

*SNPs y predicción fenotípica
en genética forense:*

REVISIÓN Y ANÁLISIS FUNCIONAL DE RASGOS PIGMENTARIOS

AUTORA

Laura Cazorla Martí

TUTOR ACADÉMICO

Dr. Santi Garcia-Vallve

MÁSTER

Genética, Física y Química Forense

UNIVERSIDAD



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI



ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
Historia de la genética forense.....	5
Predicción fenotípica a partir de marcadores genéticos.....	6
Aspectos legales y éticos del uso de marcadores fenotípicos.....	7
2. OBJETIVOS.....	8
3. ¿QUÉ SON LOS SNPs?.....	9
Definición y características.....	9
Ventajas de los SNP.....	10
4. IDENTIFICACIÓN FENOTÍPICA.....	10
Color de los ojos.....	13
Color del cabello.....	15
Color de la piel.....	16
5. ANÁLISIS FUNCIONAL DE SNPs UTILIZADOS EN LA PREDICCIÓN FENOTÍPICA.....	18
rs12913832 - HERC2.....	19
rs1800407 - OCA2.....	21
rs16891982 - SLC45A2.....	23
rs1805007 y rs1805008 - MC1R.....	25
rs12203592 - IRF4.....	28
6. CONCLUSIONES.....	30
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32



RESUMEN

La predicción fenotípica a partir del ADN se ha convertido en una herramienta complementaria en genética forense, especialmente útil cuando no existen coincidencias en bases de datos o muestras de referencia. Este trabajo de Fin de Máster realiza una revisión exhaustiva sobre el uso de los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en la estimación de características visibles externas como el color de ojos, cabello y piel, a partir de muestras biológicas encontradas en escenas del crimen.

Se abordan las ventajas de los SNPs frente a los STRs, destacando su estabilidad, baja tasa de mutación y utilidad en muestras degradadas. Se analizan los sistemas de predicción IrisPlex y HirisPlex, así como las variantes genéticas más relevantes (rs12913832 (HERC2), rs1800407 (OCA2), rs16891982 (SLC45A2), rs1805007 y rs1805008 (MC1R), y rs12203592 (IRF4)), describiendo su valor predictivo, localización, efecto funcional y frecuencias poblacionales.

El trabajo también examina los fundamentos genéticos y moleculares de la pigmentación, explicando el papel de la melanina y las rutas biosintéticas involucradas. Se incluye, además, una revisión de los aspectos legales y éticos del uso de SNPs en contextos forenses, haciendo hincapié en la necesidad de limitar su aplicación a rasgos visibles no sensibles para proteger la privacidad genética.

Aunque los SNPs analizados en este estudio muestran una relación funcional directa con la pigmentación, se señala que no siempre ocurre así. En ocasiones, la asociación entre un SNP y un rasgo fenotípico o una enfermedad puede ser indirecta, al estar en desequilibrio de ligamiento con la variante causal. Este matiz es esencial para evitar interpretaciones erróneas en el análisis forense.

Palabras clave: Genética forense, predicción fenotípica, SNP, pigmentación, HirisPlex, HERC2, MC1R, bioética, identificación humana.



ABSTRACT

Phenotypic prediction from DNA has become a valuable complementary tool in forensic genetics, particularly useful in cases where there are no matches in DNA databases or available reference samples. This Master's Thesis presents a comprehensive review of the use of single nucleotide polymorphisms (SNPs) for estimating externally visible characteristics (EVCs), such as eye, hair, and skin color, from biological samples collected at crime scenes.

The advantages of SNPs over short tandem repeats (STRs) are discussed, emphasizing their higher stability, lower mutation rate, and suitability for degraded samples. Prediction systems such as IrisPlex and HIrisPlex are examined, along with the most relevant genetic variants—rs12913832 (HERC2), rs1800407 (OCA2), rs16891982 (SLC45A2), rs1805007 and rs1805008 (MC1R), and rs12203592 (IRF4)—describing their predictive power, genomic location, functional significance, and allele frequency across populations.

The thesis also explores the genetic and molecular mechanisms of pigmentation, highlighting the role of melanin and the biosynthetic pathways involved. Furthermore, it includes a review of the legal and ethical considerations surrounding the forensic use of SNPs, stressing the need to restrict their application to non-sensitive visible traits in order to safeguard genetic privacy.

Although the SNPs analyzed in this study show a direct functional relationship with pigmentation traits, it is important to note that such associations are not always causal. In some cases, a SNP may be indirectly linked to a trait or disease due to linkage disequilibrium with the actual causal variant. Recognizing this distinction is essential to prevent misinterpretation in forensic applications.

Keywords: Forensic genetics, phenotypic prediction, SNP, pigmentation, HIrisPlex, HERC2, MC1R, bioethics, human identification.



1. INTRODUCCIÓN

Cada tarde, Elisa salía a caminar por los alrededores de su casa. Era madre de dos encantadores hijos y trabajaba en una residencia de ancianos, donde cada día se esforzaba por dar lo mejor de sí misma en el cuidado de los demás. Como tantas otras personas, simplemente seguía su rutina diaria. Hasta que, un día, todo cambió.

La tarde-noche del 1 de septiembre, Elisa no regresó a casa. Nadie sabía nada de ella hasta que su vecino encontró su cuerpo, sin vida, a apenas 200 metros de su hogar. Había sido víctima de una agresión sexual y, posteriormente, asesinada^[1,2].

En la escena del crimen solo quedó una pista: una muestra de ADN. ¿Era suficiente para resolver el caso? A simple vista, podría parecerlo, pero no lo fue. El perfil genético no coincidía con ninguno de la base de datos policial. No había forma de identificar el origen de aquel ADN. El asesino era, por el momento, un fantasma.

¿Qué ocurre cuando el ADN no puede ser comparado con el de ningún sospechoso conocido? ¿Se archiva el caso? ¿La familia queda sin respuestas? ¿Los hijos jamás sabrán quién asesinó a su madre?

Aquí entra en juego una de las herramientas más prometedoras de la genética forense moderna: los **SNPs** (polimorfismos de nucleótido único), que permiten inferir información fenotípica a partir del ADN. Gracias a estos marcadores genéticos, los investigadores pudieron estimar las características físicas del sospechoso. Determinaron que se trataba de un hombre de unos 40 años, de origen europeo, con piel blanca, ojos oscuros y cabello pelirrojo. Esa descripción excluía al 95% de la población.

Con esa información, y gracias al testimonio de un vecino que declaró haber visto un vehículo sospechoso el día de los hechos, un Citroën ZX de los años 90, se organizaron cribados voluntarios de ADN entre familiares y propietarios de vehículos similares. Tras meses de análisis, los investigadores lograron identificar al culpable. Su aspecto coincidía con la predicción fenotípica obtenida a partir de los SNPs y, además, poseía un vehículo del modelo señalado^[1,2].

¿Ficción? No. ¿Excepcional? Sí, aunque cada vez menos. Este caso ocurrió en España en 2013^[1,2] y acabó con un final feliz: un culpable identificado, una familia con respuestas, gracias a la evolución de la Genética Forense.



Historia de la genética forense.

La Genética Forense se consideraba inicialmente una subespecialidad de la Genética y la Medicina Legal. Sin embargo, poco a poco ha ido adquiriendo una entidad propia gracias a la revolución tecnológica de las últimas décadas^[3].

Todo comenzó con Karl Landsteiner, quien descubrió el sistema de grupos sanguíneos humanos ABO. A partir de este hallazgo, fue posible resolver los primeros casos mediante tipificación sanguínea y pruebas de paternidad. No obstante, esta técnica presentaba limitaciones importantes: existían pocas variantes entre los individuos de una población y resultaba difícil analizar pequeñas manchas de sangre o fluidos corporales distintos^[3,4].

Más adelante, los nuevos descubrimientos sobre el ADN y los polimorfismos dieron paso a que Alec Jeffreys y sus colaboradores introdujeran en 1985 el método de la huella genética o, más conocido en inglés, DNA fingerprinting^[3]. Este descubrimiento, que permitió detectar diferencias individuales en el ADN, revolucionó no solo la ciencia, sino también el sistema judicial. Facilitó la resolución de un caso de filiación en un proceso de inmigración y, además, permitió por primera vez exonerar a un sospechoso e identificar al verdadero autor de dos violaciones con asesinato en Reino Unido. Sin embargo, esta técnica también presentaba dificultades, como que la interpretación de los resultados era compleja, no había suficiente poder discriminatorio, entre otros^[3-5].

En 1986, Mullis describió un nuevo método capaz de replicar el ADN *in vivo*, al que denominó Reacción en Cadena de la Polimerasa o PCR. Esta técnica permitió trabajar cada vez con cantidades más pequeñas de material genético y obtenerlo de, por ejemplo, saliva de un cigarrillo, cabello, semen o incluso una mancha diminuta de sangre. Esto, hasta entonces, resultaba imposible^[3].

A partir de este avance, la Genética Forense experimentó un crecimiento exponencial. Se comenzaron a estudiar un tipo específico de secuencias repetidas de ADN conocidas como Short Tandem Repeats (STR) o microsatélites. Estas están compuestas por unidades de entre 2 y 7 nucleótidos repetidas en tándem y localizadas en regiones específicas del genoma. Presentan un elevado grado de polimorfismo, ya que el número de repeticiones en un mismo locus puede variar significativamente entre individuos. Esta variabilidad interindividual permite generar perfiles genéticos únicos para cada persona, lo que consolidó a los STR como los marcadores de referencia en genética forense. Son



ampliamente utilizados en análisis de parentesco, estudios de diversidad genética y, especialmente, en identificación humana. Su utilidad radica en la posibilidad de comparar el perfil genético obtenido de una muestra biológica (por ejemplo, de la escena del crimen) con una muestra de referencia conocida, permitiendo establecer la identidad de un individuo con un alto grado de certeza^[3,4,63].

Sin embargo, en algunos casos, como aquellos donde la muestra está degradada o en cantidades insuficientes, los STR pueden no ser suficientes. En estas situaciones, otros marcadores pueden resultar más eficaces, como los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs). Estos, por su alta estabilidad y abundancia en el genoma, abren nuevas posibilidades, entre ellas, la predicción de características físicas a partir del ADN^[5].

Predicción fenotípica a partir de marcadores genéticos.

En el campo forense, los STRs constituyen los marcadores genéticos más utilizados. Estos permiten comparar el perfil de ADN desconocido, hallado en la escena del crimen, con un perfil de ADN conocido. Sin embargo, existen casos en los que no se obtienen coincidencias o no se dispone de perfiles con los que establecer comparaciones. En ausencia de otras pruebas, estos casos pueden quedar sin resolver^[6,7].

Con el objetivo de superar esta limitación, a principios de los años 2000 se introdujo una técnica muy prometedora: el análisis de los SNPs^[7]. A diferencia de los STRs, los SNPs permiten predecir características visibles externas (*external visible characteristics* o EVC) de individuos desconocidos a partir de muestras biológicas obtenidas en la escena del crimen. Inicialmente, los estudios se centraron en predecir rasgos de menor complejidad genética, como color de ojos, de cabello o de piel^[8]. Además, los SNPs permiten estimar la ascendencia biogeográfica (BGA), el sexo y la edad y otras características fenotípicas, como la predisposición a la calvicie o la altura^[7-10].

Actualmente, existen herramientas validadas, como HIrisPlex, capaces de predecir con notable precisión algunos de estos rasgos, incluso utilizando un número reducido de marcadores genéticos^[8].

El objetivo principal de esta técnica es actuar como testigo biológico y proporcionar así pistas útiles para reducir el grupo de sospechosos potenciales. También resulta útil en otros contextos, como la búsqueda de personas desaparecidas o la identificación de restos humanos^[7,9].



Aunque este método ya ha sido aplicado en algunos casos forenses, su uso genera un debate ético, legal y social que divide a la comunidad científica y forense^[7,10].

Aspectos legales y éticos del uso de marcadores fenotípicos.

Actualmente, solo tres países europeos, Países Bajos, Alemania y Eslovaquia, cuentan con una normativa específica sobre el uso de la predicción fenotípica mediante ADN^[13]. En el resto de Europa, la legislación es escasa o inexistente^[12], aunque en la mayoría de los casos se considera permitida con ciertas restricciones^[13].

Países Bajos fue el primer país en regular el uso de estos marcadores, permitiendo la predicción de sexo, la BGA y color de cabello y ojos. Por su parte, en Alemania y Eslovaquia únicamente se autorizan las pruebas dirigidas a rasgos fenotípicos visibles^[10,12,13].

En el caso de España, la Comisión Nacional para el Uso Forense del ADN (2019), establece que el uso de SNPs está permitido tanto para la identificación individual forense como para estudios de ancestralidad o ascendencia biogeográfica y la predicción de ciertos rasgos fenotípicos, como el color de piel, cabello y ojos. No obstante, actualmente su uso se limita a fines investigativos, ya que su valor predictivo (entre el 70 % y el 90 %) sigue siendo inferior al de los perfiles STR, considerados prueba concluyente^[11].

La falta de armonización legislativa a nivel europeo genera vacíos legales que permiten interpretaciones diversas sobre el uso forense de estos marcadores^[12]. A pesar de ello, existe cierto consenso científico y legislativo en torno a la necesidad de limitar su uso a características fenotípicas visibles, excluyendo cualquier rasgo que proporcione información sobre enfermedades, personalidad o estado mental^[13].

Esta restricción responde a que los rasgos visibles no se consideran información estrictamente sensible, al ser observables por cualquier persona. En cambio, los datos relacionados con la salud o el estado psicológico pueden ser desconocidos incluso para el propio individuo, su uso podría vulnerar sus derechos fundamentales^[10,13].

En este sentido, la *Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos* de la UNESCO (2003) establece que los datos genéticos son especialmente sensibles, dado que pueden revelar predisposiciones hereditarias, afectar a familiares y tener implicaciones sociales o culturales. Por ello, su uso debe limitarse a finalidades legítimas, como la investigación científica, la medicina forense o la asistencia sanitaria, y siempre bajo consentimiento informado, libre y explícito. Además, debe evitarse cualquier finalidad



discriminatoria o estigmatizante, y garantizar en todo momento la privacidad y la confidencialidad de la información genética^[64].

Este riesgo no se presenta con los STRs, ya que han sido cuidadosamente seleccionados para evitar asociaciones con información médica o clínica. Se localizan en regiones no codificantes del ADN, zonas que no intervienen en la expresión génica ni en funciones biológicas conocidas, lo que garantiza que no revelan datos sensibles como la predisposición a enfermedades. Esta elección responde a la necesidad de preservar la privacidad del individuo y evitar la obtención, directa o indirecta, de datos sensibles como predisposición a enfermedades^[65].

Por tanto, para que el uso de SNPs en genética forense sea ético y respetuoso con los derechos humanos, resulta imprescindible establecer un marco normativo claro y restrictivo que limite su aplicación a rasgos visibles y no sensibles, siguiendo el ejemplo del uso actual de los STRs. Solo de esta forma podrá garantizarse que el avance tecnológico no comprometa los principios fundamentales como la privacidad genética, la no discriminación, y la confianza pública en la genética forense.

2. OBJETIVOS

El presente Trabajo de Fin de Máster tiene como objetivo principal profundizar en el estudio de los SNPs asociados a la pigmentación humana y su aplicabilidad en la predicción fenotípica dentro del ámbito de la genética forense.

Para alcanzar este objetivo general, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- **Explicar qué son los SNPs**, sus características, ventajas y relevancia en comparación con otros tipos de marcadores genéticos utilizados en genética forense.
- **Revisar de forma crítica y actualizada** la literatura científica sobre el uso de SNPs en la predicción fenotípica aplicada a la identificación forense.
- **Describir los aspectos técnicos, éticos y legales** asociados a la utilización de marcadores genéticos con fines identificativos.
- **Identificar y analizar variantes genéticas relevantes** implicadas en la determinación del color del cabello, piel y ojos, considerando su localización, efecto funcional y nivel de evidencia científica.
- **Examinar la distribución alélica** de dichas variantes en distintas poblaciones humanas a partir de bases de datos genómicas públicas.



3. ¿QUÉ SON LOS SNPs?

Definición y características.

Los SNP (por sus siglas en inglés, *Single Nucleotide Polymorphisms*, o Polimorfismos de Nucleótido Único) son variaciones en una única base de la secuencia de referencia del ADN^[15-18]. Por ejemplo, como se muestra en la **Figura 1**, en la misma posición del ADN, un individuo podría presentar una Adenina (A), otra una Guanina (G) y otra una Timina (T)^[15].



Figura 1. Representación de un SNP (polimorfismo de nucleótido único). Fuente: ADNTRO [14].

Los SNP constituyen el tipo más común de variación genética en el genoma humano. Se estima que cada individuo presenta entre 4 y 5 millones de estos polimorfismos distribuidos a lo largo de su ADN, apareciendo aproximadamente uno por cada 1.000 nucleótidos^[15]. Un cambio puntual se considera un SNP cuando la variante menos frecuente está presente en al menos un 1 % de la población. Aunque dos personas comparten alrededor del 99.9 % de su secuencia genética, los SNP representan una proporción significativa del 0.1 % restante, lo que explica muchas de las diferencias individuales observables^[18]. Para poder diferenciarlas, a cada variante se le asigna un identificador único denominado “rs” (*Reference SNP cluster ID* o rsID), empleado en investigación y en bases de datos genómicas.

La distribución en el genoma de estos polimorfismos es heterogénea; pueden localizarse tanto en regiones intergénicas como intragénicas, así como en zonas codificantes como no codificantes^[16,17]. Su efecto biológico puede ser nulo; sin embargo, cuando se ubican en regiones codificantes o reguladoras, puede tener consecuencias funcionales, como influir en la expresión génica, alterar proteínas o aumentar el riesgo de desarrollar determinadas enfermedades. Por este motivo, los SNPs también se emplean como biomarcadores en estudios sobre la predisposición a ciertas afecciones o la respuesta a determinados medicamentos^[15-18].

No obstante, más allá de su utilidad clínica, su importancia radica en que representan gran parte de la variabilidad genética entre individuos, siendo responsables de muchas de las diferencias fenotípicas observables, como el color de cabello, de la piel o de los ojos^[16].



Ventajas de los SNP.

Desde la perspectiva de la Genética Forense, los SNPs presentan varias ventajas importantes. En primer lugar, permiten obtener genotipos a partir de amplicones pequeños (<100 pb), lo que resulta especialmente útil en muestras degradadas^[3]. Además, tienen una baja tasa de mutación (10^{-8} a 10^{-9} mutaciones por sitio por generación), significativamente inferior a la de los STR (10^{-3} a 10^{-4})^[6]. Otra ventaja destacada es que los SNPs pueden analizarse mediante PCR en formato *multiplex*, una técnica que permite amplificar simultáneamente múltiples *loci* en una única reacción. Esto optimiza el uso de la muestra, reduciendo el tiempo de análisis y mejorando la eficiencia del proceso forense. Lo más relevante, sin embargo, es su capacidad para aportar información sobre características visibles externas y ascendencia biogeográfica de un individuo^[3].

4. IDENTIFICACIÓN FENOTÍPICA.

La identificación fenotípica en la Genética Forense permite predecir características visibles externas (External Visible Characteristics o EVC) de un individuo a partir de su ADN. Los EVC describen rasgos extrínsecos del ser humano, aquellos evidentes a simple vista, como podrían ser el color y la morfología del cabello, la pigmentación de los ojos, la estatura del individuo, entre otros^[3,7,9].

La predicción de estos rasgos es compleja debido a su naturaleza multigénica, ya que la expresión final de un fenotipo depende de la interacción de múltiples alelos en diferentes genes. Además, su carácter multifactorial también juega un papel importante, ya que estos rasgos están influenciados por factores ambientales como la altitud, la nutrición o el clima^[3,7,19].

Hasta el momento, los rasgos de pigmentación, como el color de ojos, cabello y piel, se consideran los más accesibles para la predicción genética. Esto se debe a que presentan una menor complejidad en comparación con otros rasgos fenotípicos, al estar influenciados por un número relativamente reducido de genes. En muchos casos, unos pocos SNPs permiten explicar una proporción significativa de la variación fenotípica observada en ciertas poblaciones^[3,19].

Los tres rasgos de pigmentación comparten un proceso biológico común: la síntesis de la melanina. En este proceso, células especializadas denominadas melanocitos sintetizan el pigmento conocido como melanina, el cual es el principal responsable de la coloración



visible en el ser humano y actúa como defensa frente a la radiación ultravioleta (UV)^[3,19,20]. Los melanocitos se localizan en distintas regiones del cuerpo, según el tejido al que aportan color: en el iris (ojo), en el bulbo capilar (cabello) y en la capa basal de la epidermis (piel)^[3,20].

Existen dos tipos principales de melanina:

- La eumelanina, que proporciona tonalidades más oscuras, entre marrón y negro.
- La feomelanina, que da lugar a tonalidades más claras, amarillo-rojizo.

La proporción relativa entre estos dos tipos de melanina en un tejido concreto es lo que determina el color observado en los rasgos pigmentarios. Por ejemplo, una alta proporción de eumelanina genera fenotipos oscuros, mientras que una mayor presencia de feomelanina se asocia a cabellos pelirrojos o piel más clara^[3,19,20].

A nivel molecular, la síntesis de la eumelanina y feomelanina comienza de manera común. La enzima tirosinasa (TYR) cataliza la conversión de tirosina, un aminoácido precursor de la melanina, en dihidroxifenilalanina (DOPA) y, posteriormente, en dopaquinona. A partir de este punto, la dopaquinona puede seguir distintas rutas metabólicas que conducen a la formación de los dos tipos de melanina^[19-21]. En la **Figura 2** se esquematiza cada paso de esta vía de biosíntesis de melanina en los melanocitos, junto con los genes implicados en su regulación.

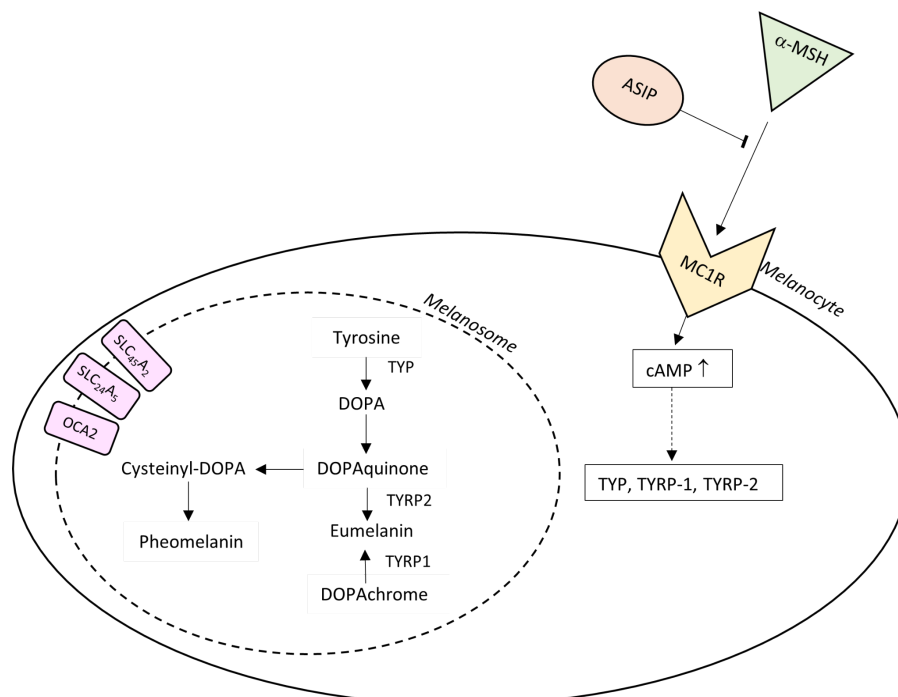


Figura 2. Vía de biosíntesis de melanina. Fuente: Tozzo et al. (2021). <https://doi.org/10.52586/4991>



El tipo de melanina que se sintetiza depende principalmente de la actividad catalítica de TYR y de la disponibilidad de cisteína. Cuando la cisteína está presente en altas concentraciones, reacciona rápidamente con la dopaquinona, formando cisteinildopa, favoreciendo así la síntesis de feomelanina. Por el contrario, si la concentración de cisteína es baja, la dopaquinona sufre una ciclación intramolecular que da lugar a dopacromo, precursor directo de la eumelanina^[21].

En este proceso participan genes clave como OCA2, SLC24A5 y SLC45A2, los cuales codifican proteínas que regulan el transporte de sustancias a través de la membrana de los melanosomas (los orgánulos donde se produce la melanina). Estas proteínas afectan el equilibrio iónico dentro del melanosoma, lo que puede modificar la disponibilidad de tirosina o la actividad de la enzima tirosinasa, modulando así la producción de melanina. Por otro lado, el gen HERC2 regula la expresión de OCA2 mediante una región promotora contenida en su secuencia, aunque no participa directamente en la síntesis de melanina^[19,21].

Además, la producción de melanina está modulada por vías de señalización hormonal. Un componente clave es la hormona estimulante de melanocitos (MSH), que se une al receptor de melanocortina 1 (MC1R), ubicado en la superficie del melanocito. Esta interacción activa la vía del AMPc, aumentando sus niveles intracelulares y promoviendo la expresión de enzimas esenciales para la síntesis de eumelanina, como la tirosinasa (TYR), TYRP1 y TYRP2^[19].

En contraposición, la proteína de señalización agutí (ASIP) actúa como antagonista del receptor MC1R, inhibiendo la acción de la MSH. Esto reduce la vía del AMPc y favorece la producción de feomelanina en lugar de eumelanina. La proporción entre ambos tipos de melanina, determinada por estas complejas interacciones genéticas y moleculares, es la que define la pigmentación del cabello, la piel y los ojos^[19,20].

Una vez establecidos los mecanismos moleculares y genéticos implicados en la síntesis de melanina, es posible aplicar este conocimiento a la predicción de rasgos pigmentarios a partir del ADN, utilizando modelos de predicción fenotípica. Entre ellos, destaca el sistema bioinformático HIrisPlex-S, ampliamente validado en estudios forenses, que permite estimar el color de ojos, cabello y piel con una alta fiabilidad a partir de un conjunto seleccionado de SNPs. Este sistema ha sido utilizado con éxito en diversos casos, consolidándose como una de las herramientas de referencia en genética forense^[26].



No obstante, HirisPlex-S no es el único modelo disponible. Existen otros sistemas desarrollados en el marco de proyectos internacionales como VISAGE (VISible Attributes through Genomics), un consorcio europeo dedicado a la creación de herramientas genómicas para la predicción combinada de rasgos visibles, edad y ascendencia biogeográfica^[66]. Dentro de este proyecto, se ha desarrollado el VISAGE Basic Tool, que incorpora paneles específicos para EVC (41 SNPs) y para BGA (115 SNPs), optimizados para su aplicación práctica en el ámbito forense^[67].

Además, el creciente interés en la implementación práctica de estos modelos ha impulsado el desarrollo de kits comerciales basados en tecnologías de secuenciación masiva (NGS). Entre ellos, destaca ForenSeq™ DNA Signature Prep Kit de Illumina, que permite el análisis simultáneo de SNPs relacionados con pigmentación, filiación y ancestría. Estos kits incluyen SNPs clave presentes en modelos como HirisPlex-S, así como otros marcadores validados por el consorcio VISAGE y estudios recientes, integrados en paneles más amplios y optimizados para su aplicación en genética forense mediante tecnología de NGS. Su integración de reactivos, software y protocolos estandarizados ha favorecido su adopción en laboratorios forenses, demostrando una alta reproducibilidad y fiabilidad en contextos operativos^[68,69].

Color de los ojos.

La predicción del color de ojos a partir del ADN se encuentra actualmente en uno de sus puntos más avanzados. Gracias a los progresos en genética forense y al desarrollo de modelos de predicción basados en SNPs, ha comenzado a utilizarse como herramienta rutinaria en algunos laboratorios forenses^[22,23].

El color de ojos es un rasgo fenotípico altamente visible y útil en contextos de identificación. Aunque en el pasado se consideraba un rasgo mendeliano simple, estudios recientes han demostrado que se trata de un rasgo poligénico complejo, regulado por múltiples genes y afectado por fenómenos como la epistasis y la dominancia incompleta^[9]. Su expresión fenotípica depende de la cantidad, tipo y distribución de melanina en el iris, determinada por la actividad de los melanocitos a través del proceso de melanogénesis^[22].

En un principio, se pensaba que el gen OCA2, ubicado en el cromosoma 15, desempeñaba un papel principal debido a su relación con la proteína P. Se creía que esta proteína era esencial para la maduración de otras proteínas en los melanosomas y que las alteraciones en



este gen podían provocar trastornos en la pigmentación^[23]. No obstante, estudios más recientes han identificado al gen *HERC2*, situado muy próximo a *OCA2*, como el principal responsable de la variación del color del iris, especialmente el SNP rs12913832, considerado el marcador más significativo. Este polimorfismo presenta dos alelos: A y G. Generalmente, el genotipo A/A se asocia con ojos marrones, mientras que GG se relaciona con ojos azules. En cambio, los individuos heterocigotos G/A muestran una predicción menos precisa, ya que la interacción con otros genes puede derivar en un fenotipo distinto al intermedio^[3,22,23].

Además de *HERC2* y *OCA2*, estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado otros genes implicados en la variación del color de ojos, como *ASIP*, *IRF4*, *MC1R*, *OCA2*, *SLC24A4*, *SLC24A5*, *SLC45A2*, *TYR*, *TYRP1*, vinculados a más de 50 SNPs. Esto subraya la complejidad genética de este rasgo^[9,22,23].

En el ámbito forense, en 2011 se desarrolló IrisPlex, una de las primeras herramientas validadas para la predicción del color de ojos del iris. Este sistema de genotipado multiplex utiliza seis SNPs, detallados en la **Tabla 1**: rs12913832, rs1800407, rs12896399, rs16891982, rs1393350 y rs12203592 pertenecientes a los genes *HERC2*, *OCA2*, *SLC24A4*, *SLC45A2* (*MATP*), *TYR* e *IRF4*, respectivamente^[23,24]. El modelo permite discriminar entre ojos azules y marrones con una precisión superior al 90%, incluso con muestras muy pequeñas de ADN (tan solo 31 pg)^[9].

Tabla 1. SNPs incluidos en el sistema IrisPlex para la predicción del color de ojos^[23].

GEN	SNPs	GEN	SNPs
<i>HERC2</i>	rs12913832	<i>SLC45A2</i>	rs16891982
<i>OCA2</i>	rs1800407	<i>TYR</i>	rs1393350
<i>SLC24A4</i>	rs12896399	<i>IRF4</i>	rs12203592

Sin embargo, la predicción de colores intermedios (como verde, avellana o miel) sigue siendo un desafío. Aunque se han incorporado variantes adicionales como rs1129038, que han mejorado inferencia de estos tonos, la precisión aún es limitada y requiere futuras investigaciones^[3,9].

Es importante destacar que la mayoría de estos modelos han sido desarrollados y validados en poblaciones europeas, donde existe una mayor diversidad en el color de ojos. En otras regiones del mundo, donde el fenotipo marrón es predominante, la capacidad de



discriminación fenotípica puede disminuir. Esto pone de manifiesto la necesidad de adaptar y validar los modelos para diferentes contextos poblacionales^[3].

Color del cabello.

El color del cabello, como ocurre con el color de ojos, es un rasgo fenotípico altamente complejo, determinado por múltiples genes y sus interacciones. Estos regulan la cantidad y el tipo de melanina presente en el folículo piloso^[3,25]. Visualmente, puede observarse una amplia gama de tonalidades, desde el negro hasta el rubio, con variaciones claras y oscuras en cada categoría. No obstante, los estudios genéticos suelen clasificar el color del cabello en cuatro grupos principales: pelirrojo, rubio, castaño y negro^[3,9,25].

Uno de los genes más relevantes en la pigmentación capilar es MC1R, que codifica el receptor de melanocortina-1. Diversos estudios han demostrado que ciertas variantes alélicas de este gen están asociadas a una sobreproducción de feomelanina, lo que se manifiesta en un fenotipo de cabello pelirrojo^[3,25]. Este gen desempeña un papel especialmente relevante en poblaciones europeas, debido a la alta variabilidad genética en dicho grupo étnico^[25].

Un avance significativo en genética forense fue el desarrollo del sistema HIrisPlex en 2013, un ensayo de genotipado multiplex diseñado para permitir predecir el color de ojos y cabello a partir de perfiles genéticos. Este sistema, ya validado en múltiples estudios, combina marcadores del sistema IrisPlex original, centrado exclusivamente en el color de ojos, con nuevos SNPs asociados al color del cabello^[3,9,26,27].

El sistema HIrisPlex emplea 24 SNPs distribuidos en 11 genes MC1R, HERC2, OCA2, SLC24A4, SLC45A2, IRF4, EXOC2, TRYP1, TYR, KITLG y PIGU/ASIP, como se muestra en la **Tabla 2**. De estos, 6 SNPs corresponden al sistema IrisPlex original (descrito anteriormente en la Tabla 1 y resaltados en rojo en la Tabla 2), mientras que el resto fueron añadidos para mejorar la precisión del color de cabello.

Tabla 2. SNPs incluidos en el sistema HIrisPlex para la predicción del color de cabello^[26]. Los SNPs resaltados en rojo son aquellos que se comparten con la predicción del color de ojos de IrisPlex.

GEN	SNPs	GEN	SNPs	GEN	SNPs
MC1R	Y152OCH	MC1R	rs2228479	SLC24A4	rs2402130
	N29insA		rs1110400		rs12896399



GEN	SNPs	GEN	SNPs	GEN	SNPs
	rs1805006		rs885479	KITLG	rs12821256
	rs11547464	TYR	rs1042602	IRF4	rs12203592
	rs1805007		rs1393350	HERC2	rs12913832
	rs1805008	EXOC2	rs4959270	OCA2	rs1800407
	rs1805009	SLC45A2 (MATP)	rs28777	TYRP1	rs683
	rs1805005		rs16891982	PIGU/ASIP	rs2378249

Este conjunto de marcadores ha demostrado una alta precisión en la predicción del color de cabello, con tasas de acierto del 80% para cabello rojo, 87,5% para cabello negro, 78,5% para castaño y 69,5% para rubio^[26].

Sin embargo, el sistema presenta una limitación importante: no contempla los cambios en la coloración capilar que pueden producirse con la edad, como el oscurecimiento progresivo entre los 6 y 13 años, ni tampoco el proceso de encanecimiento^[3,9,26].

A diferencia del color de ojos, que permanece relativamente constante a lo largo de la vida, el color del cabello puede modificarse con la edad, especialmente durante la infancia y adolescencia, mostrando una tendencia general al oscurecimiento. Estudios realizados con muestras procedentes de niños, en los que se conocía la coloración de cabello a edades tempranas, han demostrado que estos cambios dependientes de la edad son responsables de parte de los errores observados en la predicción del color capilar^[3,26].

Además, se ha planteado la necesidad de incorporar el encanecimiento, o falta de pigmentación asociada al envejecimiento, como un quinto fenotipo a considerar en sistemas futuros como HirisPlex^[3,28].

Color de la piel.

El color de la piel humana es una característica fenotípica altamente variable, influida por múltiples factores genéticos y ambientales. Entre estos, la radiación ultravioleta (UV) ha desempeñado un papel fundamental en su evolución^[3,9]. La diversidad de tonalidades cutáneas observadas actualmente se debe, en gran medida, a la intensidad de esta radiación en distintas regiones del planeta. En zonas tropicales, donde la exposición es más elevada,



predomina un tono de piel más oscuro como mecanismo de protección. Por el contrario, en zonas templadas o con menor incidencia de UV, es más común un color de piel más claro^[9].

En el ámbito forense, se ha desarrollado HirisPlex-S, un sistema de predicción fenotípica que incluye un total de 41 SNPs diseñados para estimar el color de ojos, cabello y piel. De estos, 17 SNPs están específicamente asociados a la predicción del color de piel, permitiendo clasificarlas en cinco categorías: muy claro, claro, intermedio, oscuro y muy oscuro. Este panel amplía el sistema HirisPlex original, que ya incorporaba 24 SNPs para la predicción del color de ojos y cabello (mostrados anteriormente en la Tabla 2)^[9,29]. Los SNPs utilizados para la predicción del color de piel se presentan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. SNPs incluidos para la predicción de la coloración de piel en el ensayo HirisPlex-S^[29].

GEN	SNPs	GEN	SNPs
ANKRD11	rs3114908	TYR	rs1126809
OCA2	rs1800414 rs1470608 rs1545397 rs12441727	HERC2	rs6497292 rs1129038 rs1667394
BNC2	rs10756819	ASIP	rs6119471
HERC2	rs2238289	RALY	rs6059655
SLC24A4	rs17128291	MC1R	rs3212355
SLC24A5	rs1426654	DEF8	rs8051733

Este sistema mejorado ha mostrado una precisión estimada del 96% para tonos muy oscuros, 88% para oscuro, 73% para intermedio, 72% para claro y 74% para tonos muy claros^[29,30].

No obstante, a diferencia del color de ojos y cabello, el conocimiento genético sobre la variación del color de la piel es aún limitado, lo que genera ciertas restricciones en la capacidad predictiva de herramientas como HirisPlex-S^[27,29]. Esta limitación se debe principalmente a la amplia variabilidad del color de piel a nivel global, en contraste con la variación del color de ojos y cabello, cuya diversidad se concentra mayoritariamente en poblaciones europeas. Este último hecho ha facilitado el uso de muestras genéticamente homogéneas para el estudio de estos dos últimos rasgos, simplificando su análisis. En



cambio, la investigación sobre el color de piel requiere el uso de muestras genéticamente heterogéneas, lo que dificulta el uso de métodos clásicos como los estudios de asociación a nivel de genoma (GWAS)^[27].

Debido a ello, muchos estudios sobre color de piel se han centrado en poblaciones europeas o asiáticas, cuya variabilidad interna es limitada y no refleja la diversidad intercontinental, restringiendo así la identificación completa de los genes implicados en la pigmentación^[27].

Asimismo, la correlación entre determinados tonos de piel y regiones geográficas específicas complica la interpretación funcional de las variantes genéticas implicadas. Aunque se identifiquen SNPs asociados al color de piel, no siempre es posible determinar si estas variantes influyen directamente en la pigmentación o si aportan información sobre el origen biogeográfico del individuo^[3].

5. ANÁLISIS FUNCIONAL DE SNPs UTILIZADOS EN LA PREDICCIÓN FENOTÍPICA.

En este apartado se presenta un análisis funcional de los genes y SNPs más relevantes implicados en la predicción fenotípica. La selección de variantes se basó en la evaluación estadística de modelos previos validados, como el sistema HirisPlex (Walsh et al., 2013), el sistema IrisPlex (Walsh et al., 2011) y el modelo de predicción del color de ojos desarrollado por Liu et al. (2009) en los que se reportan parámetros estadísticos como valores de probabilidad (p) y coeficientes α y β que reflejan la contribución de cada SNP a la predicción fenotípica. No se estudiaron SNPs relacionados con la predicción del color de piel, dado que este rasgo presenta una mayor complejidad genética y está influido por factores ambientales.

De los SNPs analizados por IrisPlex y Liu et al. (2009), se seleccionaron **rs12913832 (HERC2)**, **rs1800407 (OCA2)** y **rs16891982 (SLC45A2)** como los más relevantes para la predicción del color de ojos, debido a su alto peso predictivo (ranks 1, 2 y 4, respectivamente) y a los valores de sus coeficientes β . Cabe destacar que rs12913832 (HERC2) presenta el valor β más extremo (-4,81), lo que indica una fuerte asociación con el color de ojos marrón. Por otra parte, rs1800407 (OCA2) y rs16891982 (SLC45A2) aportan información complementaria que mejora la predicción entre tonalidades claras y oscuras. El resto de los SNPs fueron descartados por su menor relevancia estadística, al presentar coeficientes β próximos a cero^[23,31].



En cuanto a los SNPs seleccionados del sistema HirisPlex para la predicción del color de cabello se seleccionaron las variantes **rs1805007 (MC1R)**, **rs1805008 (MC1R)**, **rs12203592 (IRF4)** y **rs12913832 (HERC2)**, debido a la alta significancia estadística de sus coeficientes β y valores p dentro del modelo HirisPlex. En particular, las variantes del gen MC1R presentan valores β muy negativos en relación con la predicción de cabello rojo ($\beta < -3$, $p = 2,20 \times 10^{-16}$), lo que las convierte en determinantes principales de este fenotipo. Por otra parte, rs12203592 (IRF4) y rs12913832 (HERC2) muestran valores de p extremadamente bajos en tres categorías: rubio ($p = 2,2 \times 10^{-16}$ en ambos casos), marrón (rs12203592: $p = 2,2 \times 10^{-16}$; rs12913832: $p = 6,83 \times 10^{-10}$) y negro (rs12203592: $p = 2,35 \times 10^{-6}$; rs12913832: $p = 6,65 \times 10^{-13}$). Estos resultados indican que ambas variantes tienen una contribución significativa en la predicción del color capilar, y, por tanto, se consideran marcadores clave dentro del modelo^[26].

A continuación, se describen con mayor detalle los SNPs previamente mencionados, seleccionados por su relevancia en la predicción del color de ojos y cabello.

rs12913832 - HERC2

El SNP rs12913832 se encuentra en el cromosoma 15, en la posición 28.120.472, según la versión GRCh38.p14 del genoma humano de referencia^[35]. Este polimorfismo se localiza en una región intrónica del gen HERC2^[32-35], y diversos estudios han señalado que es el SNP más relevante para la predicción del color de ojos, especialmente entre el azul y el marrón^[32,33]. Por otro lado, también se ha mostrado asociación con el color de cabello, aunque esta asociación es más débil que la observada con el color de ojos^[32].

El gen HERC2 (localizado en 15q13.1) codifica una proteína perteneciente a la familia de las ubiquitina ligasas HERC, caracterizada por contener dominios RLD (*RCC1-like domain*) y HECT (homólogo E6AP carboxiterminal). Se ha descrito su implicación en procesos neurológicos, como el síndrome de Angelman y otras afecciones del neurodesarrollo, debido a su expresión en diversos tejidos. No obstante, su función aún no se conoce completamente. Además, las variaciones genéticas en HERC2 se han asociado con la variabilidad en la pigmentación humana, particularmente por su efecto regulador sobre el gen OCA2, que influye en rasgos como el color de ojos.

El alelo de referencia en rs12913832 es adenina (A), aunque también puede presentar sustituciones por citosina (C) o guanina (G), dando lugar a las variantes A>C o A>G^[35]. Se ha



demostrado que la región genómica que rodea al SNP rs12913832 en *HERC2* actúa como un elemento potenciador específico en melanocitos humanos, modulando la expresión del gen *OCA2*. En particular, rs12913832 establece una interacción con el promotor de *OCA2* a través de un bucle de cromatina de largo alcance, cuya actividad está regulada por varios factores de transcripción^[36,37].

Diversos estudios han indicado que el alelo ancestral A permite la unión del factor de transcripción HLTF, lo cual no ocurre con el alelo G^[36,37]. Esta unión favorece la formación del bucle de cromatina activador, promoviendo así la transcripción de *OCA2* mediante el reclutamiento de otros dos factores de transcripción: MITF y LEF1. Como resultado, se incrementa la expresión de *OCA2*, lo que conlleva una mayor síntesis de melanina, característica de fenotipos con color de ojos oscuros^[32,33,36,37].

Por el contrario, la presencia del alelo G interfiere con este mecanismo al disminuir el reclutamiento de HLTF, lo que reduce el reclutamiento de MITF y LEF1 y, en consecuencia, la formación del bucle de cromatina. Esta menor interacción provoca una expresión reducida de *OCA2* y, por lo tanto, una menor producción de melanina, lo que se relaciona con fenotipos de ojos claros^[32,33,36,37].

Como se muestra en la **Figura 3**, el genotipo A/A se asocia con un color de ojos marrón oscuro, vinculado a una mayor producción de melanina en el iris. En el extremo opuesto, el genotipo G/G se relaciona con el color de ojos azul, resultado de una menor cantidad de melanina. El genotipo heterocigoto A/G, por su parte, suele estar asociado a tonalidades intermedias, como el verde o avellana, debido a una concentración de melanina inferior a la del genotipo A/A, pero superior a la del G/G^[22].



Figura 3. Efecto fenotípico del SNP rs12913832 en el color de ojos. Fuente: Brancato et al. (2023). <https://doi.org/10.3390/genes14081604>



No obstante, algunos estudios han identificado excepciones, particularmente en poblaciones europeas, donde individuos con genotipos A/A o A/G han presentado ojos azules, y otros con genotipo G/G, ojos marrones. Algunos autores sugieren que otras variantes genéticas cercanas podrían estar modulando la expresión de OCA2 de manera más compleja, ya sea a través de mecanismos de regulación génica o mediante la alteración de su función^[33].

Las frecuencias alélicas del SNP rs12913832 varían considerablemente entre poblaciones humanas, como se observa en los datos del proyecto 1000 Genomas (**Tabla 4**). El alelo G, asociado con fenotipos de ojos claros, presenta una frecuencia del 63.6% en Europa, mientras que su presencia es marginal en poblaciones africanas (2.8%) y del este asiático (0.2%). Esta variabilidad refleja la distribución geográfica de los colores de ojos claros y pone de manifiesto la importancia de considerar la estructura poblacional en la predicción fenotípica, especialmente en contextos de genética forense^[35].

Tabla 4. Frecuencias alélicas del SNP rs12913832 (HERC2) en distintas poblaciones según el Proyecto 1000 Genomas. Tabla elaborada a partir de datos obtenidos de dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs12913832>, consultado en junio de 2025).

POBLACIÓN	TAMAÑO MUESTRA	ALELO A (ref)	ALELO G (alt)
África	1322	0,9720	0,0280
Asia Oriental	1008	0,9980	0,0020
Europa	1006	0,3638	0,6362
Sur de Asia	978	0,929	0,071
América	694	0,798	0,202
Global	5008	0,8227	0,1773

rs1800407 - OCA2

El SNP rs1800407 se localiza en el exón 13 del gen OCA2, situado en el cromosoma 15, posición 27.985.172, según la versión GRCh38.p14 del genoma humano de referencia. Esta variante implica una sustitución de nucleótido de guanina (G) por adenina (A) en la posición c.1256 del ADN, lo que origina un cambio de aminoácido de arginina (Arg) a glutamina (Gln) en la posición 419 de la proteína P (p.Arg419Gln). Aunque algunas bases de datos indican como alelo de referencia la citosina (C) con una posible sustitución por timina (T), la forma



más comúnmente descrita es la sustitución G>A, cuando se refiere a la hebra negativa del ADN^[38,39].

Numerosos estudios han demostrado que los individuos portadores de al menos una copia del alelo A (genotipos A/A o A/G) presentan una mayor probabilidad de tener ojos verdes o avellana, mientras que el genotipo G/G se asocia con ojos azules o grises^[22,38,39].

El gen *OCA2* (*oculocutaneous albinism II*) codifica la proteína P, una proteína integral de membrana presente en los melanosomas, implicada en la regulación del pH melanosómico, el tráfico y estabilización de la tirosinasa, así como en la biodisponibilidad de precursores de melanina. Las mutaciones en este gen pueden causar albinismo oculocutáneo tipo 2. No obstante, la variante rs1800407 ha sido clasificada como benigna en la base de datos ClinVar y no se asocia con enfermedades graves^[22,39,40].

Sin embargo, se ha propuesto que rs1800407 actúa como un alelo hipomórfico, es decir, que produce una forma de la proteína P con función reducida, aunque no completamente inactiva. Además, se ha descrito una interacción funcional entre rs1800407 y rs12913832 (una variante del gen *HERC2*, tratada en el apartado anterior)^[41].

Cuando ambas variantes se encuentran en *cis*, es decir, rs12913832:G y rs1800407:A), localizadas en la misma copia del cromosoma, se asocian con una mayor penetrancia del fenotipo de ojos claros. Esta combinación implica una doble disminución de la expresión de *OCA2*: por una parte, se reduce su expresión génica debido a la variante potenciadora rs12913832, y por otra, se produce una forma hipofuncional de la proteína P a causa de rs1800407^[41].

Este haplotipo *cis* se encuentra con mayor frecuencia en poblaciones del norte de Europa, lo que sugiere que pudo haber sido objeto de selección positiva. En cambio, cuando los alelos derivados se encuentran en *trans*, en diferentes copias cromosómicas, los efectos funcionales y fenotípicos pueden variar, dependiendo de la cantidad y tipo de proteína producida por cada alelo^[41].

Las diferencias en la proporción de genotipos *cis* y *trans* contribuyen a la variabilidad en la pigmentación del iris, particularmente en la distinción entre ojos azules, verdes y avellana. Debido a su relevancia, rs1800407 ha sido incluido en sistemas predictivos como IrisPlex, empleados en genética forense^[41].

En cuanto a la distribución poblacional del SNP rs1800407, se observa que el alelo



ancestral C presenta frecuencias muy elevadas en África (99,85 %) y Asia Oriental (99,90 %), mientras que el alelo derivado T alcanza su mayor frecuencia en Europa (7,55 %), seguido de América (3,2 %). Esta diferencia sugiere una posible relación entre el alelo T y características pigmentarias propias de poblaciones europeas. La baja frecuencia del alelo alternativo en otras regiones podría deberse a migraciones históricas, selección natural o deriva genética. Los datos completos pueden consultarse en la **Tabla 5**, basada en el Proyecto 1000 Genomas.

Tabla 5. Frecuencias alélicas del SNP rs1800407 (OCA2) en distintas poblaciones según el Proyecto 1000 Genomas. Tabla elaborada a partir de datos obtenidos de dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800407>, consultado en junio de 2025).

POBLACIÓN	TAMAÑO MUESTRA	ALELO G (ref)	ALELO A (alt)
África	1322	0,9985	0,0015
Asia Oriental	1008	0,9990	0,0010
Europa	1006	0,9245	0,0755
Sur de Asia	978	0,973	0,027
América	694	0,968	0,032
Global	5008	0,9746	0,0254

rs16891982 - SLC45A2

El SNP rs16891982 está situado en el exón 5 del gen SLC45A2, localizado en el cromosoma 5, posición 33.951.588, según GRCh38.p14. Este polimorfismo consiste en la sustitución de una citosina (C) por una guanina (G) en la posición c.1122 del ADN. Cabe destacar que la cadena codificante (*coding strand*) de SLC45A2 no corresponde a la cadena Plus, sino a la cadena Minus (-) del genoma de referencia GRCh38, de modo que el cambio C>G se observa en dicha hebra. La variante provoca la sustitución del aminoácido leucina (Leu) por fenilalanina (Phe) en la posición 374 de la proteína MATP (p.Leu374Phe o L374F).^[42,43]

El alelo C se considera la variante ancestral y aparece con alta frecuencia en poblaciones africanas (96,4 %) y asiáticas (99,4 % en Asia oriental y 94,1 % en el sur de Asia). Por el contrario, el alelo G alcanza su mayor frecuencia en Europa (93,8 %). En conjunto, estos datos confirman que el alelo G es raro o casi ausente en poblaciones asiáticas (0,06 % en



Asia oriental y 5,9 % en el sur de Asia) y africanas (3,6 %)^[45]. En cuanto a la población americana, la frecuencia del alelo ancestral C (53,6 %) y del alelo derivado G (46,4 %) es relativamente equilibrada, lo que podría reflejar la mezcla genética de poblaciones nativas, europeas y africanas. Todos estos datos se encuentran resumidos en la **Tabla 6** y fueron obtenidos del Proyecto 1000 Genomas.

Tabla 6. Frecuencias alélicas del SNP rs16891982 (SLC45A2) en distintas poblaciones según el Proyecto 1000 Genomas. Tabla elaborada a partir de datos obtenidos de dbSNP

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs16891982>, consultado en junio de 2025).

POBLACIÓN	TAMAÑO MUESTRA	ALELO C (ref)	ALELO G (alt)
África	1322	0,9644	0,0356
Asia Oriental	1008	0,9940	0,0060
Europa	1006	0,0616	0,9384
Sur de Asia	978	0,941	0,059
América	694	0,536	0,464
Global	5008	0,7250	0,2750

La proteína MATP (proteína transportadora asociada a la membrana), codificada por SLC45A2 (miembro 2 de la familia de transportadores de solutos 45), desempeña un papel clave en el transporte de protones en el melanosoma, modulando su pH interno y, en consecuencia, la actividad de la tirosinasa^[46-48]. El pH dentro de los melanosomas desempeña un papel clave en la producción de melanina. Durante las primeras etapas del desarrollo melanómico, un ambiente ácido ayuda a estabilizar la L-DOPA al evitar su autooxidación. A medida que los melanosomas maduran, el aumento del pH favorece la acción de la tirosinasa, y por ende, la producción de melanina^[48].

El alelo ancestral C se asocia con una mayor funcionalidad en la proteína MATP, favoreciendo la producción de eumelanina y, por tanto, con una pigmentación más oscura. En contraste, el alelo G reduce la actividad de la proteína, lo que origina un entorno ácido en los melanosomas, reduciendo la actividad de la tirosinasa y, como consecuencia, la producción de melanina. Esta disminución en la síntesis de melanina se asocia con una pigmentación más clara^[22,45]. En términos fenotípicos, se ha observado que el genotipo homocigoto C/C se relaciona con cabello, ojos y piel oscuros, mientras que los individuos con



genotipos G/G presentan una pigmentación más clara. Sin embargo, no se han encontrado evidencias concluyentes respecto al fenotipo asociado al genotipo heterocigoto C/G, aunque algunos estudios lo relacionan con características intermedias, como el cabello oscuro^[42,45].

La variante rs16891982 también ha sido estudiada por su implicación en la susceptibilidad al melanoma. Diversos estudios han identificado que el alelo C ejerce un efecto protector frente al desarrollo de esta enfermedad, mientras que el alelo G parece aumentar el riesgo. Este mayor riesgo podría explicarse por la reducción en la producción de melanina asociada al alelo G, lo que implica una menor protección frente a la radiación UV^[22,44,45,48].

Desde una perspectiva evolutiva, se ha propuesto que la despigmentación de la piel representó una ventaja adaptativa en latitudes con baja radiación UV, al permitir una síntesis más eficiente de vitamina D. No obstante, esta ventaja parece causar daños colaterales, como el aumento de la susceptibilidad al melanoma, un tumor que se desarrolla a partir de los melanocitos, en zonas de alta exposición solar^[22,45]. Este fenómeno se observa, por ejemplo, en países como es en Australia y Nueva Zelanda, con una gran población con piel clara. De igual manera, en América del Norte, los datos indican que las personas de piel clara presentan una mayor incidencia de melanoma maligno en comparación con poblaciones hispanas o afrodescendientes. A pesar de ello, dado que el melanoma suele manifestarse en etapas tardías de la vida, es decir, después de la edad reproductiva, su impacto sobre la aptitud biológica de los individuos es limitado. Por tanto, la selección natural no ejerce una presión significativa para eliminar estas variantes genéticas, lo que podría explicar su persistencia en ciertas poblaciones^[45].

rs1805007 y rs1805008 - MC1R

El SNP rs1805007 se localiza en el gen *MC1R* (receptor de melanocortina-1), situado en el cromosoma 16, posición 89.919.709, según la versión GRCh38.p14 del genoma humano de referencia. Este polimorfismo implica una sustitución de citosina (C) por timina (T) en la posición c.451 del ADN codificante, lo que conlleva un cambio de aminoácido de arginina (Arg) por cisteína (Cys) en la posición 151 de la proteína MC1R (p.Arg151Cys o R151C).

Cabe destacar que en la misma posición se han descrito otras variantes mucho menos frecuentes, como C>A y C>G, que generan los cambios p.Arg151Ser y p.Arg151Gly



respectivamente. Sin embargo, estas son extremadamente raras y no se han asociado de forma consistente con fenotipos pigmentarios.

Por otro lado, el SNP rs1805008, también se encuentra en *MC1R*, pero en la posición 89.919.736 (según la versión GRCh38.p14) y consiste en una sustitución de citosina (C) por timina (T) en c.478 del ADN codificante. Este cambio da lugar a una sustitución de arginina (Arg) por triptófano (Trp) en la posición 160 de la proteína *MC1R* (p.Arg160Trp o R160W). En esta misma posición también se ha identificado otra variante menos frecuente, donde ocurre un cambio de citosina por adenina (C>A), sin embargo no altera la secuencia de aminoácidos (p.Arg160=).

En cuanto al gen *MC1R* codifica un receptor acoplado a proteína G con siete dominios transmembrana, expresado principalmente en los melanocitos. Su activación por la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH) induce la síntesis de eumelanina (pigmento marrón/negro) a través la vía del AMP cíclico (AMPC), mientras que su inhibición por la proteína de señalización agutí (ASIP) favorece la producción de feomelanina (pigmento rojo/amarillo)^[53,54].

A pesar de que *MC1R* es un gen inusualmente polimorfismo, solo unas pocas de sus variantes tienen un impacto significativo en la pigmentación. Entre ellas, rs1805007:T/T (p.Arg151Cys) y rs1805008:T/T (p.Arg160Trp) se destacan por su alta penetrancia y su amplia distribución en poblaciones europeas, siendo las variantes más comúnmente asociadas con el fenotipo de cabello pelirrojo^[54]. Estas variantes presentan una menor capacidad para activar la adenilato ciclasa, lo que reduce la producción de AMPC y altera la vía de señalización intracelular que favorece la producción de eumelanina. Como consecuencia, se favorece la producción de feomelanina, lo que se traduce con un fenotipo caracterizado por cabello pelirrojo, piel clara, presencia de pecas y mayor sensibilidad a la radiación ultravioleta^[22,54]. No obstante, no se ha evidenciado una asociación significativa con la variación del color de ojos^[22]

Respecto a su distribución en la población, se ha observado en ambos casos que el alelo ancestral C presenta frecuencias muy altas en poblaciones africanas (>99,6 %) y asiáticas (>99,0 %), mientras que el alelo derivado T es considerablemente más frecuente en poblaciones europeas, con una frecuencia del 7,16 % para rs1805007 y 6,16 % para rs1805008. En América, estas frecuencias son más bajas, siendo del 1,6 % y del 0,3 %



respectivamente, lo que podría reflejar diferencias en la presión selectiva o en la historia demográfica de dichas variantes. Estos datos apoyan la hipótesis de que las variantes T se originaron o se expandieron principalmente en poblaciones europeas, manteniéndose en baja frecuencia en otras regiones del mundo. Las frecuencias alélicas completas se detallan en las **Tablas 7 y 8**, elaboradas a partir de los datos del Proyecto 1000 Genomas.

Tabla 7. Frecuencias alélicas del SNP rs1805007 (MC1R) en distintas poblaciones según el Proyecto 1000 Genomas. Tabla elaborada a partir de datos obtenidos de dbSNP

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1805007>, consultado en junio de 2025).

POBLACIÓN	TAMAÑO MUESTRA	ALELO C (ref)	ALELO T (alt)
África	1322	0,9970	0,0030
Asia Oriental	1008	0,9990	0,0010
Europa	1006	0,9284	0,0716
Sur de Asia	978	0,995	0,005
América	694	0,984	0,016
Global	5008	0,9814	0,0186

Tabla 8. Frecuencias alélicas del SNP rs1805008 (MC1R) en distintas poblaciones según el Proyecto 1000 Genomas. Tabla elaborada a partir de datos obtenidos de dbSNP

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1805008>, consultado en junio de 2025).

POBLACIÓN	TAMAÑO MUESTRA	ALELO C (ref)	ALELO T (alt)
África	1322	0,9962	0,0038
Asia Oriental	1008	1,0000	0,0000
Europa	1006	0,9384	0,0616
Sur de Asia	978	0,996	0,004
América	694	0,997	0,003
Global	5008	0,9854	0,0146

Además de su relación con la pigmentación, los alelos T de los SNPs rs1805007 y rs1805008 han sido reportados en múltiples estudios clínicos y bases de datos como asociados con un mayor riesgo de diversas enfermedades. En particular, se ha demostrado



una mayor susceptibilidad al melanoma cutáneo^[60] y se ha propuesto como factor de riesgo para el albinismo oculocutáneo tipo II^[61]. Asimismo, el estudio de Tell-Martí et al. (2015) ha descrito una posible asociación de estas variantes con la enfermedad de Parkinson (EP).

Aunque aún no se ha determinado con exactitud el mecanismo mediante el cual estas variantes contribuyen al desarrollo de la EP, se ha observado que el gen MC1R se expresa únicamente en melanocitos, sino también en neuronas, donde parece desempeñar una función neuroprotectora. En este contexto, MC1R activa la expresión de NURR1 (NR4A2), un factor de transcripción esencial tanto para el desarrollo como para el mantenimiento de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Se ha planteado la hipótesis de que las variantes que provocan una pérdida de función en MC1R podrían contribuir al desarrollo de la EP al interferir con la vía de señalización de NURR1. No obstante, esta hipótesis aún requiere ser validada mediante estudios adicionales^[62].

rs12203592 - IRF4

El SNP rs12203592 se localiza en el intrón 4 del gen *IRF4* (*Interferon Regulatory Factor 4*), en el cromosoma 6 (6p25.3), posición 396.321 del genoma de referencia GRCh38.p14. Este polimorfismo implica una sustitución de citosina (C) por timina (T), siendo el alelo T el que presenta una asociación más significativa con diversos rasgos pigmentarios en humanos^[55,56].

Aunque el gen *IRF4* pertenece a la familia de los factores reguladores del interferón (IFN) y su función principal esté relacionada con la diferenciación y regulación de células del sistema inmune, como los linfocitos B y T, también se ha demostrado que desempeña un papel esencial en el proceso de pigmentación. En concreto, en los melanocitos, *IRF4* actúa como un regulador transcripcional de genes implicados en la síntesis de melanina, como *TYR*, siendo esta regulación dependiente de la interacción con *MITF* (factor de transcripción asociado a microftalmia), considerado el principal regulador de la melanogénesis^[22,37,59].

La presencia del alelo ancestral C favorece una elevada afinidad de unión del factor de transcripción *TFAP2α* al potenciador de *IRF4*, lo que permite el correcto reclutamiento de otros elementos esenciales como *MITF*, *YY1* o *LEF1*, promoviendo así la expresión eficiente de *IRF4*, y, en consecuencia, de genes clave para la producción de melanina. Por el contrario, la presencia del alelo T reduce significativamente la afinidad de *TFAP2α* por su sitio de unión, lo que conlleva a una disminución de la expresión de *IRF4*. Como consecuencia de



esta reducción, se produce una menor transcripción de *TYR*, lo que se traduce en una disminución de la síntesis de melanina y, por tanto, en una pigmentación más clara^{22,37}.

Diversos estudios han demostrado que el alelo T de rs12203592 se asocia con un fenotipo pigmentario caracterizado por piel clara, presencia de pecas, ojos azules o claros, y una menor capacidad de bronceado^[22]. Además, también se ha relacionado con un mayor número de nuevos melanocitos adquiridos y con un incremento en el riesgo de desarrollar melanoma cutáneo, especialmente en zonas del cuerpo expuestas a la radiación UV, donde la expresión de *IRF4* se ve más influenciada por este polimorfismo. Cabe destacar que una pequeña parte de la población presenta el genotipo T/T^[37].

Además de sus implicaciones en la pigmentación, rs12203592 ha sido relacionado con características clínicas relevantes del melanoma cutáneo. Diversos estudios recientes han identificado una asociación entre el alelo T y un mayor grosor de Breslow, uno de los principales factores pronóstico en melanoma^[57]. Asimismo, se ha descrito una asociación entre rs12203592:T y una menor supervivencia específica para melanoma, relación que parece estar mediada en gran medida por el grosor tumoral en el momento del diagnóstico^[59].

Desde una perspectiva funcional, se ha postulado que este SNP no solo afecta a la expresión de *IRF4* en melanocitos, sino también en células del sistema inmune, en particular en linfocitos T. En estos, la presencia del alelo T podría inducir una sobreexpresión de *IRF4*, que favorecería la actividad inmunosupresora de linfocitos T reguladores, facilitando así la progresión tumoral y la evasión del sistema inmunitario por parte de las células cancerígenas^[57,58]. Asimismo, se ha sugerido que la sobreexpresión de *IRF4* inducida por el alelo T podría activar el promotor de *TERT*, promoviendo una mayor actividad de la telomerasa, un fenómeno vinculado con características tumorales más agresivas como la ulceración, una tasa mitótica elevada o un mayor grosor de Breslow^[57].

En cuanto a su distribución poblacional, el alelo ancestral C se encuentra prácticamente fijado en poblaciones africanas (99,17 %) y asiáticas (100 % en Asia Oriental y 99,4 % en el Sur de Asia), mientras que el alelo derivado T alcanza su mayor frecuencia en poblaciones europeas (11,6 %) y americanas (7,2 %). Esta distribución sugiere que la variante T es característica de poblaciones europeas o de aquellas con influencia genética europea. La



información completa se muestra en la **Tabla 9**, elaborada a partir del Proyecto 1000 Genomas.

Tabla 9. Frecuencias alélicas del SNP rs12203592 (IRF4) en distintas poblaciones según el Proyecto 1000 Genomas. Tabla elaborada a partir de datos obtenidos de dbSNP

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs12203592>, consultado en junio de 2025).

POBLACIÓN	TAMAÑO MUESTRA	ALELO C (ref)	ALELO T (alt)
África	1322	0,9917	0,0083
Asia Oriental	1008	1,0000	0,0000
Europa	1006	0,8837	0,1163
Sur de Asia	978	0,994	0,006
América	694	0,928	0,072
Global	5008	0,9633	0,0367

6. CONCLUSIONES

El presente Trabajo de Fin de Máster ha permitido profundizar en el estudio del potencial de los SNPs asociados a la pigmentación humana y su aplicación en la predicción fenotípica dentro del ámbito de la genética forense. A través del análisis bibliográfico y del estudio individualizado de SNPs relevantes, se han podido extraer diversas conclusiones claves.

En primer lugar, se ha comprobado que los SNPs constituyen una herramienta útil para la predicción de rasgos fenotípicos visibles, como color de ojos, piel y cabello, gracias a sus ventajas frente a otros marcadores genéticos, entre las que destacan un bajo índice de mutación, la posibilidad de análisis en muestras degradadas y su aplicabilidad en investigaciones sin muestras de referencias, lo cual puede resultar decisivo en determinados escenarios forenses.

El desarrollo de herramientas bioinformáticas como Hirisplex-S ha mejorado notablemente la precisión de las predicciones fenotípicas, haciendo cada vez más viable su implementación en laboratorios forenses. Además, el análisis funcional de las variantes específicas ha permitido comprender mejor los mecanismos moleculares implicados en la pigmentación, como la melanogénesis, evidenciando el impacto directo de ciertos SNPs



sobre la expresión génica o la función proteica, y reafirmando su fiabilidad como marcadores fenotípicos.

En cuanto a la distribución poblacional de los SNPs analizados, se ha observado una fuerte correlación con patrones históricos de migración, procesos de adaptación ambiental (como la exposición a la radiación UV) y la acción de la selección natural. La inclusión de tablas de frecuencia por población ha permitido visualizar esta variabilidad genética y su influencia directa en la capacidad predictiva de los alelos según el contexto poblacional.

No obstante, el trabajo también ha puesto en manifiesto una serie de limitaciones importantes. Desde el punto de vista ético y legal, se ha observado la necesidad urgente de establecer una regulación clara y uniforme que garanticen el uso responsable de estos marcadores genéticos, especialmente teniendo en cuenta que muchos de los SNPs analizados presentan asociaciones con una mayor predisposición a ciertas enfermedades, lo que podría implicar riesgos de malinterpretación, discriminación o uso indebido de la información genética.

Asimismo, cabe señalar que la mayoría de los modelos predictivos disponibles han sido desarrollados a partir de datos de poblaciones europeas, lo que limita su aplicabilidad a nivel global y puede generar sesgos significativos si se extrapolan los resultados a otros grupos étnicos. Además, ciertos rasgos fenotípicos, como el color intermedio de ojos o cabello, el encanecimiento, el oscurecimiento con la edad o algunas características de la piel, siguen presentando dificultades tanto en su predicción como en su interpretación.

Es importante destacar que muchos de los rasgos estudiados presentan una herencia poligénica y multifactorial, por lo que los SNPs analizados explican únicamente una parte de la variabilidad observada. A esto se suman factores epigenéticos y ambientales, como la exposición solar, el envejecimiento o el uso de productos cosméticos, que pueden modificar la expresividad fenotípica y, por lo tanto, reducir la precisión en las predicciones en contextos individuales.

Debe tenerse siempre presente que la información proporcionada por los SNPs es de carácter probabilístico y no determinista, motivo por el cual su interpretación debe realizarse con cautela y rigor científico, considerando tanto su potencial como sus limitaciones.



Por último, cabe destacar que, aunque en este trabajo se han analizado SNPs cuya función o alteración están directamente relacionadas con mecanismos biológicos de la pigmentación, no siempre existe una relación tan clara o directa entre un SNP concreto y un rasgo fenotípico o una enfermedad. En muchos casos, la relación observada puede ser indirecta: el SNP no provoca el rasgo por sí mismo, pero se encuentra muy próximo en el genoma de la variante causal y ambas se heredan conjuntamente debido al desequilibrio de ligamiento. Esta circunstancia puede dar lugar a asociaciones aparentes que, si no se interpretan adecuadamente, pueden inducir a error, especialmente en estudios de predicción fenotípica o de susceptibilidad a enfermedades.

En conclusión, los SNPs constituyen un recurso de gran valor en genética forense, con un enorme potencial a medida que se perfeccionan los modelos predictivos y se amplía el conocimiento sobre sus implicaciones funcionales. No obstante, su aplicación práctica requiere una comprensión crítica de sus limitaciones técnicas, su sesgo poblacional y las implicaciones ético-legales que conlleva. Solo a través de una interpretación rigurosa y responsable podrán integrarse con eficacia en contextos reales de identificación.

De cara al futuro, resulta esencial establecer una regulación clara que garantice el uso ético de la predicción fenotípica, protegiendo siempre los derechos fundamentales. Asimismo, profundizar en el estudio de SNPs menos caracterizados, especialmente aquellos asociados a fenotipos intermedios, permitirá mejorar la precisión de los modelos actuales. Explorar nuevos rasgos como la textura capilar, las pecas o la altura, junto con el desarrollo de herramientas predictivas avanzadas y adaptadas a la diversidad poblacional, contribuirá a consolidar la predicción fenotípica como un recurso fiable y complementario en el ámbito forense.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (RNE), L. M. (2024, abril 2). *El caso de Elisa Abruñedo: así fue la búsqueda de su asesino en los árboles genealógicos de Galicia*. RTVE.es.
<https://www.rtve.es/noticias/20240329/esto-merece-explicacion-caso-elisa-brunedo-clave-encontrar-asesino/16034539.shtml>
2. Abet, P. (2025, marzo 7). *El acusado del crimen de Elisa Abruñedo la arrastró 17 metros monte adentro para violarla*. ABC.es.
<https://www.abc.es/espana/galicia/acusado-crimen-elisa-abrunedo-arrastro-metros-monte-20250307193646-nt.html?ref=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F>



3. Crespillo Márquez, M. C., Acón Ortego, I., Alonso Alonso, A., Amorim, A., Arenas, M., Carracedo, A., Fernández de Simón Loro, L., Fernández Oliva, C., Freire-Aradas, A. (2019). *Genética forense: del laboratorio a los tribunales*. Diaz de Santos.
4. Carracedo, A. (2013). *Forensic genetics: History*. En *Encyclopedia of Forensic Sciences* (pp. 206–210). Elsevier.
5. Sapan, V., Simsek, S. Z., Filoğlu, G., & Bulbul, O. (2025). *Forensic DNA phenotyping using Oxford Nanopore Sequencing system*. *Electrophoresis*, 46(3-4), 198–211.
<https://doi.org/sabidi.urv.cat/10.1002/elps.202300252>
6. Wen, D., Sun, S., Liu, Y., Li, J., Yang, Z., Kureshi, A., Fu, Y., Li, H., Jiang, B., Jin, C., Cai, J., & Zha, L. (2021). *Considering the flanking region variants of nonbinary SNP and phenotype-informative SNP to constitute 30 microhaplotype loci for increasing the discriminative ability of forensic applications*. *Electrophoresis*, 42(9–10), 1115–1126. <https://doi.org/10.1002/elps.202000341>
7. Terrado-Ortuño, N., & May, P. (2025). *Forensic DNA phenotyping: a review on SNP panels, genotyping techniques, and prediction models*. *Forensic Sciences Research*, 10(1), owae013.
<https://doi.org/10.1093/fsr/owae013>
8. Sapan, V., Simsek, S. Z., Filoğlu, G., & Bulbul, O. (2025). *Forensic DNA phenotyping using Oxford Nanopore Sequencing system*. *Electrophoresis*, 46(3–4), 198–211. <https://doi.org/10.1002/elps.202300252>
9. Dabas, P., Jain, S., Khajuria, H., & Nayak, B. P. (2022). *Forensic DNA phenotyping: Inferring phenotypic traits from crime scene DNA*. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 88(102351), 102351.
<https://doi.org/10.1016/j.jflm.2022.102351>
10. Casado, M., & Guillén, M. (2014). *ADN forense: problemas éticos y jurídicos (eBook)*. Edicions Universitat Barcelona.
11. Comisión Nacional para el Uso Forense del ADN. (2019). *GUÍA PARA EL USO FORENSE DEL ADN* (M. de Justicia. Secretaría General Técnica., Ed.).
<https://www.mjusticia.gob.es/es/ElMinisterio/OrganismosMinisterio/Documents/1292430976691-Guia-para-el-uso-forense-del-ADN.pdf>
12. Granja, R., & Machado, H. (2023). *Forensic DNA phenotyping and its politics of legitimation and contestation: Views of forensic geneticists in Europe*. *Social studies of science*, 53(6), 850–868.
13. Zieger M. (2022). *Forensic DNA phenotyping in Europe: How far may it go?*. *Journal of law and the biosciences*, 9(2), Isac024.
14. ADNTRO. *¿Qué son los SNPs? Aprende genética*. Disponible en:
<https://adntro.com/es/blog/aprende-genetica/que-son-los-snps/>. [Accedido el 1 de mayo de 2025].
15. *¿Qué son los polimorfismos de nucleótido único (SNP)?*: MedlinePlus Genetics. (s. f.). Recuperado 1 de mayo de 2025, de <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/investigaciongenomica/snp/>
16. *Genética. Conceptos básicos* | Universidade de Santiago de Compostela. (s. f.). Recuperado 1 de mayo de 2025, de <https://www.usc.gal/es/investigar-usc/investigar/institutos-centros-investigacion/institutos/INCIFOR/genetica-forense/conceptos>



17. ¿Qué es un polimorfismo genético o SNP? (s. f.). Recuperado 1 de mayo de 2025, de <https://help.tellmegen.com/faq/antes-de-comprar/que-es-el-snp/>
18. Definición de SNP - Diccionario de genética del NCI - NCI. (s. f.). Recuperado 1 de mayo de 2025, de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-genetica/def/snp>
19. Tozzo, P., Politi, C., Delicati, A., Gabbin, A., & Caenazzo, L. (2021). *External visible characteristics prediction through SNPs analysis in the forensic setting: a review*. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 26(10), 828–850. <https://doi.org/10.52586/4991>
20. Schlessinger DI, Anoruo MD, Schlessinger J. *Bioquímica, Melanina*. [Actualizado el 1 de mayo de 2023]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459156/>
21. Pavan, W. J., & Sturm, R. A. (2019). *The genetics of human skin and hair pigmentation*. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 20(1), 41–72. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-015230>
22. Brancato, D., Coniglio, E., Bruno, F., Agostini, V., Saccone, S., & Federico, C. (2023). *Forensic DNA phenotyping: Genes and genetic variants for eye color prediction*. *Genes*, 14(8). <https://doi.org/10.3390/genes14081604>
23. Walsh, S., Liu, F., Ballantyne, K. N., van Oven, M., Lao, O., & Kayser, M. (2011). *IrisPlex: a sensitive DNA tool for accurate prediction of blue and brown eye colour in the absence of ancestry information*. *Forensic Science International. Genetics*, 5(3), 170–180. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2010.02.004>
24. Perez Palomeque, G., Khacha-Ananda, S., Monum, T., & Wunnapuk, K. (2025). *Prediction of skin color using forensic DNA phenotyping in Asian populations: A focus on Thailand*. *Biomolecules*, 15(4), 548. <https://doi.org/10.3390/biom15040548>
25. Kataria, S., Dabas, P., Saraswathy, K. N., Sachdeva, M. P., & Jain, S. (2023). *Investigating the morphology and genetics of scalp and facial hair characteristics for phenotype prediction*. *Science & Justice: Journal of the Forensic Science Society*, 63(1), 135–148. <https://doi.org/10.1016/j.scijus.2022.12.002>
26. Walsh, S., Liu, F., Wollstein, A., Kovatsi, L., Ralf, A., Kosiniak-Kamysz, A., Branicki, W., & Kayser, M. (2013). *The HirisPlex system for simultaneous prediction of hair and eye colour from DNA*. *Forensic Science International. Genetics*, 7(1), 98–115. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2012.07.005>
27. Kayser, M. (2015). *Forensic DNA Phenotyping: Predicting human appearance from crime scene material for investigative purposes*. *Forensic Science International. Genetics*, 18, 33–48. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2015.02.003>
28. Wang, S., Kang, Y., Qi, F., & Jin, H. (2023). *Genetics of hair graying with age*. *Ageing Research Reviews*, 89(101977), 101977. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101977>
29. Chaitanya, L., Breslin, K., Zuñiga, S., Wirken, L., Pośpiech, E., Kukla-Bartoszek, M., Sijen, T., Knijff, P. de, Liu, F., Branicki, W., Kayser, M., & Walsh, S. (2018). *The HirisPlex-S system for eye, hair and skin colour prediction from DNA: Introduction and forensic developmental validation*. *Forensic Science International. Genetics*, 35, 123–135. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2018.04.004>



30. Kayser, M., Branicki, W., Parson, W., & Phillips, C. (2023). Recent advances in Forensic DNA Phenotyping of appearance, ancestry and age. *Forensic Science International. Genetics*, 65(102870), 102870. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2023.102870>
31. Liu, F., van Duijn, K., Vingerling, J. R., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., Janssens, A. C. J. W., & Kayser, M. (2009). *Eye color and the prediction of complex phenotypes from genotypes*. *Current Biology: CB*, 19(5), R192-3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.01.027>
32. Salvo, N. M., Janssen, K., Kirsebom, M. K., Meyer, O. S., Berg, T., & Olsen, G.-H. (2022). *Predicting eye and hair colour in a Norwegian population using Verogen's ForenSeq™ DNA signature prep kit*. *Forensic Science International. Genetics*, 56(102620), 102620. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2021.102620>
33. Salvo, N. M., Andersen, J. D., Janssen, K., Meyer, O. L., Berg, T., Børsting, C., & Olsen, G.-H. (2023). Association between variants in the OCA2-HERC2 region and Blue Eye colour in HERC2 rs12913832 AA and AG individuals. *Genes*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/genes14030698>
34. Online Mendelian Inheritance in Man. (2024). HERC2; HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2 (Entry #605837). Johns Hopkins University. <https://omim.org/entry/605837>
35. National Center for Biotechnology Information. (2024). rs12913832 (dbSNP). National Library of Medicine (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs12913832>
36. Visser, M., Kayser, M., & Palstra, R.-J. (2012). *HERC2 rs12913832 modulates human pigmentation by attenuating chromatin-loop formation between a long-range enhancer and the OCA2 promoter*. *Genome Research*, 22(3), 446–455. <https://doi.org/10.1101/gr.128652.111>
37. Mobuchon, L., Derrien, A.-C., Houy, A., Verrier, T., Pierron, G., Cassoux, N., Milder, M., Deleuze, J.-F., Boland, A., Scelo, G., Cancel-Tassin, G., Cussenot, O., Rodrigues, M., Noirel, J., Machiela, M. J., & Stern, M.-H. (2022). *Different pigmentation risk loci for high-risk monosomy 3 and low-risk disomy 3 uveal melanomas*. *Journal of the National Cancer Institute*, 114(2), 302–309. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab167>
38. National Center for Biotechnology Information. (n.d.). *rs1800407 RefSNP Report*. dbSNP. Retrieved May 23, 2025, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1800407>
39. *Rs1800407*. (n.d.). SNPedia. Retrieved May 27, 2025, from <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1800407>
40. Donnelly, M. P., Paschou, P., Grigorenko, E., Gurwitz, D., Barta, C., Lu, R.-B., Zhukova, O. V., Kim, J.-J., Siniscalco, M., New, M., Li, H., Kajuna, S. L. B., Manolopoulos, V. G., Speed, W. C., Pakstis, A. J., Kidd, J. R., & Kidd, K. K. (2012). *A global view of the OCA2-HERC2 region and pigmentation*. *Human Genetics*, 131(5), 683–696. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1110-x>
41. Kidd, K. K., Pakstis, A. J., Donnelly, M. P., Bulbul, O., Cherni, L., Gurkan, C., Kang, L., Li, H., Yun, L., Paschou, P., Meiklejohn, K. A., Haigh, E., & Speed, W. C. (2020). *The distinctive geographic patterns of common pigmentation variants at the OCA2 gene*. *Scientific Reports*, 10(1), 15433. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72262-6>



42. Rs16891982. (n.d.). Snpedia.com. Retrieved May 27, 2025, from <https://www.snpedia.com/index.php/Rs16891982>
43. National Center for Biotechnology Information. (n.d.). rs16891982 (SNP). National Library of Medicine. Retrieved May 23, 2025, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs16891982>
44. Fernandez, L. P., Milne, R. L., Pita, G., Avilés, J. A., Lázaro, P., Benítez, J., & Ribas, G. (2008). *SLC45A2: a novel malignant melanoma-associated gene*. Human Mutation, 29(9), 1161–1167. <https://doi.org/10.1002/humu.20804>
45. López, S., García, O., Yurrebaso, I., Flores, C., Acosta-Herrera, M., Chen, H., Gardezabal, J., Careaga, J. M., Boyano, M. D., Sánchez, A., Ratón-Nieto, J. A., Sevilla, A., Smith-Zubiaga, I., de Galdeano, A. G., Martínez-Cadenas, C., Izagirre, N., de la Rúa, C., & Alonso, S. (2014). *The interplay between natural selection and susceptibility to melanoma on allele 374F of SLC45A2 gene in a South European population*. PloS One, 9(8), e104367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104367>
46. Bin, B.-H., Bhin, J., Yang, S. H., Shin, M., Nam, Y.-J., Choi, D.-H., Shin, D. W., Lee, A.-Y., Hwang, D., Cho, E.-G., & Lee, T. R. (2015). *Membrane-Associated Transporter Protein (MATP) regulates melanosomal pH and influences tyrosinase activity*. PloS One, 10(6), e0129273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129273>
47. National Center for Biotechnology Information. (n.d.). *SLC45A2 solute carrier family 45 member 2* [Homo sapiens (human)] – Gene. National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/51151>
48. Fracasso, N. C. de A., de Andrade, E. S., Wiesel, C. E. V., Andrade, C. C. F., Zanão, L. R., da Silva, M. S., Marano, L. A., Donadi, E. A., C Castelli, E., Simões, A. L., & Mendes-Junior, C. T. (2017). *Haplotypes from the SLC45A2 gene are associated with the presence of freckles and eye, hair and skin pigmentation in Brazil*. Legal Medicine (Tokyo, Japan), 25, 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2016.12.013>
49. SNPedia. (s.f.-b). rs1805007 (R151C). Recuperado el 4 de junio de 2025, de <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1805007>
50. National Center for Biotechnology Information. (s.f.-b). dbSNP: rs1805007. National Library of Medicine (U.S.). Recuperado el 4 de junio de 2025, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1805007>
51. SNPedia. (s.f.-a). rs1805008 (R160W). Recuperado el 4 de junio de 2025, de <https://www.snpedia.com/index.php/Rs1805008>
52. National Center for Biotechnology Information. (s.f.-a). dbSNP: rs1805008. National Library of Medicine (U.S.). Recuperado el 4 de junio de 2025, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1805008>
53. King, R. A., Willaert, R. K., Schmidt, R. M., Pietsch, J., Savage, S., Brott, M. J., Fryer, J. P., Summers, C. G., & Oetting, W. S. (2003). *MC1R mutations modify the classic phenotype of oculocutaneous albinism type 2 (OCA2)*. The American Journal of Human Genetics, 73(3), 638–645. <https://doi.org/10.1086/377569>
54. Zorina-Lichtenwalter, K., Lichtenwalter, R. N., Zaykin, D. V., Parisien, M., Gravel, S., Bortsov, A., & Diatchenko, L. (2019). *A study in scarlet: MC1R as the main predictor of red hair and exemplar of the flip-flop effect*. Human Molecular Genetics, 28(12), 2093–2106. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz018>



55. National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2024). *rs12203592* - SNP - NCBI. Recuperado el 5 de junio de 2025, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs12203592>
56. SNPedia. (2024). *Rs12203592*. Recuperado el 5 de junio de 2025, de <https://www.snpedia.com/index.php/Rs12203592>
57. Gibbs, D. C., Ward, S. V., Orlow, I., Cadby, G., Kanetsky, P. A., Luo, L., Busam, K. J., Krickler, A., Armstrong, B. K., Cust, A. E., Anton-Culver, H., Gallagher, R. P., Zanetti, R., Rosso, S., Sacchetto, L., Ollila, D. W., Begg, C. B., Berwick, M., Thomas, N. E., & GEM Study Group. (2017). *Functional melanoma-risk variant IRF4 rs12203592 associated with Breslow thickness: a pooled international study of primary melanomas*. The British Journal of Dermatology, 177(5), e180–e182. <https://doi.org/10.1111/bjd.15784>
58. Ward, S. V., Gibbs, D. C., Orlow, I., Thomas, N. E., Kanetsky, P. A., Luo, L., Cust, A. E., Anton-Culver, H., Gruber, S. B., Gallagher, R. P., Rosso, S., Zanetti, R., Dwyer, T., Begg, C. B., Berwick, M., & GEM Study Group. (2020). *Association of IRF4 single-nucleotide polymorphism rs12203592 with melanoma-specific survival*. The British Journal of Dermatology, 183(1), 163–165. <https://doi.org/10.1111/bjd.18881>
59. National Center for Biotechnology Information. (n.d.). *IRF4 interferon regulatory factor 4 [Homo sapiens (human)]*. NCBI Gene. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3662>
60. Ozola, A., Ruklisa, D., & Pjanova, D. (2019). *The complementary effect of rs1042522 in TP53 and rs1805007 in MC1R is associated with an elevated risk of cutaneous melanoma in Latvian population*. Oncology Letters, 18(5), 5225–5234. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10906>
61. King, R. A., Willaert, R. K., Schmidt, R. M., Pietsch, J., Savage, S., Brott, M. J., Fryer, J. P., Summers, C. G., & Oetting, W. S. (2003). *MC1R mutations modify the classic phenotype of oculocutaneous albinism type 2 (OCA2)*. The American Journal of Human Genetics, 73(3), 638–645. <https://doi.org/10.1086/377569>
62. Tell-Martí, G., Puig-Butille, J. A., Potrony, M., Badenas, C., Milà, M., Malvehy, J., Martí, M. J., Ezquerro, M., Fernández-Santiago, R., & Puig, S. (2015). *The MC1R melanoma risk variant p.R160W is associated with Parkinson disease: MC1Rp.R160W*. Annals of Neurology, 77(5), 889–894. <https://doi.org/10.1002/ana.24373>
63. Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. (s.f.). *Microsatélites y TP-PCR en enfermedades por expansión de repeticiones de ADN*. <https://www.seqc.es/download/tema/25/5619/818936/1092831/cms/tema-1-microsatelites-y-tp-pcr-en-enfermedades-por-expansion-de-repeticiones-de-adn.pdf/>
64. UNESCO. (2003). *Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos*. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Disponible en: <https://www.seep.es/images/site/gruposTrabajo/BIOETICA/declaracion%20intern%20datos%20geneticos%20humanos.pdf>
65. Hares, D. R. (2015). *Selection and implementation of expanded CODIS core loci in the United States*. Forensic Science International. Genetics, 17, 33–34. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2015.03.006>
66. VISAGE Consortium. (s.f.). *VISible Attributes through Genomics (VISAGE)*. Recuperado el 14 de junio de 2025, de <https://www.visage-h2020.eu/>



67. Xavier, C., de la Puente, M., Sidstedt, M., Junker, K., Minawi, A., Unterländer, M., Chantrel, Y., Laurent, F.-X., Delest, A., Hohoff, C., Bastisch, I., Hedman, J., van der Gaag, K. J., Sijen, T., & Parson, W. (2022). *Evaluation of the VISAGE basic tool for appearance and ancestry inference using ForenSeq® chemistry on the MiSeq FGx® system*. Forensic Science International. Genetics, 58(102675), 102675. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2022.102675>
68. Foley, M.M. (2023). *Next-Generation Sequencing: ForenSeq™ DNA Signature Prep Kit with the Illumina MiSeq FGx*. In: Cupples Connon, C. (eds) Forensic DNA Analysis. Methods in Molecular Biology, vol 2685. Humana, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3295-6_24
69. Salvo, N. M., Janssen, K., Kirsebom, M. K., Meyer, O. S., Berg, T., & Olsen, G.-H. (2022). *Predicting eye and hair colour in a Norwegian population using Verogen's ForenSeq™ DNA signature prep kit*. Forensic Science International. Genetics, 56(102620), 102620. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2021.102620>