



## &gt; SALAMANCA

# El predictor de la edad biológica

El Centro de investigación del Cáncer identifica genes clave en el envejecimiento del cerebro / Es el primer paso para lograr dianas terapéuticas que frenen los procesos neurodegenerativos cognitivos. Por **E. Lera**

**E**l cerebro humano es un órgano complejo y valioso. Cambia más que cualquier otra parte del cuerpo. Desde la tercera semana de gestación, sus estructuras están en constante modificación. Retrasar su envejecimiento o detenerlo por completo sería la mejor fórmula para la eterna juventud. Un anhelo que la investigación persigue. La meta está más cerca.

Investigadores del Centro del Cáncer de Salamanca han identificado genes clave en el envejecimiento. El trabajo ha aplicado métodos de inteligencia artificial, en concreto un algoritmo conocido como redes neuronales profundas para construir el predictor más preciso hasta la fecha que determina la edad biológica.

Este avance, apunta el investigador Óscar González, ayudará a comprender mejor qué ocurre a las personas con el paso de los años, cuál es el secreto de un envejecimiento sano y cuáles son los factores diferentes que se dan solo en procesos neurodegenerativos cognitivos como la Enfermedad de Alzheimer. «La identificación de genes marcadores de estos estados es el primer paso en biomedicina para después poder tener dianas terapéuticas que nos permitan frenar los procesos, o quién sabe en un futuro, incluso conseguir detenerlos».

Desde el punto de vista del cerebro, sostiene que es muy interesante ver si una persona que, por ejemplo, tiene 60 años muestra una edad cerebral de 70. Esta circunstancia arroja pistas de un deterioro cognitivo acelerado, apunta. Con los resultados obtenidos, han podido demostrar que los genes identificados como marcadores de envejecimiento en cerebro humano funcionan, ya que están muy asociados a la edad concreta de los individuos.

El investigador del Centro del Cáncer de Salamanca incide en que tener un catálogo de referencia de genes cuyo comportamiento se sabe que cambia debido al envejecimiento es «un recurso muy valioso» para cualquier equipo que esté interesado en el envejecimiento y las patologías asociadas a él. Y lo es, tal y como expone, porque abre la puerta a análisis comparativos: desde cómo envejecen distintos órganos del cuerpo humano a cómo se relacionan con dolencias, hábitos de vida saludable y similitudes y diferencias entre el paso de los años en otros seres vivos y los humanos.

En este proyecto se han utilizado 2.202 muestras de biopsias *post mortem* de cerebro –provenientes de las regiones de corteza, hipocampo y cerebelo–, obtenidas a partir de individuos en todos los rangos de edad, desde los cinco hasta los 100 años. «Son biopsias obtenidas



El investigador Óscar González en el Centro del Cáncer de Salamanca. ENRIQUE CARRASCAL

por donación tras el fallecimiento de individuos con todos los protocolos éticos y médicos correspondientes. Los donantes eran normales a nivel cerebral para su edad, de modo que las causas de su fallecimiento no tenían nada que ver con patologías neurocerebrales», aclara González.

Este estudio es el primero que integra información de miles de muestras e información transcriptómica global. Además, comenta que este tipo de trabajos se suelen realizar con muestras de sangre, ya que son de menor coste y de más fácil acceso, pero este grupo se centró en muestras de cerebro que siempre son más complicadas de obtener y analizar.

Otro punto importante, dice, es que han llevado a cabo una estratificación de las muestras en distintos grupos de edad (correspondiendo más o menos cada grupo con una década), ya que lo más habitual en este tipo de iniciativas es comparar dos grupos (jóvenes contra adultos o personas mayores), reduciendo el análisis a un problema más sencillo que no se corresponde bien con la realidad. «El tener todo el estudio estratificado por décadas de edad y en cuatro series de datos complementarias ha dado

una gran robustez y reproducibilidad a nuestros resultados», celebra.

En relación con el proyecto en el cual están trabajando, afirma que es una aproximación al estudio del alzhéimer «arriesgada y novedosa», ya que su principal objetivo es encontrar marcadores de diagnóstico temprano en células circulantes del sistema sanguíneo, es decir, poder diagnosticar la enfermedad con un análisis de sangre y testando ciertos marcadores moleculares que están identificando.

Cada paso que dan se asienta en técnicas genómicas de última generación que son capaces de medir a la vez la activación o no activación de cada uno de los 20.000 genes humanos que residen en el genoma humano. «Cada célula en su estado concreto activa o desactiva unos u otros genes del elenco global».

También se llaman estudios transcriptómicos: por ser capaces de medir todos los transcritos (RNAs) de las células o, en otras palabras, medir qué genes están encendidos y cuánto lo están. «Estas tecnologías permiten tener una especie de 'fotografía' de cómo se están comportando los genes en unas células concretas, de modo que al final lo que obtenemos es un valor numérico de señal por cada

gen en cada muestra, que después analizamos utilizando medios computacionales y estadísticos que llamamos bioinformáticos», detalla Óscar González.

Al ser un estudio que se centra en regiones tan concretas y particulares del cerebro, la información disponible es «limitada», y más cuando es necesario contar con numerosas muestras de todos los rangos de edad posibles. Por ello, considera que haber contado con más de 2.000 muestras es «un paso importante» para poder obtener un mapa del envejecimiento que sea extrapolable al resto de la población.

A este avance se une, en su opinión, que el hecho de haber identificado una firma tan clara sobre el envejecimiento de estas regiones concretas de cerebro, va a permitir una serie de comparaciones mucho más precisas contra distintas dolencias.

Pero ahí no se quedan las ventajas de la iniciativa. El cálculo de la edad biológica que han sido capaces de realizar es de los más precisos publicados hasta la fecha, lo que va a permitir investigar en profundidad qué factores externos están impactando y de qué manera en el envejecimiento de cada persona. «El siguiente reto al que nos enfrentamos es correlacionar estos

genes, que somos capaces de medir, con otros factores de conducta o hábitos de las personas, como por ejemplo ser o no fumador, realizar ejercicio físico habitual, tipo de alimentación principal y, por supuesto, factores genéticos propios de cada individuo», avanza.

Ahora mismo están centrados en terminar los análisis y experimentos de las muestras de pacientes con alzhéimer. Declara que en estos estudios va a ser muy interesante poder comparar las firmas de envejecimiento cerebral de manera directa con muestras de las mismas zonas del cerebro de pacientes con esta dolencia. «Esperamos obtener resultados pronto y con ellos poder ayudar a comprender mejor esta enfermedad sobre la que penden tantas preguntas».

También el investigador señala que será interesante probar el predictor de edad biológica con muestras de sangre, basándose en el conjunto de genes descubiertos en este proyecto sobre envejecimiento en cerebro. «Dado que el acceso a muestras de sangre es más sencillo y asequible, sería bueno comprobar si podemos ver los efectos de la edad cerebral reflejados de alguna manera en las muestras de sangre», concluye.