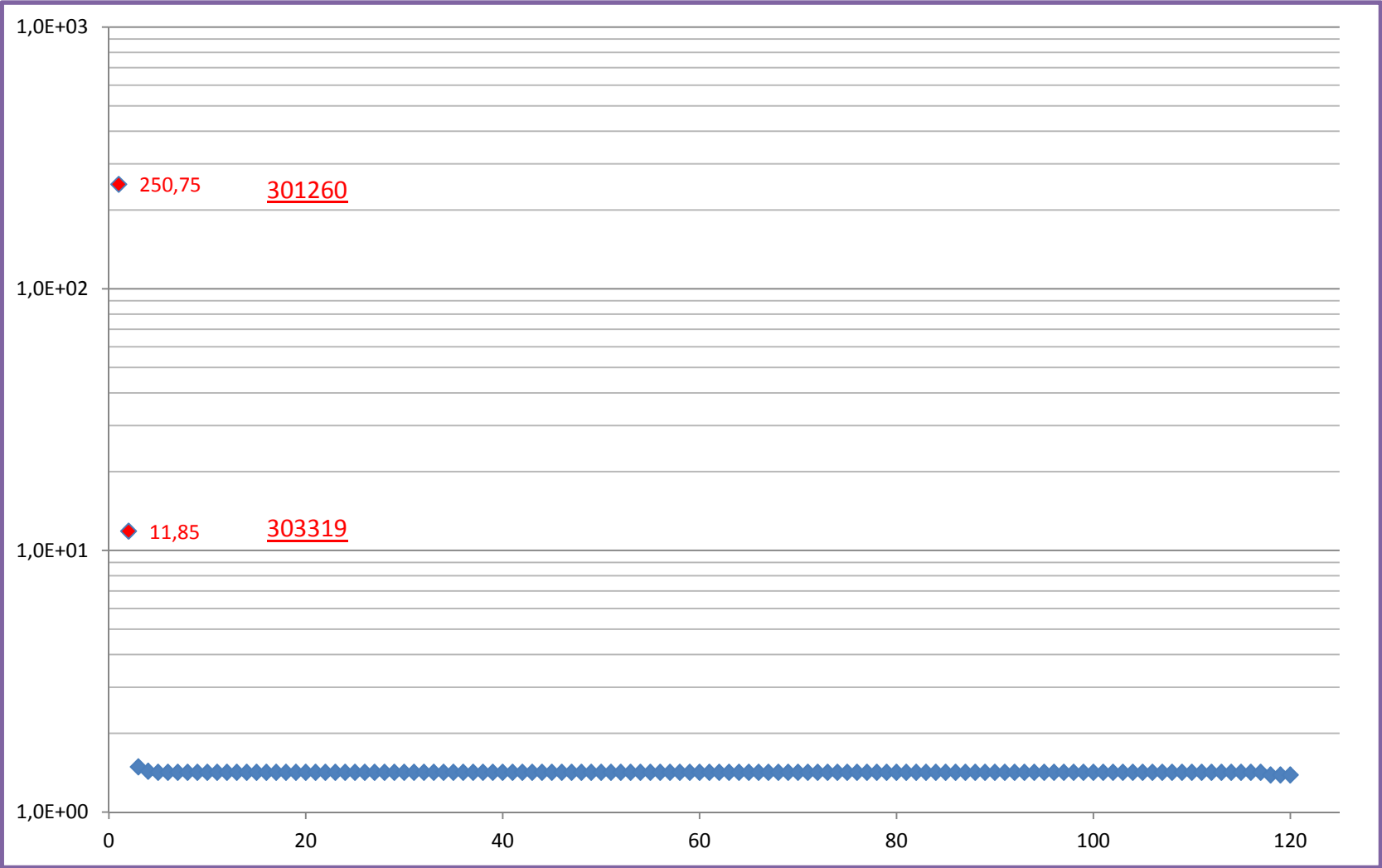
D18S51

Madre	Hijo Alegado	IRB	Valor correcto	Aceptables
14-15	15	½ f15	2,9274	0,94



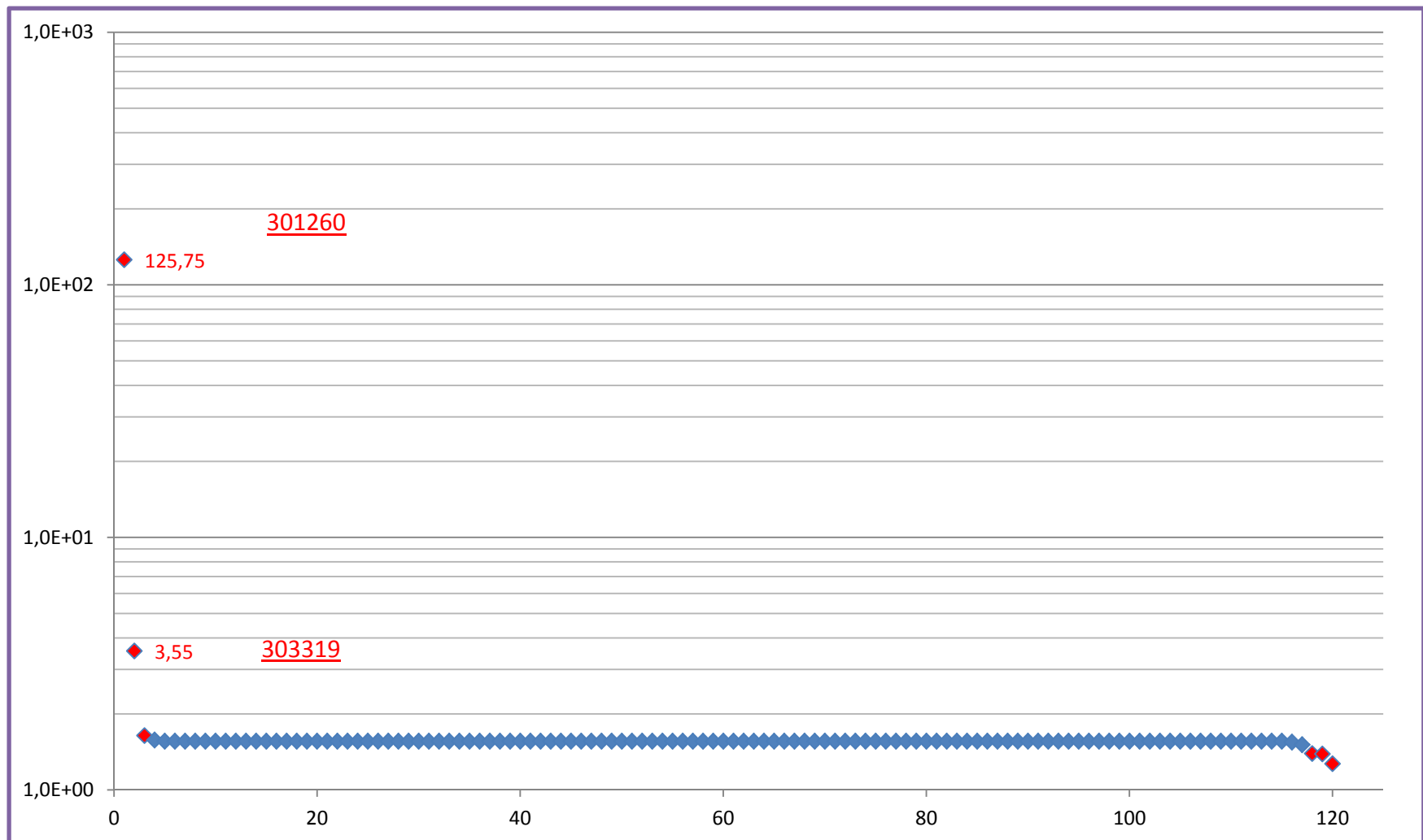
D5S818

Madre	Hijo Alegado	IRB	Valor correcto	Aceptables
11-12	11-12	$f_{11}+f_{12}/4f_{11}f_{12}$	1,4188	0,98



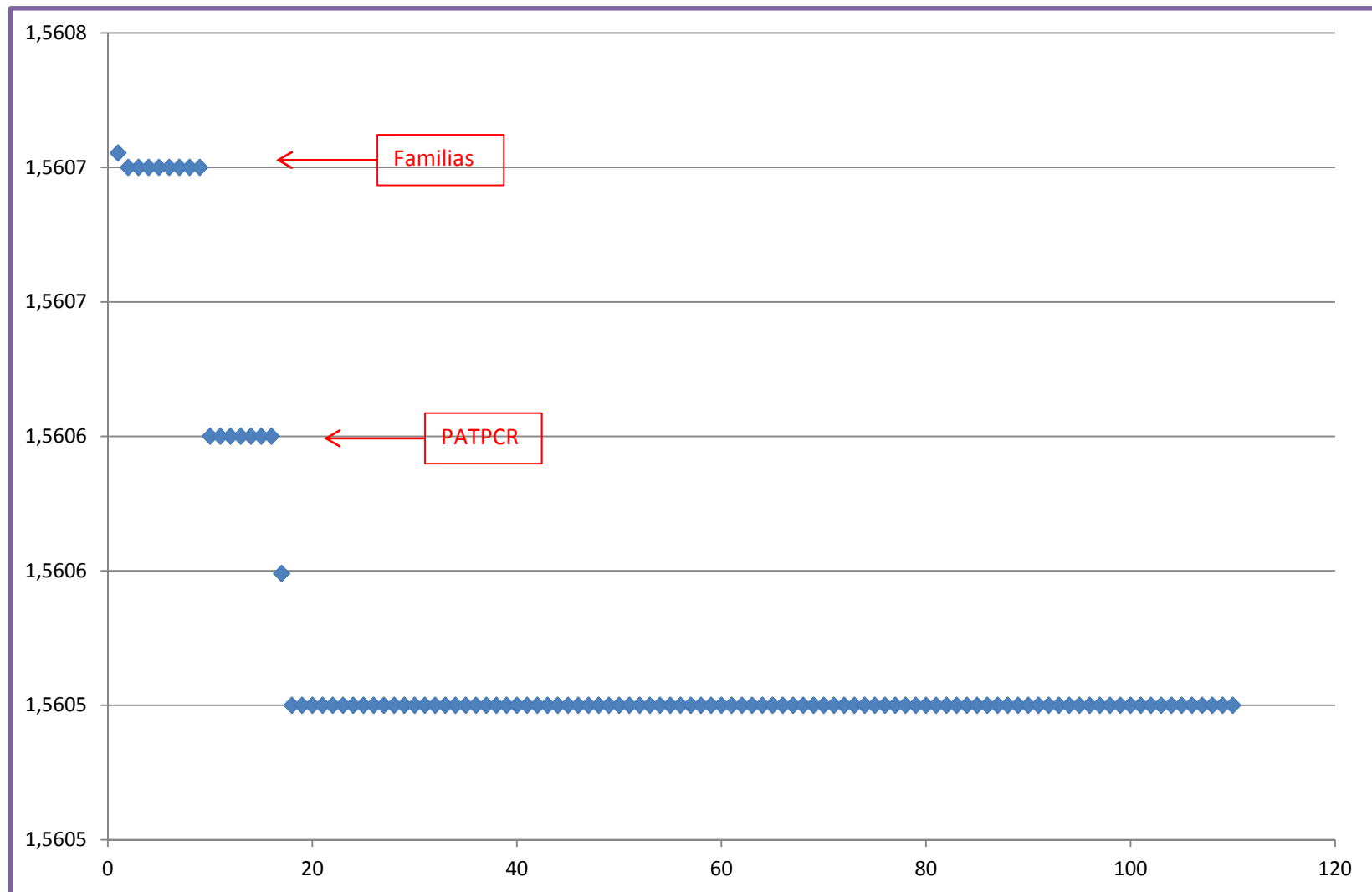
FGA

Madre	Hijo Alegado	IRB	Valor correcto	Aceptables
21-25	21-22	$\frac{1}{4}$ f21	1,5605	0,95



FGA= 3 grupos de resultados

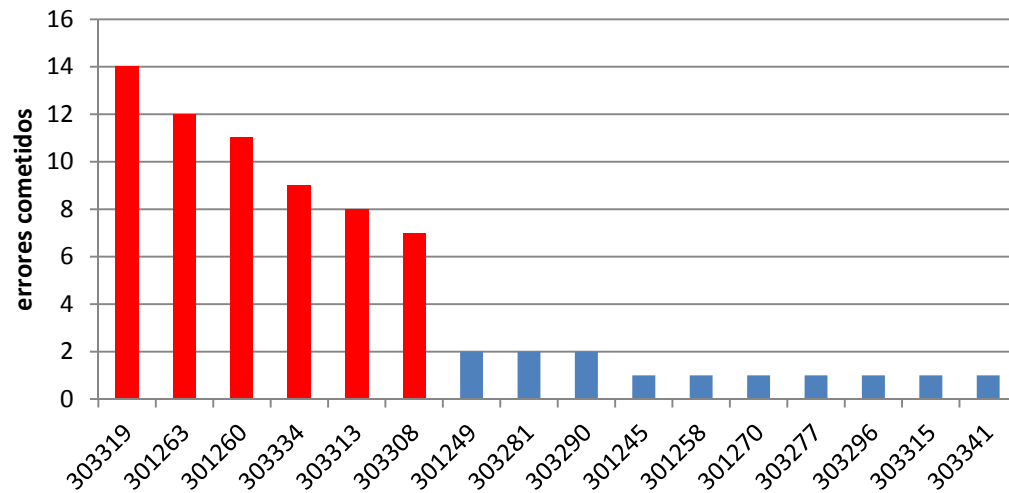
C	94	0,79
A	20	0,16
D	6	0,05



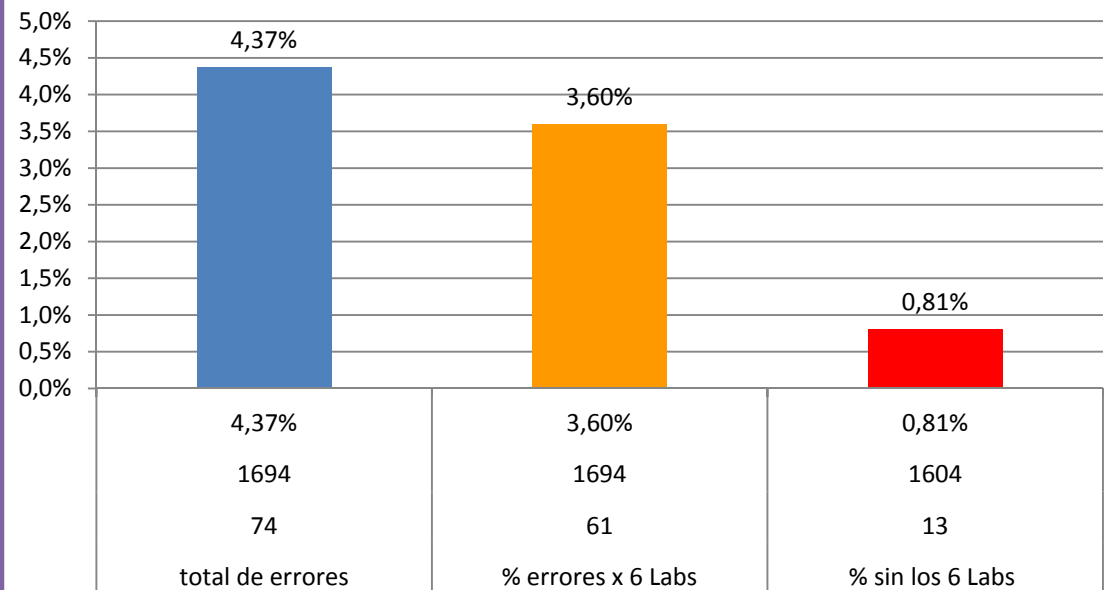
Resultados globales

	% Correctos	% Aceptables	% Correc+Acept	% Discordantes
CSF1PO	80,2	16,5	96,7	3,3
D13S317	77,7	20,7	98,3	1,7
D16S539	84,3	9,9	94,2	5,8
D18S51	92,5	1,7	94,2	5,8
D19S433	79,3	17,4	96,7	3,3
D21S11	82,6	11,6	94,2	5,8
D2S1338	83,5	11,6	95,0	5,0
D3S1358	76,0	19,8	95,9	4,1
D5S818	92,5	5,8	98,3	1,7
D7S820	93,4	4,1	97,5	2,5
D8S1179	82,6	13,2	95,9	4,1
FGA	79,2	15,8	95,0	5,0
TH01	74,4	22,3	96,7	3,3
TPOX	93,4	4,1	97,5	2,5
VWA	90,1	3,3	93,4	6,6
TOTAL	72,7	17,4	90,1	9,9

82% de errores cometidos por 6 lab (61/74)= 0,82



% de error con y sin 6 Labs



Lab 303319 (Familias 1.97)

Marcador	Madre	Hijo Alegado	Fórmula correcta	303319	Resultado
CSF1PO	11-12	10-11	$\frac{1}{4} f_{11}$	$\frac{1}{2} p$	D
D16S539	9-10	10-13	$\frac{1}{4} f_{10}$	$\frac{1}{4} p$	D
D19S433	13-15	15-16,2	$\frac{1}{4} f_{15}$	$\frac{1}{4} p$	D
D21S11	28-33.2	32,2-33.2	$\frac{1}{4} f_{33.2}$	$\frac{1}{4} p$	D
FGA	21-25	21-22	$\frac{1}{4} f_{21}$	$\frac{1}{2} p$	D
TH01	6-9.3	9-9.3	$\frac{1}{4} f_{9.3}$	$\frac{1}{2} p$	D
VWA	15-16	16-18	$\frac{1}{4} f_{16}$	$\frac{1}{4} p$	A
D2S1338	19	19-25	$\frac{1}{2} f_{19}$	$\frac{1}{p}$	D
D3S1358	15-18	15	$\frac{1}{2} f_{15}$	$\frac{1}{4} p$	D
D7S820	9-11	11	$\frac{1}{2} f_{11}$	$\frac{1}{4} p$	D
D18S51	14-15	15	$\frac{1}{2} f_{15}$	$\frac{1}{4} p$	D
D8S1179	13-14	13-14	$f_{13}+f_{14}/4f_{13}f_{14}$	$p+q/(4pq)$	D
D13S317	11-12	11-12	$f_{11}+f_{12}/4f_{11}f_{12}$	$\frac{1}{4} p$	D
D5S818	11-12	11-12	$f_{11}+f_{12}/4f_{11}f_{12}$	$\frac{1}{4} p$	D
TPOX	8	8	$1/f_8$	$\frac{1}{4} p$	D

Lab 301260

Marcador	LR reportado	LR correcto	Resultado	Fórmulas	SOFTWARE
D8S1179	1,8836	1,8838	A	NO INFORMA	Familias, Versión 3.1.7
D21S11	270,14	7,4627	D		
D7S820	2,3866	2,3866	C		
CSF1PO	23,172	0,83029	D		
D3S1358	2,0888	2,0886	C		
TH01	0,95942	0,95932	A		
D13S317	250,75E	1,7101	D		
D16S539	125,50	5,6818	D		
D2S1338	445,96	4,5086	D		
D19S433	125,50	1,7112	D		
VWA	125,50	0,96600	D		
TPOX	501,00	2,0580	D		
D18S51	250,50	2,9274	D		
D5S818	250,75	1,4188	D		
FGA	125,75	1,5605	D		
TOTAL	4,9329E+25	5,3913E+04	D		

COMPARACIÓN CON EJERCICIO 2014:

Valores correctos

	QUITO 2014 (J Builes)	CRACOVIA 2015
MARCADOR	% Lab	% Lab
D8S1179	81,1	82,6
D21SS11	79,5	82,6
D7S820	81,1	93,4
CSF1PO	81,1	80,2
D3S1358	80,3	76,0
TH01	79,5	74,4
D13S317	82	83,5
D16S539	76,2	84,3
D2S1338	85,1	83,5
D19S433	74,4	79,3
VWA	79,5	90,1
TPOX	80,3	93,4
D18S51	82	92,5
D5S818	81,1	92,5
FGA	69,7	79,2
TOTAL	63,1	72,7

Comunicación de resultados

303247	Los resultados obtenidos de índice de maternidad indican que es 53.912,6181 veces más probable el resultado genético obtenido en el análisis, <u>si consideramos que M es la madre biológica de H (hijo alegado)</u> , frente a que lo sea una persona tomada al azar de la población de referencia y no relacionada genéticamente. En nuestro laboratorio se recomendaría aumentar el número de marcadores y hacer análisis de ADN mitocondrial.
303250	Hf: El hijo alegado es el hijo biológico de la madre Hd: El hijo alegado no es el hijo biológico de la madre. Es hijo biológico de otra mujer no relacionada genéticamente con la madre y de la misma población de referencia. Es 53913 veces más probable que el <u>hijo alegado y la madre tengan los perfiles genéticos observados si la madre alegada fuera la madre biológica del hijo</u> que si no lo fuese.
301251	Es aproximadamente 50000 veces más <u>probable la evidencia genética hallada si M es la Madre Biológica de H</u> que si son dos personas no relacionadas biológicamente.
301249	Se observa que la muestra del hijo alegado tiene todos los alelos que debería tener el hijo biológico de la madre (AOM). Sin embargo, se encontró que el IM es 53.912,6181. Con la información que se tiene de los marcadores genéticos <u>y teniendo en cuenta los parámetros de nuestro laboratorio no es posible emitir una conclusión de parentesco.</u> <u>El IM es un valor bajo el cual se encuentra por debajo de 1 millón.</u> Habría que aumentar el numero de marcadores para poder valorar dicha información y ver si cumple con los parámetros establecidos.

Transposición del condicional!! 40/114

301256	De acuerdo con los resultados obtenidos y las hipótesis planteadas mutuamente excluyentes, <u>la madre alegada identificada como M es 5,3913E+04 veces más probable que sea la madre biológica del niño identificado como H</u> que si la madre biológica del hijo es cualquier otro individuo tomado al azar de la población no relacionado genéticamente. La probabilidad de paternidad es de 99,9981 % - considerando una probabilidad a priori de 0,5 - por lo tanto para los marcadores genéticos analizados (D8S1179; D21S11; D7S820; CSF1PO; D3S1358; TH01; D13S317; D16S539; D2S1338; D19S433; vWA; TPOX; D18S51; D5S818; D1S1656 y FGA) la madre alegada, identificada como M no puede excluirse la maternidad biológica de la muestra que fuera asignada bajo el código H de sexo masculino.
303253	<u>Es 53.912 veces más probable que M sea la madre biológica de H que otra persona de la población de referencia no relacionada con ella.</u> La Probabilidad de Maternidad es 0.9999.Recomendariamos completar el estudio con el análisis de ADN mitocondrial.
301270	Pelos resultados obtidos, pôde-se notar em 15 locos analisados, que a <u>suposta mãe possui em cada locus um alelo exatamente igual ao do suposto filho testado. Então, levando-se em consideração a frequência alélica de cada um desses locus podemos concluir que a suposta mãe pode ser considerada mãe biológica do suposto filho analisado.</u>
301244	En base a los resultados obtenidos se concluye <u>que M es la madre de H con una probabilidad de 5,3913E+04 y una probabilidad de maternidad de 84.35%</u>
303301	<u>GENETICAMENTE SE CONFIRMA QUE LA SUPUESTA MADRE ES LA MADRE BIOLOGÍCA DEL HIJO EN DISPUTA TENIENDO UNA PROPABILIDAD DE PARENTESCO (W) DE 99.99%.</u>

Comparación de bases de datos?

301264	<u>Conclusión: Es cincuenta y tres mil novecientos doce veces mas probable que los resultados se hayan obtenido si es cierta la hipótesis de que el hijo alegado es el hijo biológico de la madre, que si es cierta la hipótesis alterna de que otra mujer de la misma población es la madre biológica del hijo alegado.</u> En otras palabras la evidencia genética apoya cincuenta y tres mil novecientos doce veces mas a la hipótesis H1 (que el hijo alegado es el hijo biológico de la mujer analizada) que a la hipótesis alterna H2 (que el hijo alegado es el hijo biológico da alguna otra mujer de la población). <u>No se reporta un cálculo de la probabilidad de paternidad dado que para esto se requiere de un estimado de probabilidad a priori el cual no se tiene.</u> Observación: el valor exacto del Indice de Maternidad calculado con el sistema informático FAMILIAS 3 y de manera manual es ligeramente distinto. <u>La razón por la que se ve esta diferencia radica en que las frecuencias dadas en el apéndice están redondeadas a 4 decimales y para algunos loci la suma de frecuencias es ligeramente (0.0001) mayor o menor a 1, esto fue ponderado al introducir las frecuencias alélicas en el software, peor no al hacer el cálculo manual.</u>
--------	--

Se presenta una denuncia en la que se poseen datos relevantes de éste caso, existiendo un joven que, por los datos que se aportan, podría ser hijo (H) de esta madre.

Conclusiones



1. Impacto debido a diferencias entre valores ´correctos` y ´aceptables`
2. Las frecuencia poblacionales deberían sumar exactamente 1, para evitar errores por normalización de frecuencias (Ej: Software Familias)
3. Errores por manejo de software:
 - a. Errores por varios órdenes de magnitud!!
 - b. El seteo de las frecuencias en los software genera ligeras diferencias dentro del rango aceptable → recomendable chequear manualmente por ser casos sencillos.
4. Tasa de error global (resultados discordantes): 4,37% (74/1694)
5. 6 laboratorios representan 82% de valores discordantes (61/74)
6. Aún se observan muchos laboratorios que expresan mal los resultados → transposición del condicional entre otros problemas (40/114= 35%).
7. Es un caso de maternidad reversa: muchos laboratorios describen la referencia (madre) como (madre alegada) y en realidad estamos frente a un caso de identificación de niño (hijo alegado).



XX Jornadas del GHEP-ISFG – Cracovia - POLONIA
31 agosto-1 Septiembre 2015

GRACIAS

