

DNA Mitocondrial en el contexto forense

Guardado Estrada José Mariano¹✉, Ruiz Segal Ximena²

Datos del artículo

Cita: - Guardado Estrada JM, Ruiz Segal X. DNA Mitocondrial en el Contexto Forense. ReCiF. Año 4; Núm.1: págs.71-84

DOI:
<https://doi.org/10.22201/enacif.30617588e.2025.3.1.157>

Editora: Alexa Villavicencio Queijeiro

Revisión por pares: dos

Revisión por pares: dos revisores

Recibido: 25 de julio de 2024

Aceptado: 11 de abril de 2025

Publicado: 30 de abril de 2025

Creative Commons Atribución 4.0.

¹Escuela Nacional de Ciencias Forenses, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito de la Investigación Científica s/n. Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, México, Cd. Mx.

²Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito de la Investigación Científica s/n. Alcaldía Coyoacán, C.P. 04510, México, Cd. Mx.

✉ mguardado@enacif.unam.mx

Resumen

Uno de los objetivos de la genética forense consiste en llevar a cabo identificaciones humanas en casos de desapariciones, desastres naturales y crímenes de guerra. Sin embargo, en este tipo de contextos el material biológico que se puede encontrar no suele estar en condiciones óptimas. Por ese motivo, el análisis del DNA mitocondrial ha cobrado relevancia en el campo forense. En este artículo se aborda el papel del análisis del genoma mitocondrial en la investigación forense, se discute su aplicación en contextos históricos internacionales y locales y se describen las posibilidades futuras del análisis del mtDNA aplicando tecnologías modernas.

Palabras clave: mtDNA, genética forense, identificación humana, genoma mitocondrial

Abstract

One of the objectives of forensic genetics is to carry out human identifications in cases of disappearances, natural disasters, and war crimes. However, in such contexts, the biological material that can be found is often not in optimal condition. For this reason, mitochondrial DNA analysis has gained importance in the forensic field. This article addresses the role of mitochondrial genome analysis in forensic investigations, discusses its application in both international and local historical contexts, and describes the future possibilities of mtDNA analysis using modern technologies.

Keywords: mtDNA, forensic genetics, human identification, mitochondrial genome

Introducción

La mayoría del DNA humano está contenida en el núcleo de las células. Sin embargo, también se puede encontrar en menor cantidad dentro de las mitocondrias (Fig. 1.), organelos de la célula eucarionte ubicados en el citoplasma, donde se produce la mayoría del ATP de las células. Las

mitocondrias tienen una membrana externa y una membrana interna que forman dos compartimentos, la matriz y el espacio intermembranoso (Fig. 2.) (1).

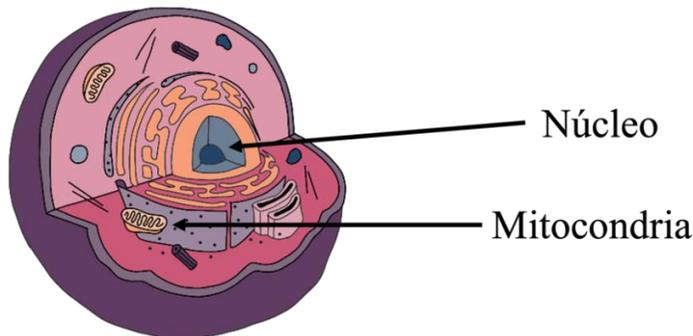


Figura 1. Representación gráfica de una célula.

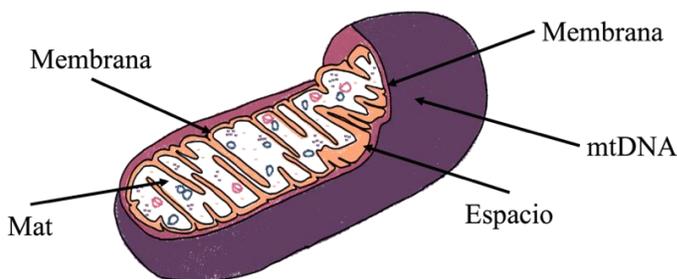


Figura 2. Representación gráfica de una mitocondria.

En el caso de los humanos, todo el genoma mitocondrial se encuentra en una molécula de DNA de doble cadena y circular; cada mitocondria tiene varias copias de genoma mitocondrial y una sola célula puede tener muchas mitocondrias; el DNA mitocondrial representa el 1% del DNA humano total (Tabla 1) (2).

	DNA nuclear	DNA mitocondrial
Tamaño	~3.2 mil millones pb	~16569 pb
DNA total humano	99%	1%
Estructura	Lineal	Circular
Organización	Empaquetado por proteínas	En la matriz de la mitocondria
Heredado de	50% madre, 50% padre	100% madre
Recombinación genética	Sí	No

Tabla 2. Comparación entre algunas características del DNA nuclear y el DNA mitocondrial. (1-4).

El DNA mitocondrial humano o mtDNA por sus siglas en inglés, está conformado por 16,569 pares de bases (aunque el número preciso de nucleótidos puede variar como consecuencia de inserciones y deleciones). La secuencia completa fue publicada por primera vez en 1981 (5), dando origen a la secuencia de referencia de Cambridge (CRS por sus siglas en inglés). Sin embargo, gracias a los

avances tecnológicos, fue revisada y corregida, por lo que ahora se le conoce como la rCRS (Secuencia de Referencia de Cambridge revisada o revised Cambridge reference sequence) (6). Todos estos avances han resultado ser fundamentales; con las nuevas tecnologías de secuenciación actualmente es posible analizar el genoma mitocondrial de manera más eficiente, permitiendo estudiar su variabilidad con mayor detalle.

En este contexto y de forma muy general, se sabe que el mtDNA se compone de dos regiones (Fig. 3.):

Región codificante: Contiene instrucciones para sintetizar proteínas que son esenciales para llevar a cabo procesos como la cadena respiratoria y la producción de energía celular (ATP).

Región no codificante: También se le denomina región control o D-Loop y desempeña una función importante en la replicación y la transcripción del mtDNA. Es una región altamente polimórfica, debido a que contiene varios cambios respecto a la rCRS, los cuales pueden ser variaciones de un solo nucleótido, inserciones o deleciones. Esta región se divide en tres regiones hipervariables que son designadas como HVR I, HVR II y HVR III, por las siglas en inglés (Hypervariable Region).

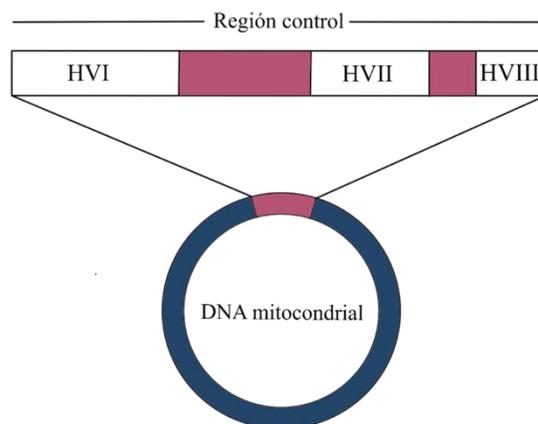


Figura 3. Representación del DNA mitocondrial, en color azul se observa la región codificante y de color rosa la región no codificante.

La región más utilizada en el campo forense es la región control (no codificante) (Fig. 3) debido a que tiene una mayor variación entre individuos al analizar un segmento tan corto.

Se han identificado variaciones en el DNA mitocondrial, incluyendo la región *D-Loop*, las cuales son compartidas entre individuos de ciertas regiones geográficas. Conocer estos polimorfismos en personas de diferentes regiones ha permitido clasificar los haplotipos mitocondriales en haplogrupos, que son importantes para establecer filogenias o relaciones poblacionales a través del linaje materno (7).

El estudio de los haplogrupos mitocondriales juega un papel fundamental en los campos de la genética de poblaciones y de estudios antropológicos. Aunque el tema sale del objetivo

del presente trabajo, gracias a estos estudios se ha podido determinar a nivel de linaje materno, el ancestro común más reciente, a quien se le nombró como la “Eva mitocondrial”. Esto ha sido posible debido a que el DNA mitocondrial se hereda por línea materna, sin sufrir recombinación, permitiendo calcular distancias genéticas a través de estos linajes. Por ejemplo, es bien sabido que los haplogrupos mitocondriales africanos, son considerados los haplogrupos más antiguos o cercanos al ancestro común más reciente (7,8).

Los haplogrupos son designados por letras del alfabeto, y a su vez pueden clasificarse por región geográfica y filogenia en macrohaplogrupos, los cuales engloban a varios haplogrupos. En África, el macrohaplogrupo más encontrado es el L (haplogrupos del L0 al L6 y el que fue descubierto recientemente en 2022, el L7) (9); en Europa, los haplogrupos más encontrados son H, I, J, K, M, T, U, V y W (10); y en Asia y América, los haplogrupos más encontrados son A, B, C, D y X (11). Sin embargo, es importante mencionar que los haplogrupos asiáticos son distintos a los que se encuentran en el continente americano.

Aunque en muchas poblaciones se han llevado a cabo análisis del polimorfismo del genoma mitocondrial, en México, existen pocas investigaciones al respecto de este marcador genético, y los que existen se concentran en ciertas regiones del país (12–15) o estudian a una población específica como estudios en mujeres con cáncer (16-19) o personas con síndrome metabólico (20).

A pesar de esta falta de información, existen estudios en los que se han analizado las regiones hipervariables I y II (13,15). En 2009 Guardado-Estrada y colaboradores, compararon 270 muestras de personas pertenecientes a población mexicana que no estuvieran relacionadas con la secuencia de referencia de Cambridge revisada (rCRS por sus siglas en inglés) y encontraron que los haplogrupos más comunes en nuestro país, son A2, B2, C1 y D1. Estos haplogrupos son considerados como los haplogrupos Nativos Americanos y se presentaron en más del 90% de la población estudiada, lo cual concuerda con el tipo de mestizaje o mezcla que ha ocurrido en el país desde la llegada de los españoles. Además, estos resultados fueron corroborados por un estudio mucho más amplio hecho en el 2021, aunque es importante mencionar que en ambos únicamente se analizaron las regiones hipervariables 1 y 2, por lo que la mayor parte del polimorfismo de este marcador puede estar subrepresentado.

Aplicaciones forenses del mtDNA

La genética en el contexto forense tiene distintos objetivos, uno de ellos es coadyuvar (junto con otras áreas como la antropología, la odontología, la medicina, la fotografía y la dactiloscopia) en los procesos de identificación en casos de desapariciones, desastres naturales y crímenes de guerra. Para ello, se utilizan principalmente los marcadores genéticos autosómicos que se encuentran en el DNA nuclear (STRs, del inglés *Short Tandem Repeats*). Estos consisten en secuencias cortas repetidas en tándem distribuidas en todo el genoma. Actualmente, bases de datos como CODIS, del FBI, utilizan en sus estándares 20 marcadores (hasta 2017 usaban 13). Entre más marcadores se consideren, mayor será la confianza en el resultado, aunque es importante destacar que con 20 marcadores los resultados que se obtienen son más que suficientes. Existen distintos kits comerciales que permiten hacer el análisis de STRs en poco tiempo. Además, se utilizan marcadores de amelogenina, los cuales permiten saber si la muestra pertenece a una persona del sexo femenino o masculino.

Sin embargo, es común en algunos casos que no se logre obtener material biológico suficiente, o en buen estado, que permita generar perfiles genéticos de STRs para hacer una comparación con muestras de referencia. Esto sucede como consecuencia del proceso de descomposición cadavérica, en donde el tejido se daña, lo que ocasiona que el DNA se fragmente y se degrade, o también en aquellos casos en los que se deteriore el material de forma intencional, como cuerpos sometidos a altas temperaturas (21) o a ácidos (22). De esta forma, la aproximación que puede permitir llegar a una probable identificación a través del estudio de relaciones de parentesco es mediante la secuenciación del DNA mitocondrial (mtDNA), que no está exento de los procesos de degradación, pero teniendo en cuenta que son muchas las copias de mtDNA en cada célula (a diferencia del DNA nuclear que sólo hay una copia por célula), aún degradado es posible hacer una reconstrucción con los fragmentos. Si bien no permite distinguir entre individuos relacionados, sí permite establecer relaciones de parentesco ya que no sufre recombinación y se hereda exclusivamente por línea materna (4). Aunque la identificación del linaje materno presenta un poder de discriminación bajo (es decir, no se puede distinguir entre individuos relacionados por línea materna), puede ayudar a excluir individuos que no compartan el mismo haplotipo mitocondrial. Otra ventaja del análisis de este marcador es que es posible obtener secuencias de mtDNA en muestras biológicas provenientes de huesos, dientes y cabello, las cuales son evidencias encontradas con mayor frecuencia debido a que tienen mayor resistencia a la degradación por factores ambientales (23). Dicha característica proporciona mayor probabilidad de que, a diferencia del DNA nuclear, el DNA mitocondrial se pueda extraer en mejores condiciones de integridad y abundancia. Además, como se mencionó previamente, el DNA mitocondrial se hereda únicamente por vía materna, por lo que se puede incluir como referencia a familiares que compartan el mismo linaje materno (Fig. 4.) (4).

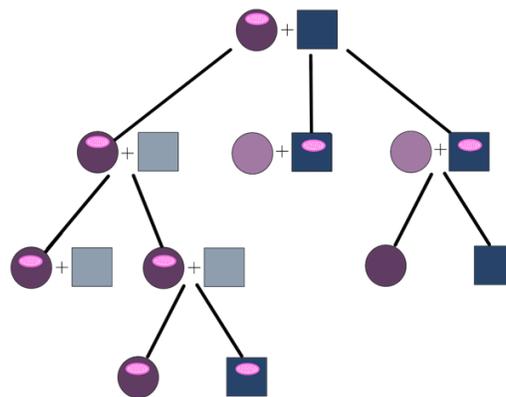


Figura 4. Árbol genealógico conformado por cuadros y círculos que representan a individuos masculinos y femeninos respectivamente. Algunas figuras tienen un óvalo rosa que simboliza la herencia del DNA mitocondrial. Todos los hijos de una madre heredan el DNA mitocondrial pero sólo las mujeres podrán seguir transmitiéndolo.

Dentro del contexto forense, el uso del DNA mitocondrial además de utilizarse con fines de identificación se ha considerado en la investigación de delitos contra la libertad sexual. Por ejemplo, se reportó el análisis de DNA mitocondrial cuando una sola muestra puede tener más de un contribuyente (24), aunque en la actualidad no se ha implementado en la práctica, es una potencial aplicación que debe ser evaluada

con mayor profundidad. Otros ejemplos del uso del DNA mitocondrial en el contexto forense son los casos de disputa de maternidad, o casos en los que se intercambian a los recién nacidos en el hospital. Por otro lado, es importante señalar que también se utiliza DNA mitocondrial no humano en el contexto forense, el análisis del gen COI (citocromo c oxidasa I) funciona como un código de barras que permite llevar a cabo la identificación de especies de animales, con aplicaciones en la entomología y en la veterinaria forense (25).

El análisis del mtDNA en el contexto forense tiene distintos desafíos que son importantes de considerar al elaborar una estrategia experimental. Existen distintas propuestas en las que se sugieren diferentes métodos de extracción de DNA para muestras complejas que van desde hueso hasta DNA antiguo (26-29). Por ejemplo, Udogadi et al. (2020) (30) propone de acuerdo con una extensa revisión bibliográfica que los mejores métodos para extraer DNA de hueso consisten en una desmineralización y la utilización de columnas, esto debido a que en estos casos el DNA suele estar degradado y las columnas permiten recuperar fragmentos de hasta 50 pares de bases. Tradicionalmente los protocolos de análisis de DNA mitocondrial proponen la amplificación de las regiones hipervariables 1 y 2 (Fig. 2.) en amplicones que van de 300 a 400 pb, sin embargo, en el contexto forense el DNA mitocondrial puede encontrarse ya degradado, por lo que sería complicado amplificar estos fragmentos.

Se han realizado distintas propuestas de estrategias para amplificar y secuenciar DNA mitocondrial en fragmentos de bajo tamaño. Una de las propuestas más utilizadas se denomina Mini-midi-mito y fue publicada por Berger & Parson (2009) (31), en donde utilizan un conjunto de 5 pares de cebadores, que ofrecen como resultado 5 fragmentos o amplicones que varían entre 280 y 444 pares de bases y que se superponen y permiten secuenciar las regiones hipervariables 1 y 2.

Limitaciones del uso del mtDNA en el campo forense

Es importante señalar que el análisis de mtDNA debe ser el último recurso cuando se trata de casos de identificación, ya que existen distintas limitaciones que es importante tener en cuenta:

Bajo poder de discriminación: Como se mencionó, el DNA mitocondrial se hereda únicamente por línea materna, es decir, no hay recombinación genética como en el caso del DNA nuclear que es 50% madre, 50% padre. Como consecuencia de la falta de recombinación, la variabilidad entre individuos disminuye, por lo que resulta imposible distinguir entre individuos que comparten el mismo linaje materno, y hay poblaciones que tienen haplogrupos muy frecuentes.

Heteroplasmias: Se denomina así cuando una misma persona tiene secuencias mitocondriales diferentes, es decir que a veces tiene una y a veces otra, las heteroplasmias se observan en posiciones particulares y pueden complicar la interpretación llevando a resultados no concluyentes o ambiguos.

Procedimiento: A diferencia del análisis de STRs autosómicos, para el análisis del DNA mitocondrial se requiere de un protocolo adicional, el cual incluye equipo y hasta áreas especializadas, lo cual podría incrementar los costos para su implementación en el laboratorio. Además, el procedimiento podría ser más laborioso en comparación con el análisis de marcadores autosómicos.

Casos en los que se ha utilizado DNA mitocondrial

La secuencia del DNA mitocondrial fue publicada por primera vez en 1981 y, desde entonces, las técnicas de biología molecular han evolucionado radicalmente. Hoy en día, secuenciar un genoma es mucho más rápido, menos complicado y costoso.

A nivel internacional, se han hecho análisis de mtDNA para resolver distintas incógnitas a lo largo de la historia como es el caso de la familia Romanov, que fue ejecutada como consecuencia de la Revolución Rusa en 1918 y cuyos restos fueron recuperados en 1979. No fue hasta 1998 que se llevaron a cabo comparaciones de DNA, desde STRs hasta análisis de YSTRs y de mtDNA que se confirmó la identidad de los integrantes de la familia imperial (32). Más tarde, en el año 2000 se utilizó el análisis de mtDNA para identificar un corazón almacenado en un recipiente con alcohol en 1795 que se presumía que pertenecía a Louis-Charles, hijo de Luis XVI y María Antonieta; las pruebas de mtDNA arrojaron una coincidencia y confirmaron la relación de parentesco (3).

Por otro lado, la primera vez que el análisis de DNA mitocondrial fue admitido en una corte, fue en el caso del Estado de Tennessee vs. Paul Ware, acusado de cometer violación y homicidio contra una menor. Durante la autopsia se recuperó un cabello de la faringe de la víctima y al hacer análisis de mtDNA, se encontró que la secuencia coincidía con la del acusado. Para poder darle sustento estadístico, la secuencia se comparó con una base de datos del FBI que en ese momento tenía 742 individuos y no coincidía con ninguno (33).

En 1992, Mary-Claire King junto con dos investigadores más, publicaron un artículo en el que describen la identificación de un individuo que había sido víctima de homicidio y que estuvo enterrado 10 meses, a través de la secuenciación de las regiones hipervariables 1 y 2 del DNA mitocondrial (39). Este descubrimiento formó parte de las labores que se han hecho para dar con el paradero de las más de 13 mil personas desaparecidas en Yugoslavia (40) como consecuencia de los conflictos armados ocurridos entre 1991 y 2001; tras la desintegración de la Federación Yugoslava fueron cometidas innumerables violaciones a derechos humanos, incluyendo desapariciones forzadas y secuestros, utilizados como parte de una estrategia de terror para poder hacer una limpieza étnica (41).

En México existen pocos antecedentes del uso de mtDNA con fines de identificación. Uno de los casos más controversiales que aún no ha sido completamente resuelto es la desaparición de los 43 jóvenes normalistas de

Ayotzinapa. La noche del 26 de septiembre del 2014, en Iguala, Guerrero, un grupo de estudiantes de la Escuela Normal Rural Raúl Isidro Burgos intentaron “tomar” unos autobuses para poder ir a la Ciudad de México a la conmemoración de la matanza del 2 de octubre de 1968 a manos de Díaz Ordaz. A pesar de que era común que los estudiantes se organizaran y tomaran los autobuses, esta vez fue diferente; policías municipales abrieron fuego contra los estudiantes para evitar que se llevaran los camiones, el resultado de la respuesta estatal fueron 43 estudiantes desaparecidos. Inmediatamente los familiares, víctimas secundarias de la desaparición, iniciaron el proceso de búsqueda de la verdad, pero las autoridades obstruyeron el proceso. Años de búsqueda después, se recuperaron alrededor de 180 fragmentos óseos en un basurero en Cocula, de los que sólo se pudieron analizar 16 en Innsbruck, Austria. Los primeros análisis que se pudieron hacer fueron de mtDNA, no obstante, los resultados no fueron ni concluyentes ni individualizantes. Más tarde fue posible hacer análisis de DNA nuclear, se analizó un fragmento lumbar que tuvo un resultado que ofrecía 99.99% de certeza de que pertenecía a Jhosivani Guerrero de la Cruz (42,43). Así, dentro de la investigación forense, existen diversas situaciones en las que se debe de echar mano de las diferentes tecnologías descritas.

Futuro del análisis del DNA mitocondrial en el contexto forense

Históricamente, el mtDNA se ha analizado mediante distintas técnicas y cada una ha presentado desafíos y ha tenido limitaciones, una de las más importantes ha sido la identificación de heteroplasmias (cuando una sola célula tiene más de una variante en la secuencia de mtDNA). La secuenciación de nueva generación (NGS, *Next Generation Sequencing* por sus siglas en inglés) ha revolucionado el campo de la biomedicina, lo cual también incluye a la genética forense (44). Esta tecnología permite obtener secuencias de grandes fragmentos de DNA en un tiempo mucho menor en comparación con la secuenciación de Sanger, la cual permite secuenciar fragmentos de hasta 1000 pares de bases (45). Gracias a la secuenciación de nueva generación, ahora es posible secuenciar todo el genoma mitocondrial en un solo ensayo y en menos tiempo (46). Con los protocolos de NGS que existen actualmente, se pueden trabajar con muestras que se encuentran bastante degradadas (47,48). Esto es porque la NGS secuencía millones de fragmentos de entre 100 y 150 pares de bases a partir de 100 picogramos de DNA totales (48,49). Una de las desventajas de la secuenciación masiva era el análisis de las secuencias, ya que antes se requería de un exhaustivo análisis bioinformático. Sin embargo, con los nuevos protocolos que hay en el mercado para secuenciar genomas mitocondriales empleando NGS, ahora se pueden hacer los alineamientos de las secuencias obtenidas con la rCSR para identificar más rápido los polimorfismos mitocondriales de cada secuencia. Este flujo de trabajo más amigable permite que dicha tecnología sea cada vez más implementada en los laboratorios de genética forense.

Existen diversos estudios reportados del genoma de DNA mitocondrial en los que se ha utilizado NGS (46,50). Sin embargo, es importante señalar que también

han analizado las regiones hipervariables de la región de control del mtDNA empleando esta tecnología. Por ejemplo, en 2021 Holt et al. (51) publicaron un estudio en el que se abordó la validación forense de NGS y de un software analítico, utilizando muestras en diferentes condiciones. Además de las ventajas ya mencionadas del uso NGS en la secuenciación del genoma mitocondrial, esta tecnología ayuda a incrementar el poder de discriminación de este marcador para coadyuvar en la identificación humana. Esto es debido a que las regiones hipervariables, aunque son altamente polimórficas, solo contienen el 25% del polimorfismo del genoma mitocondrial (46). Con la secuenciación de nueva generación se pueden distinguir aquellos individuos que compartan el mismo haplotipo mitocondrial de las regiones hipervariables, considerandotodo el genoma mitocondrial (50,52). Con este análisis incrementa el poder de discriminación, debido a que también aumentala diversidad haplotípica de este marcador, lo que lo vuelve útil en casos complejos en los que la razón de verosimilitud calculada para este marcador es baja. Sin embargo, para poder explotar el potencial del análisis del genoma mitocondrial en el ámbito forense, se requieren de bases de datos poblacionales para realizar los cálculos estadísticos de razón de verosimilitud. Actualmente, en el laboratorio de genética de la Escuela Nacional de Ciencia Forense se está llevando a cabo un proyecto de investigación que busca conformar una base de datos poblacional del polimorfismo de genomas mitocondriales de individuos mexicanos, para coadyuvar en los procesos de identificación humana empleando este marcador (comunicación personal, 2025).

Agradecimientos

Este trabajo forma parte de una investigación realizada gracias al Programa UNAM-PAPIIT No. IA208923, así como al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM.

Referencias

1. Alberts B, Hopkin K, Johnson A, Morgan D, Raff M, Keith Roberts, et al. Introducción a la Biología Celular. 5ta ed. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Morgan D, et al., editores. Nueva York: W. W. Norton and Company; 2019.
2. Habbane M, Montoya J, Rhouda T, Sbaoui Y, Radallah D, Emperador S. Human Mitochondrial DNA: Particularities and Diseases. *Biomedicines*. el 1 de octubre de 2021;9(10).
3. Syndercombe Court D. Mitochondrial DNA in forensic use. *Emerg Top Life Sci*. el 24 de septiembre de 2021;5(3):415–26.

4. Amorim A, Fernandes T, Taveira N. Mitochondrial DNA in human identification: a review. *PeerJ*. 2019;7:e7314.
5. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. abril de 1981;290(5806):457–65.
6. Butler JM. Forensic DNA typing: biology, technology, and genetics of STR markers. 2nd ed. Listewnik M, Soucy J, Chester P, Nolin C, DeCicco E, editores. Londres: Elsevier; 2005.
7. Torroni A, Achilli A, Olivieri A, Semino O. Haplogroups and the history of human evolution through mtDNA. En: *The Human Mitochondrial Genome*. Elsevier; 2020. p. 111–29.
8. van Oven M, Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Hum Mutat*. febrero de 2009;30(2):E386–94.
9. Maier PA, Runfeldt G, Estes RJ, Vilar MG. African mitochondrial haplogroup L7: a 100,000-year-old maternal human lineage discovered through reassessment and new sequencing. *Sci Rep*. el 24 de junio de 2022;12(1):10747.
10. Torroni A, Huoponen K, Francalacci P, Petrozzi M, Morelli L, Scozzari R, et al. Classification of European mtDNAs From an Analysis of Three European Populations. *Genetics*. el 1 de diciembre de 1996;144(4):1835–50.
11. Starikovskaya EB, Sukernik RI, Derbeneva OA, Volodko N V., Ruiz-Pesini E, Torroni A, et al. Mitochondrial DNA Diversity in Indigenous Populations of the Southern Extent of Siberia, and the Origins of Native American Haplogroups. *Ann Hum Genet*. el 7 de enero de 2005;69(1):67–89.
12. González-Sobrino BZ, Pintado-Cortina AP, Sebastián-Medina L, Morales-Mandujano F, Contreras A V., Aguilar YE, et al. Genetic Diversity and Differentiation in Urban and Indigenous Populations of Mexico: Patterns of Mitochondrial DNA and Y-Chromosome Lineages. *Biodemography Soc Biol*. el 2 de enero de 2016;62(1):53–72.
13. Bodner M, Perego UA, Gomez JE, Cerda-Flores RM, Rambaldi Migliore N, Woodward SR, et al. The Mitochondrial DNA Landscape of Modern Mexico. *Genes (Basel)*. el 21 de septiembre de 2021;12(9).
14. Martínez-Cortés G, Salazar-Flores J, Haro-Guerrero J, Rubi-Castellanos R, Velarde-Félix JS, Muñoz-Valle JF, et al. Maternal admixture and population structure in Mexican–Mestizos based on mtDNA haplogroups. *Am J Phys Anthropol*. el 11 de agosto de 2013;151(4):526–37.
15. Guardado-Estrada M, Juarez-Torres E, Medina-Martinez I, Wegier A, Macías A, Gomez G, et al. A great diversity of Amerindian mitochondrial DNA ancestry is present in the Mexican mestizo population. *J Hum Genet*. el 16 de diciembre de 2009;54(12):695–705.
16. Pérez-Amado CJ, Bazan-Cordoba A, Hidalgo-Miranda A, Jiménez-Morales S. Mitochondrial Heteroplasmy Shifting as a Potential Biomarker of Cancer Progression. *Int J Mol Sci*. el 9 de julio de 2021;22(14):7369.
17. Pérez-Amado CJ, Tovar H, Gómez-Romero L, Beltrán-Anaya FO, Bautista-Piña V, Dominguez-Reyes C, et al. Mitochondrial DNA Mutation Analysis in Breast Cancer: Shifting From Germline Heteroplasmy Toward Homoplasmy in Tumors. *Front Oncol*. el 27 de octubre de 2020;10.

18. Guardado-Estrada M, Medina-Martínez I, Juárez-Torres E, Roman-Bassaure E, Macías L, Alfaro A, et al. The Amerindian mtDNA haplogroup B2 enhances the risk of HPV for cervical cancer: de-regulation of mitochondrial genes may be involved. *J Hum Genet.* el 23 de abril de 2012;57(4):269–76.
19. Adams-Reyes N, Coral-Vázquez RM, Méndez JP, Tenorio A, Zenteno JC, Villegas-Ruiz V, et al. Whole Sequencing of the Mitochondrial Genome of Breast Cancer Tissue in Mexican-Mestizo Postmenopausal Women with Different Body Mass Index. *Revista de investigación Clínica.* el 18 de septiembre de 2019;71(4).
20. Saldaña-Rivera E, Careaga-Castilla MJ, Olvera-Cárdenas GD, Pérez-Soto E, Sánchez-Monroy V. Mitochondrial T16189C Polymorphism Is Associated with Metabolic Syndrome in the Mexican Population. *Dis Markers.* 2018;2018:1–5.
21. Emery MV, Bolhofner K, Ghafoor S, Winingear S, Buikstra JE, Fulginiti LC, et al. Whole mitochondrial genomes assembled from thermally altered forensic bones and teeth. *Forensic Sci Int Genet.* enero de 2022;56:102610.
22. Snedeker J, Houston R, Hughes S. Twenty-eight days later: The recovery of DNA from human remains submerged in aggressive household chemicals. *J Forensic Sci.* el 10 de marzo de 2025;70(2):460–75.
23. Parsons TJ, Coble MD. Increasing the forensic discrimination of mitochondrial DNA testing through analysis of the entire mitochondrial DNA genome. *Croat Med J.* junio de 2001;42(3):304–9.
24. Hatsch D, Amory S, Keyser C, Hienne R, Bertrand L. A Rape Case Solved by Mitochondrial DNA Mixture Analysis. *J Forensic Sci.* el 6 de julio de 2007;52(4):891–4.
25. Dawnay N, Ogden R, McEwing R, Carvalho GR, Thorpe RS. Validation of the barcoding gene COI for use in forensic genetic species identification. *Forensic Sci Int.* noviembre de 2007;173(1):1–6.
26. Gonzalez A, Cannet C, Zvéngorosky V, Geraut A, Koch G, Delabarde T, et al. The petrous bone: Ideal substrate in legal medicine? *Forensic Sci Int Genet.* julio de 2020;47:102305.
27. Harney É, Cheronet O, Fernandes DM, Sirak K, Mah M, Bernardos R, et al. A minimally destructive protocol for DNA extraction from ancient teeth. *Genome Res.* marzo de 2021;31(3):472–83.
28. Hofreiter M, Sneberger J, Pospisek M, Vanek D. Progress in forensic bone DNA analysis: Lessons learned from ancient DNA. *Forensic Sci Int Genet.* septiembre de 2021;54:102538.
29. Rohland N, Hofreiter M. Ancient DNA extraction from bones and teeth. *Nat Protoc.* el 12 de julio de 2007;2(7):1756–62.
30. Udogadi NS, Abdullahi MK, Bukola AT, Imose OP, Esewi AD. Forensic DNA Profiling: Autosomal Short Tandem Repeat as a Prominent Marker in Crime Investigation. *Malaysian Journal of Medical Sciences.* 2020;27(4):22–35.

31. Berger C, Parson W. Mini-midi-mito: Adapting the amplification and sequencing strategy of mtDNA to the degradation state of crime scene samples. *Forensic Sci Int Genet.* junio de 2009;3(3):149–53.
32. Coble MD, Loreille OM, Wadhams MJ, Edson SM, Maynard K, Meyer CE, et al. Mystery Solved: The Identification of the Two Missing Romanov Children Using DNA Analysis. *PLoS One.* el 11 de marzo de 2009;4(3):e4838.
33. Court of Criminal Appeals of Tennessee. at Knoxville. *State v. Ware.* 1999.
34. Feierstein D. Terrorismo de Estado y genocidio en América Latina. 1a ed. Buenos Aires, Argentina: Prometeo Libros; 2009.
35. Chiamoni N. Genética forense: la receta amorosa de las abuelas. *Agencia de noticias científicas.* 2022;
36. Abuelas de Plaza Mayo. *Las abuelas y la genética.* 2013. Abuelas de Plaza Mayo.
37. UNICEF. Convención sobre los derechos del niño. En Madrid, España: Nuevo Siglo; 2008.
38. Rivas F. Abuelas de Plaza de Mayo celebra el hallazgo de una nieta como un antídoto al negacionismo de Milei. el 21 de enero de 2025;
39. Ginther C, Issel-Tarver L, King MC. Identifying individuals by sequencing mitochondrial DNA from teeth. *Nat Genet.* octubre de 1992;2(2):135–8.
40. Schubert C. Profile: Mary-Claire King. *Nat Med.* junio de 2003;9(6):633–633.
41. Amnistía. Balcanes: Miles de personas continúan desaparecidas veinte años después de los conflictos. 2012.
42. Castillo G. Confirman identificación de otro de los 43 normalistas. *La Jornada.* 2021;
43. Centro Prodh. Ayotzinapa. 2023.
44. Ballard D, Winkler-Galicki J, Wośły J. Massive parallel sequencing in forensics: advantages, issues, technicalities, and prospects. *Int J Legal Med.* el 25 de julio de 2020;134(4):1291–303.
45. Deharvengt SJ, Petersen LM, Jung HS, Tsongalis GJ. Nucleic acid analysis in the clinical laboratory. En: *Contemporary Practice in Clinical Chemistry.* Elsevier; 2020. p. 215–34.
46. Woerner AE, Ambers A, Wendt FR, King JL, Moura-Neto RS, Silva R, et al. Evaluation of the precision ID mtDNA whole genome panel on two massively parallel sequencing systems. *Forensic Sci Int Genet.* septiembre de 2018;36:213–24.
47. Brandhagen MD, Just RS, Irwin JA. Validation of NGS for mitochondrial DNA casework at the FBI Laboratory. *Forensic Sci Int Genet.* enero de 2020;44:102151.
48. Liu G, Zheng Y, Wu Q, Feng T, Xia Y, Chen D, et al. Assessment of ForenSeq mtDNA Whole Genome Kit for forensic application. *Int J Legal Med.* el 20 de noviembre de 2023;137(6):1693–703.
49. Gutierrez R, Roman MG, Harrel M, Hughes S, LaRue B, Houston R. Assessment of the ForenSeq mtDNA control region kit and comparison of orthogonal technologies. *Forensic Sci Int Genet.* julio de 2022;59:102721.
50. Xin Y, Jia R, Zhang S, Guo F. RETRACTED Mitochondrial Genome Sequencing with Short Overlapping Amplicons on Miseq FGx System. *Forensic Sci Res.* el 3 de abril de 2022;7(2):142–53.
51. Holt CL, Stephens KM, Walichiewicz P, Fleming KD, Forouzmand E, Wu SF. Human Mitochondrial Control Region and mtGenome: Design and Forensic

Validation of NGS Multiplexes, Sequencing and Analytical Software. *Genes* (Basel). el 19 de abril de 2021;12(4):599.

52. Wood MR, Sturk-Andreaggi K, Ring JD, Huber N, Bodner M, Crawford MH, et al. Resolving mitochondrial haplogroups B2 and B4 with next-generation mitogenome sequencing to distinguish Native American from Asian haplotypes. *Forensic Sci Int Genet.* noviembre de 2019;43:102143.