

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

IMPLICACIONES MÉDICO LEGALES DEL QUIMERISMO

Isabel Arce Jiménez, Walter Cubillo Suarez, Erika Hütt Centeno, Alexander Rivera Arenas, Denisse Rodríguez Mena¹

RESUMEN

Los recientes avances en tecnologías biomédicas proporcionan herramientas a la Medicina Legal para el esclarecimiento de casos complejos y ejercer justicia basada en evidencia científica. ¿Pero qué ocurre cuando se imponen obstáculos como el quimerismo que podrían llevar a decisiones equivocadas? A pesar de que este fenómeno se creía casi inexistente, se han reportado interesantes casos, que han puesto a prueba la utilidad de las pruebas de ADN. El quimerismo se define como la presencia de líneas celulares con distinto material genético proveniente de diferentes orígenes en un único cuerpo. Esto tiene grandes implicaciones médico legales, principalmente en la investigación criminal. Por ejemplo en una escena de crimen, se pueden encontrar muestras de tejidos de un mismo individuo pero estas podrían tener ADN distinto si se trata de un individuo quimérico llevando a una mala interpretación de la información. También cabe resaltar las implicaciones del quimerismo en las pruebas de paternidad, ya que este fenómeno puede ocasionar falsos negativos en estas pruebas y por lo tanto un diagnóstico incierto de paternidad. El objetivo de esta revisión es describir las diferentes implicaciones médico legales del quimerismo y proponer posibles soluciones a los conflictos que podrían presentarse ante tales casos.

PALABRAS CLAVE

Quimerismo, mosaicismo, ADN

ABSTRACT

Recent advances in biomedical technologies are able to clarify today's complex cases that are faced by Legal Medicine; allowing this branch of medicine to exercise justice based in scientific evidence. But what happens when an obstacle such as chimerism is present and may lead to false decisions? Although this phenomenon was thought to be inexistente, interesting cases have been reported. Chimerism is defined as the presence of different cell linings in a unique organism. This phenomenon has important implication in Legal Medicine, especially in criminal investigation. For example, in a crime scene the samples gathered may present different DNA and lead to misinterpretation of the information. On the other hand, paternity tests are also implicated in the presence of a chimera since it may originate a false negative result. The purpose of this review is to describe different Legal Medicine's implications linked to chimerism and propose possible solutions to the conflicts that may arouse from a case of a chimera.

KEYWORDS

Chimerism, mosaicism, DNA

¹ Médico Cirujano graduado de la Universidad de Costa Rica. Correspondencia Denisse Rodríguez Mena, demirod@hotmail.com

Recibido para publicación el 16 de enero de 2015

Aceptado el 31 de enero de 2015

INTRODUCCIÓN

El quimerismo se define como la presencia de líneas celulares con distinto material genético proveniente de diferentes orígenes en un único cuerpo⁽¹⁾. El mosaicismo por otra parte es una condiciones en la cual un individuo se encuentra conformado por dos genomas diferenciados por la mutación de la línea celular original de un único cigoto.⁽¹⁾ Es por estas definiciones que existen condiciones en el quimerismo o el mosaicismo pueden poner a prueba a la Administración de Justicia. A pesar de que este fenómeno se creía casi inexistente, se han reportado interesantes casos en la literatura. La incidencia del quimerismo es difícil de determinar pero algunos investigadores han estimado que 25% de las gestaciones que inician como embarazos gemelares culminan con un producto al nacimiento que podría ser quimérico. También se estima que 0,08% de los gemelos dicigóticos que nacen vivos y más del 20% de los trillizos dicigóticos podrían ser quimeras. Por lo tanto, estos investigadores sugieren que aproximadamente un 10% de la población podría corresponder a organismo quiméricos⁽²⁾.

DISCUSIÓN

Definiciones

Existen ciertas condiciones en las cuales las estirpes celulares que conforman un organismo tienen distinto material genético. Dentro de estas, dos de ellas se diferencian clásicamente: el mosaicismo y el quimerismo humano.³ El organismo mosaico está conformado por dos genomas diferenciados por la mutación de la línea celular original de un único cigoto. Se reconoce que la condición de mosaicismo es mucho más común, y en ocasiones puede a simple vista (e.g. mosaicismo pigmentario en la piel)⁽⁴⁾.

Así como el concepto mitológico, la quimera describe un cuerpo conformado por la coexistencia de dos seres; es el resultado de la fusión de líneas celulares de diferente origen (i.e. de dos cigotos) en un único cuerpo.² Las quimeras son imposibles de detectar a simple vista a excepción de cuando una de las líneas celulares presenta una anomalía del desarrollo o existe una discordancia de sexo entre ambas líneas. Cuando no ocurre esto, su identificación es un reto para la tecnología biomédica⁽²⁾.

Existen dos grandes clasificaciones de quimerismo: la cuantitativa y la cualitativa. La clasificación cuantitativa divide el quimerismo en las siguientes categorías: mínimo (microquimerismo), parcial o total. Esta división se basa en la proporción de material biológico de un individuo presente en otro con un ADN distinto.¹ El microquimerismo corresponde a la presencia, en un organismo, de una cantidad mínima de células o de material genético (menos del 1%) de otro ser genéticamente distinto^(1,5). El quimerismo parcial se caracteriza por la existencia simultánea de células de dos seres genéticamente distintos, pero en un porcentaje menor del 100% en el órgano afectado; como en el caso de un trasplante hematopoyético, en donde se pueden encontrar células tanto del donador como del receptor. Por otro lado, en un quimerismo completo, se identificaría un 100% de células de un solo individuo, como ocurría en un trasplante de médula ósea, donde podría resultar en una población total de células hematopoyéticas del donador en la médula ósea y en general en toda la sangre del receptor⁽³⁾.

La clasificación cualitativa del quimerismo se define según el origen, ya sea accidental (natural) o inducido (artificial).^{1,5} El quimerismo natural se presenta espontáneamente durante el embarazo y generalmente solo involucra las células hematopoyéticas. Puede presentarse en gemelos dicigóticos como el resultado de un intercambio de células madres hematopoyéticas a través de conexiones entre los vasos sanguíneos de ambos fetos. Este fenómeno se presenta inusualmente, y es difícil de detectar ya que requiere de gemelos dicigóticos que tengan diferentes grupos sanguíneos.² Otro tipo de quimerismo natural es el quimerismo tetragamético, este es corresponde al fenómeno en donde dos óvulos son fecundados independientemente por dos espermatozoides, los cuales posteriormente sufren una fusión temprana de los cigotos. Este tipo de quimerismo puede encontrarse en tejido sanguíneo pero también en otros tejidos como los órganos sexuales, el iris o la piel produciendo policromía en estos. Su detección, por lo general,

es el resultado de incompatibilidad de grupo sanguíneo o de antígeno leucocitario humano (HLA)⁽⁵⁾. Por último, el quimerismo molecular de grupo sanguíneo en el embarazo es otro tipo de quimerismo natural en el cual ocurre transferencia de varias células entre las circulaciones fetal y materna en el primer trimestre de gestación. Se han realizado diversos estudios, en los cuales se han encontrado concentraciones de células fetales de hasta 150 células/mL de sangre materna ⁽⁵⁾. Estas células pueden sobrevivir por muchos años en la circulación materna y podrían ser el resultado de defectos en la placentación y de un flujo fetal inadecuado ⁽⁵⁾.

El quimerismo artificial o adquirido es el quimerismo más diagnosticado actualmente y es el resultado de intervenciones terapéuticas⁽⁶⁾. Un ejemplo de quimerismo inducido es el que ocurre posterior a un trasplante de médula ósea o de órganos sólidos⁽¹⁾. Tanto en el trasplante de células madre hematopoyéticas, las transfusiones sanguíneas y los trasplantes de órganos sólidos, la condición de quimerismo se puede perpetuar si las células madre del donador sobreviven en el receptor y son capaces de reproducirse⁽⁵⁾. Además, se ha visto que las células madre hematopoyéticas pueden diferenciarse en otros tipos celulares como células endoteliales, epiteliales⁽⁷⁾, neurales⁽⁸⁾, hepáticas⁽⁹⁾ y pulmonares⁽¹⁰⁾.

Diagnóstico de quimerismo

Teniendo en cuenta la definición del quimerismo, el objetivo del diagnóstico es identificar, en un solo individuo, dos tipos de células diferentes, cada una con constitución genética distinta; esto requiere del análisis de ADN.

Desde 1980 se han utilizado técnicas como la hibridación fluorescente in situ (FISH), la reacción en cadena de polimerasa (PCR), el análisis de polimorfismos de nucleótido único (SNP), de repeticiones en tándem corto (STR) y del número variable de repeticiones en tándem (VNTR) para la identificación de sujetos en la Medicina Legal.¹¹ Actualmente los métodos más utilizados son:

1. La técnica FISH: Esta técnica consiste en el marcaje de cromosomas mediante hibridación con sondas que emiten fluorescencia. De esta forma, es posible identificar, reconocer y estudiar dichos cromosomas. La técnica utiliza segmentos de una hebra de ADN los cuales son marcados con una sustancia fluorescente que se liga a un cromosoma específico en los centrómeros, por esta razón, es necesario que los cromosomas se encuentren en metafase o en interfase. Esta se puede aplicar en médula ósea y sangre periférica. Los cromosomas que pueden ser analizados por FISH son los 13, 18, 21, X y Y. En el diagnóstico de quimerismo es usado en pacientes trasplantados de donante de distinto sexo, ya que se permite la detección de cromosomas X y Y; estableciendo así la presencia de un quimerismo mixto postrasplante⁽¹²⁾.
2. Análisis de ADN: Estos son los métodos basados en la PCR y son los más sensibles, incluye los análisis de VNTR y STR. Para el diagnóstico de quimerismo, se considera el análisis de STR con detección de fluorescencia el patrón de oro. Las repeticiones en tándem corto, son secuencias cortas de ADN altamente polimórficas, las cuales se repiten de forma individual en cada sujeto. Así, diferentes personas tendrán diferentes números de unidades de repetición (minisatélites) en un locus permitiendo que el análisis de estas regiones del ADN sean utilizadas para identificar y diferenciar dos materiales genéticos distintos. Estos minisatélites son marcados con primers específicos y se amplifican mediante PCR. Posterior a la amplificación de estas secuencias, se separan los fragmentos mediante electroforesis para comprobar el número de repeticiones, luego se establece el patrón de estas repeticiones y se comparan las muestras en estudio con el fin de establecer relaciones entre estas⁽¹²⁾. En el caso de quimerismo se usa para establecer la presencia de diferente material genético en un mismo individuo; distinto ocurriría en el caso de gemelos idénticos, que compartirán perfiles genéticos idénticos⁽¹¹⁾.

Implicaciones médico legales

Actualmente los científicos se encuentran con quimeras más que en el pasado, esto es previsible dado al incremento que ha tenido en las últimas décadas el uso del ADN para pruebas de identificación y consejería. Convencionalmente, cada individuo puede ser reconocido por una serie de polimorfismos en su secuencia de ADN. El análisis de polimorfismos en tándem o STRs es en el presente el método de elección en Medicina Legal para pruebas de identidad genética. Dichos estudios han permitido la identificación de homicidas, víctimas, sospechosos y el esclarecimiento de relaciones de paternidad, entre otros. Sin embargo, ante fenómenos como la gemelaridad, el mosaicismo y el quimerismo, estas pruebas pueden perder su utilidad y llevar a decisiones equivocadas. Las consecuencias del quimerismo han sido difíciles de establecer, pero dada la evidencia de su existencia, se considera importante describir algunas de estas.

La Universidad Médica de Innsbruck en el 2008 realizó un estudio con 77 pacientes receptores de células hematopoyéticas. Se les tomó muestras de sangre, frotis bucal y muestras pilosas (de raíz) a las cuales se les realizó PCR para amplificar los STRs y documentar el genotipo de los sujetos. Se logró evidenciar que en las muestras de sangre, toda la población celular tenía el perfil de STRs del donante; en las muestras pilosas, el 100% del perfil de los STRs eran del receptor, mientras que en las muestras bucales se logró evidenciar ADN tanto del donante, como del receptor. A pesar de que en estas muestras bucales la población del receptor siempre fue mayor a la del donador, en la mayoría de los casos fue posible detectar poblaciones celulares del donador⁽⁶⁾. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el quimerismo en frotis bucal es la regla y no la excepción en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas. La mutación celular del receptor causada por quimioterapia y la radioterapia no puede explicar mejor estos resultados, ya que antes del estudio se tomaron muestras de identificación de ADN en el receptor y donador. Esta convivencia persistió a lo largo del tiempo y no pareció verse afectada por el intervalo post-trasplante, ni por la presencia o ausencia de relación familiar entre el donante y el receptor⁽⁶⁾. A razón de este estudio, se puede concluir que ante el problema de un quimerismo inesperado en un frotis bucal, es posible identificar a través de las muestras sanguíneas la población del donador y a través de las muestras pilosas la del receptor⁽⁶⁾.

En setiembre de 2009 se publicó un caso argentino⁽¹²⁾ de un estudio de paternidad en una paciente femenina fenotípicamente normal, pero en quien se demostró un quimerismo. Dicho caso se investigó ampliamente para dilucidar el estudio de paternidad, establecer si se trataba de una quimera completa o parcial y evaluar las consecuencias genéticas forenses. Se descartó la posibilidad de un quimerismo artificial, ya que no existía historia de trasplante de órganos, médula ósea o transfusiones⁽¹¹⁾. La quimera se encontró en células sanguíneas, a través de un perfil de STRs se detectaron alelos "Y". Se tipificó el haplotipo de dicho cromosoma y se demostró la presencia de células masculinas en la sangre de la mujer quimérica. A partir de este indicio, se realizaron frotis bucales, se tomaron células de la raíz pilosa y demostró un patrón de STR femenino simple, no quimérico. Este patrón de STR fue el que se comparó con el patrón paterno y se evidenció que en todos los loci autosómicos se observaron tres alelos, dos de los cuales eran paternos. En 9 de los STRs del cromosoma X, el alelo materno de cada contribuidor de la quimera era el mismo. Todo esto podía deberse a que había 1 contribuidor materno y 2 paternos a la quimera o que la madre era altamente homocigota y compartía muchos alelos con el padre de la paciente. Por esta razón, se plantearon dos hipótesis:⁽¹¹⁾

1. *El sujeto en estudio es una quimera parcial.* Con base en la presencia de más de dos alelos en células sanguíneas, pero no en células bucales ni pilosas; considerando que se trata de una mujer fértil con fenotipo normal. A pesar de no existir un gemelo, es posible que se haya concebido pero que no evolucionara favorablemente.
2. *El sujeto en estudio es una quimera completa.* Con base en la presunción de una contribución materna y dos paternas a la quimera, en este caso sin la existencia de un gemelo. No obstante, esto también podría resultar de un material genético materno altamente homocigota, que comparta alelos con el padre de la paciente.

Presentado este caso, se puede comprender que las quimeras pueden conducir a errores en la investigación forense. Estas situaciones pueden finalizar con la exclusión equívoca de sujetos en casos de paternidad. A la vez, los alelos adicionales en la evidencia forense pueden ser mal interpretados como una contaminación de la muestra o como imputación de dos individuos.

En otro contexto en el cual el quimerismo puede plantear un problema en la sociedad es ante la posibilidad de un criminal quimérico capaz de engañar las pruebas médicas y ser librado de culpa de forma equivocada. Ante esto, se plantean las siguientes preguntas: ¿debería la policía preocuparse por un quimerismo cuando el ADN de un sujeto no coincide con la muestra de la escena del crimen? ¿Debería el Sistema de Justicia reanalizar cientos de exoneraciones realizadas sobre muestras de ADN que no coincidieron, pudiendo existir criminales quiméricos que permanecieron libres? Para responder estas preguntas, deben comprenderse los tipos de quimeras ya explicadas: microquimeras, quimeras adquiridas o iatrogénicas y tetraquimeras⁽¹³⁾.

Los casos de microquimerismo resultan más frecuentes de lo que se cree. Pero estos no tienen implicaciones en el análisis forense porque en caso de que se presente, la muestra tomada mostraría una mezcla de alelos propios y extraños los cuales establecerían el diagnóstico del microquimerismo⁽¹²⁾. Lo mismo sucede en el quimerismo parcial. Por otro lado, si la quimera es completa como en el trasplante de células hematopoyéticas, toda la población de células sanguíneas procederá del donador. En este caso, podría crearse una confusión del análisis y una persona inocente podría verse implicada en una escena de crimen. En el 2005 en Alaska, la policía se enfrentó a esta situación en un delito sexual. El ADN del semen encontrado coincidió con el ADN de un sujeto registrado en las bases de datos. Pero, contradictoriamente, el implicado se encontraba en prisión en el momento del delito. El avance de la investigación mostró que el sujeto encarcelado había recibido una donación de médula ósea de su hermano, años antes de haber ingresado a la cárcel. Sin embargo, la muestra de ADN sanguínea procesada a su ingreso a prisión y agregada al registro estatal, revelaba ADN de su hermano, como consecuencia del trasplante de médula ósea⁽¹²⁾. En este caso, se realizó un frotis bucal, el cual excluyó como criminal al sujeto que se encontraba en la cárcel y se estableció que el criminal en este caso era su hermano.

El otro tipo de quimerismo, la tetraquimera, produce un tipo extraño de criminal quimérico. A pesar de la baja incidencia de este fenómeno y de la complejidad de las condiciones en las que se presenta, si se han documentado casos legales. En el 2002, Karen Keegande 52 años, requirió un trasplante de riñón. Al realizar estudios de compatibilidad de HLA, resultó que dos de sus tres hijos mostraban perfiles que no eran compatibles con los de la paciente; con las potenciales consecuencias que tal descubrimiento podría acarrear. Luego de un extenso estudio, se encontró que su sangre estaba compuesta por una línea celular, mientras que otros tejidos como epitelio bucal, piel y raíces pilosas eran una mezcla de líneas celulares⁽¹²⁾. Otro caso documentado de tetraquimerismo es el de una mujer de apellido Fairchild, madre de tres hijos y gestante de uno, aplicó en el 2003 para una asistencia pública al gobierno de Washington, con el fin de obtener beneficios económicos del gobierno. Al realizar las pruebas de paternidad correspondientes, se encontró que las muestras de ADN no respaldaban que ella pudiese ser la madre biológica de los niños. Por esta contrariedad, no sólo se le negaron los beneficios que buscaba, sino que se le acusó también por haber intentado engañar al gobierno⁽¹²⁾. Para este caso tan peculiar, la corte asignó a un testigo que presenciara el parto del cuarto hijo. Cuando sucedió, se tomaron muestras sanguíneas al producto y resultó que las muestras de ADN tampoco eran compatibles con las de la supuesta madre biológica. El fiscal sugirió que podría tratarse de un vientre *de alquiler*, gestación en la cual el embrión era de otra mujer. El abogado de Fairchild, quien conocía el caso de tetraquimerismo del 2002, pidió más pruebas de ADN. Se encontró que, si bien las muestras de ADN de la paciente tomadas de piel, sangre, pelo y saliva no coincidían con las de sus hijos, una muestra cervical de Papanicolaou sí coincidía. Así se logró diagnosticar a la señora Fairchild como una quimera más⁽¹²⁾.

En el año 2004 se estudió otro caso de un supuesto quimerismo: Tyler Hamilton, ciclista olímpico, fue acusado de dopaje sanguíneo para la realización de las olimpiadas del 2004 y el Tour de España. Los exámenes sanguíneos mostraban la existencia de dos poblaciones celulares de eritrocitos. El ciclista se defendió alegando el antecedente de un gemelo que había fallecido *in útero*, de modo que la causa de la discrepancia celular correspondía a una quimera sanguínea⁽²⁾. El Dr. David Housman del Instituto de Tecnología de Massachusetts, propuso que su explicación era factible y que la célula madre de su gemelo podía estar causando un quimerismo. No obstante, la Agencia Anti-dopaje de los Estados Unidos rechazó la defensa, al igual que La Corte de Arbitraje del Deporte en Suiza.

A manera de resumen, ante el caso de un tetraquimerismo, sí puede ocurrir un error en las decisiones tomadas por especialistas guiados por los análisis médico legales. Pero, ¿qué tan frecuente ocurre que un criminal tenga una

población celular en un tejido encontrado frecuentemente en escenas de crimen (e.g. semen y sangre) pero otra población en un tejido poco encontrado (e.g. frotis bucal o cervical)? Se especula que esta posibilidad no sucede con frecuencia, dado que si lo fuera, las autoridades legales se encontrarían ante cientos de casos de madres no biológicas en pruebas de paternidad y esta no es la realidad. Por lo tanto, se puede teorizar que, considerada la baja incidencia de casos quiméricos, la mayoría de estos serán potencialmente identificados mediante la genética forense. Una sospecha oportuna puede impactar el análisis de un crimen de muchas maneras, en especial cuando no se ha identificado al responsable o no se ha conseguido custodiar a faltar de información. En cualquier caso, es presumible que el proceso investigativo de un criminal quimérico siempre resultará en un reto para la Medicina Legal⁽²⁾.

Posibles soluciones

Como ya se describió, sí existen implicaciones médico legales del quimerismo, a pesar de que este es un fenómeno infrecuente. Para evitar que los casos se resuelvan de forma errónea, la recomendación de los expertos es que cuando se citan a los sospechoso para recolección de muestras, se tome el mismo tipo de muestra encontrada en la escena. De forma tal que se compare saliva contra saliva, sangre contra sangre o semen contra semen evitando crear confusiones en la investigación en caso de una quimera. Además cuando en la investigación criminal se encuentra con muestras de ADN que no son compatibles y la evidencia apunta a un posible culpable, es primordial sospechar que podría ser un caso de quimerismo. Estableciendo la sospecha, se deben de tomar muestras de diferentes tejidos del sospechoso y revisar los antecedentes médicos del acusado, como historia de que el individuo haya sido producto de un parto gemelar, que haya sido creado por técnicas fertilización in vitro, o que haya requerido trasplante de órganos, etc. También cabe recalcar que una investigación no sólo se resuelve con el muestreo de ADN en el escena del crimen, sino también con otro tipo de evidencia como las entrevistas a los testigos, los detalles recolectados en la escena y otros materiales utilizados o recolectados en el lugar de los hechos. Es decir un sujeto no sólo se condena por la concordancia con el ADN encontrado en la escena.

CONCLUSIONES

Aunque el quimerismo es un fenómeno extraño, se han descrito casos en la literatura con implicaciones médico legales muy importantes como casos de diagnósticos inciertos de paternidad; un caso de supuesto dopaje que se hubiera podido esclarecer con una investigación genética más a fondo; la involucración de donantes de medula ósea en crímenes que no cometieron; entre otros. Se sabe que la prueba de identificación de ADN con STRs es muy exacta, pero puede haber errores en los resultados como ocurre ante individuos quiméricos, quienes presentan diferentes materiales genéticos en sus tejidos. Se ha documentado que sí es posible que ocurra una exclusión falsa de un criminal quimérico así como es posible la acusación de un sospechoso inocente. Esto debido a la no sospecha de quimerismo y a técnicas inadecuadas de muestreo y recolección de la evidencia. Por todas las implicaciones descritas en este artículo, se recomienda que al sospechoso se le tome la muestra para análisis de ADN del mismo tejido al encontrado en la escena en investigación. Con esto se podrían evitar falsos negativos en este tipo de personas. Además ante un caso de muestras de ADN que no sean compatibles, pero que la recolección de otras evidencias señale a un posible culpable, es primordial sospechar un quimerismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz, G. (2004). *La importancia del quimerismo en medicina*. Gaceta Médica de México, 140 (5), 573- 5
2. Arcabascio, C. (2012, Septiembre 27). *Chimeras: Double de DNA-Double de Fun for Crime Scene Investigators, Prosecutors, and Defense Attorneys*. Available from: <http://www.uakron.edu/law/lawreview/v40/docs/Arcabascio403.pdf>.
3. Quirós, J. y Arce, I. (2010). Microquimerismo natural. *Medicina Legal de Costa Rica*. 27,1, 51-9.

4. Boklage, C. (2006). Embryogenesis of chimeras, twins and anterior midline asymmetries. *Human reproduction, Oxford, England*. 21, 3, 579-91. Recuperado de: <http://www.scielo.sa.cr/scieloOrg/php/reflinks.php?refpid=S1409-0015201000010000600014&pid=S1409-00152010000100006&lng=es>
5. Drexler, C. & Wagner, T. (2006). Blood group chimerism. *Current opinion in hematology*. 13(6), 484-9.
7. Berger, B., Parson, R., Clausen, J., Berger, C., Nachbaur, D. & Parson, W. (2012). Chimerism in DNA of buccal swabs from recipients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantations: implications for forensic DNA testing. *International journal of legal medicine*. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402873>
8. Krause, D. S. (2005, Jun). Engraftment of bone marrow-derived epithelial cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1044, 117-24. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916026/>
9. Crain, B. J., Tran, S. D. & Mezey, E. (2005, Jun). Transplanted human bone marrow cells generate new brain cells. *Journal of the neurological sciences*, 15, 233, 1-2, 121-3. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC298778/>
10. Hove, W. R., Verspaget, H. W., Barge, R., Lamers, C. B. & Van Hoek, B. (2007, Jan-Feb). *Liver chimerism after allogeneic blood stem cell transplantation*. Transplantation proceedings, 39, 1, 231-6. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275511>
11. Krause, D. S. (2008, Aug). Bone marrow-derived lung epithelial cells. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 15, 5, 6, 699-702. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2645262/>
12. Kletzel, M., et al. (2013). Validation of chimerism in pediatric recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation A comparison between two methods: real-time PCR vs. VNTR. *Chimerism*, 4.1, 1-8. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654730/>
13. Miozzo, C. M., Altuna, E., Belaus, A., Lavezzo, A. & Modesti, N. (2009). A case of chimerism in a paternity study. *Forensic Science International*. 2, 1, 228-9.
14. Kaye, D. (2012). Chimeric Criminals. *Minnesota Journal of Law, Science and Technology*, 14, 1, 4.