

# Estado del arte en la determinación epigenética de la edad

**Dra. Ana Freire Aradas**  
**Investigadora Postdoctoral**  
**Unidad de Genética Forense**  
**Universidad de Santiago de Compostela**

[ana.freire@usc.es](mailto:ana.freire@usc.es)

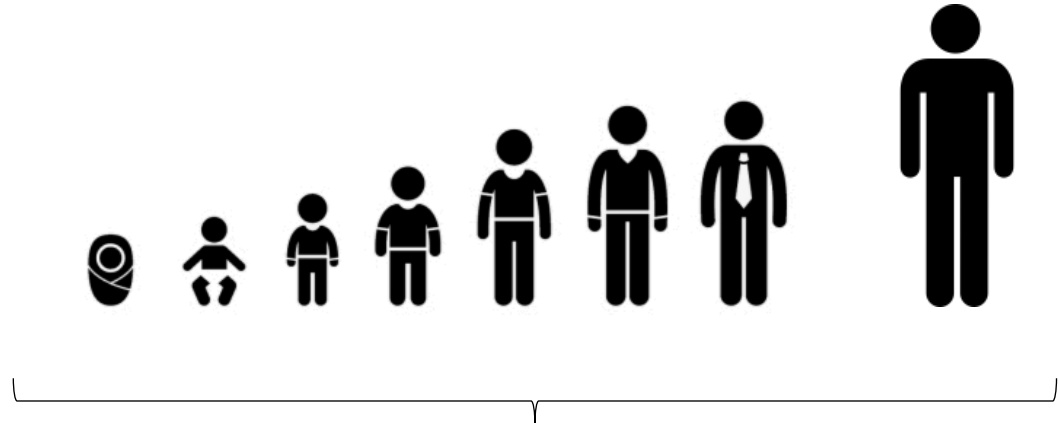
# Estado del arte en la determinación **epigenética** de la edad

ADN: Ácido desoxirribonucleico → Secuencia genética → Código genético



tgacgcctggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtgattcgtctgatagctctggggatattgtccagacgctagtccagatcgtagttagatagttagcttgtctctgagtcattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgatagctctggggatattgtccagacgctagtccagcctcggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagctctggggatattgtccagacgctagtccagcctcggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgatagctctggggatattgtccagacgctagtccagcctcggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgatagctctggggatattgtccagacgctagtccagcctcggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgatagctctggggatattgtccagacgctagtccagcctcggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagta

**Independencia de tejido**



tgacgcctggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtgattcgtctgatagctctggggatattgtccagacgctagtccagatcgtagttagatagttagcttgtctctgagtcattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgatagctctggggatattgtccagacgctagtccagcctcggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagctctggggatattgtccagacgctagtccagcctcggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgatagctctggggatattgtccagacgctagtccagcctcggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgatagctctggggatattgtccagacgctagtccagcctcggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagta

**Independencia de la edad**

**Código genético → Información ESTÁTICA**



Código genético → Información ESTÁTICA

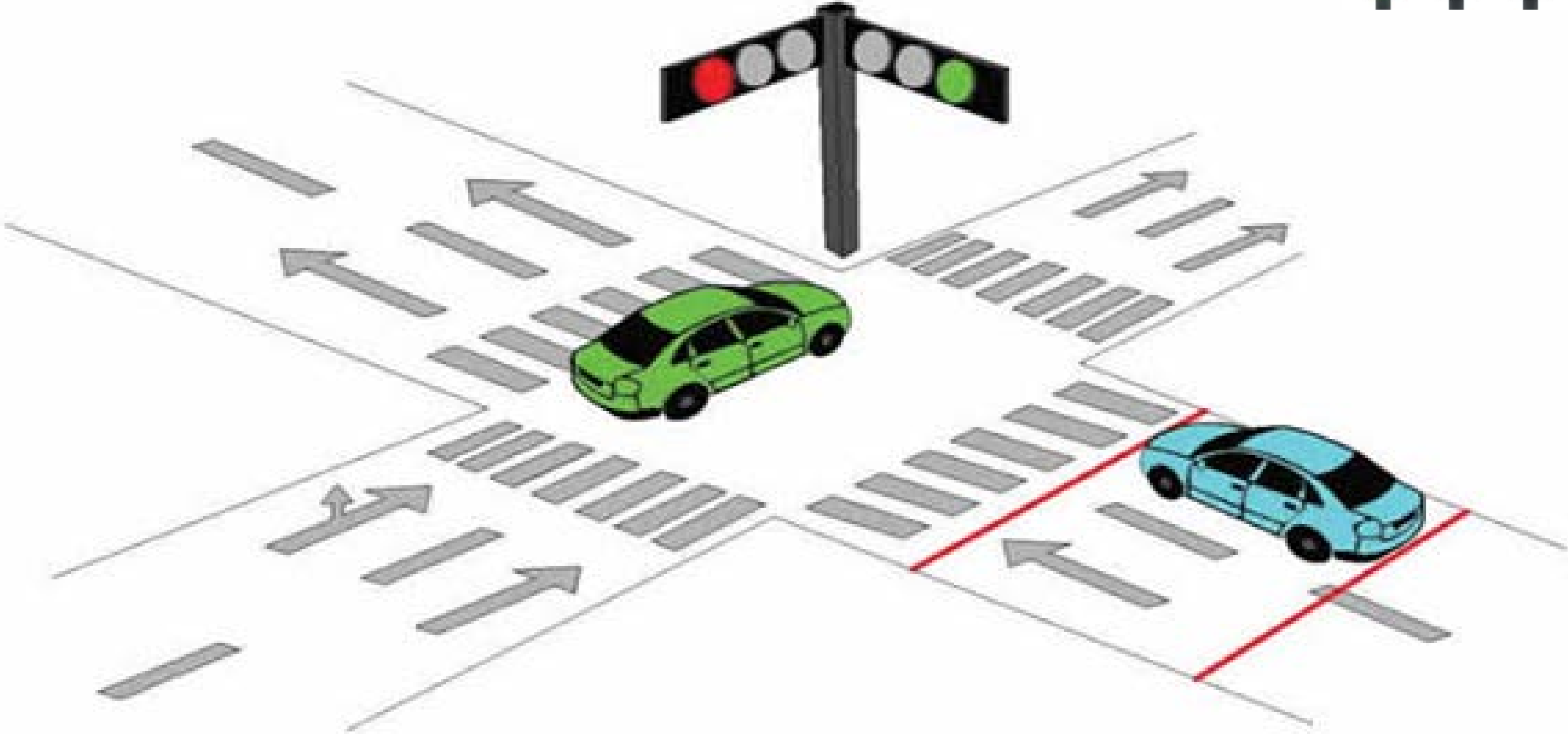


**Código genético → Información ESTÁTICA**

tagcgcctgattcacaacacagtatcgtctgatagtctctgtgtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggata  
ttgtccagacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttaggtatgtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtct  
ggggatattgtccagacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttagcttgtctctgatctctgcatcacaacacagtatcgtctgatagtctctgatagtctggggatattgtccag  
acgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctg  
gggatattgtccagacgctagtccagcctcgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacg  
ctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttagtagtccgagatcgctagttaggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctga  
tagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgtagttagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtc  
tgatagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatatt  
gtccagacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttaccagacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttagcgtctgatagtctctgtatgtcaattcacaacacagtt  
gggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtcca  
gacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttagatagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtct  
gatagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatatt  
gtccagacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgtagtccgag  
atcgctagttagtatgtcacgcctgtagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatatt  
tgtccagacgctagtccagcctcgggtcaattcatagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtct  
ggggatattgtccagacgctagtccagcctcgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagac  
gctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctagtt  
agttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgg  
tcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagtt  
accagcctcgtagtcctagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccaga  
cgctagtccagcctcgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgt  
agtccgtagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctagtcca  
gcctcgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgtagtccgagat  
cgctagttatagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctagtc

tagcgcctgattcacaacacagtatcgtctgatagtctctgtgtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggata  
ttgtccagacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttaggtatgtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtct  
ggggatattgtccagacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttagcttgtctctgatctctgcatcacaacacagtatcgtctgatagtctctgatagtctggggatattgtccag  
acgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctg  
gggatattgtccagacgctagtccagcctcgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacg  
ctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttaggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctg  
atagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgtagttagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgt  
tctgatagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggat  
attgtccagacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttaccagacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttagcgtctgatagtctctgtatgtcaattcacaacaca  
gttggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtc  
cagacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttagatagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgt  
ctgagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggata  
ttgtccagacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgtagtccg  
agatcgctagttagatgtcacgcctgtagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggat  
attgtccagacgctagtccagcctcgggtcaattcatagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagt  
ctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccag  
acgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagttacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgcta  
gttagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctagtccagcct  
cgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgct  
agttaccagcctcgtagtccagcctcgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtcc  
agacgctagtccagcctcgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctagtccagcct  
cgtagtccgtagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctagtcc  
cagcctcgggtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctagtccagcctcgtagtccgag  
atcgctagttatagttagcttgtctctgagtcaattcacaacacagtatcgtctgacgcctgattctcacaacacagtatcgtctgattcgtctgatagtctggggatattgtccagacgctag

Marcas epigenéticas

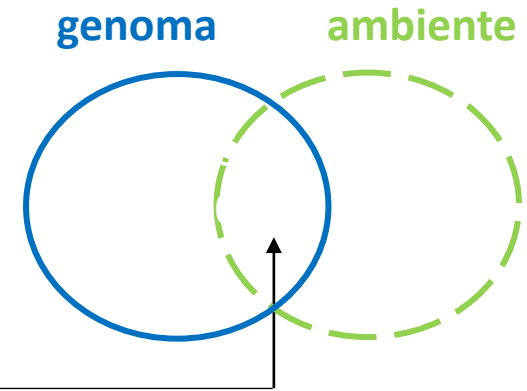
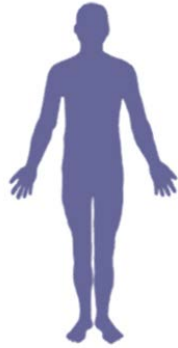




# Epigenética

## CÓDIGO EPIGENÉTICO → Información DINÁMICA

tagc**gcctgattc**acaaacacagtatcgtctg**atagtctctg**  
 tatgtcac**gcctgattcgtc**tgatagtctggggatattgtcca  
 gacgctagtccagcctcgtagtccgagatcgctagtt**agctt**  
**gtctctgatct**ctgcatcacaacacagtatcgtctgatagtc  
 tctgtatgt**cacgcctgattctc**acaaacac**agtatcgtct**ga



MARCAS EPIGENÉTICAS se pueden considerar marcas de puntuación en el genoma

Lenguaje castellano: 27 letras

abcdefghijklmnopqrstuvwxyz

Las marcas epigenéticas son marcas de puntuación en el genoma

“Las marcas epigenéticas son marcas de puntuación en el genoma”.

Lenguaje genómico: 4 letras

a c g t



MARCAS EPIGENÉTICAS



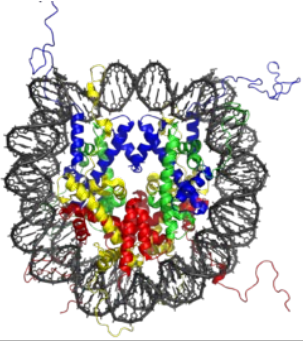
ACTIVACIÓN

INHIBICIÓN

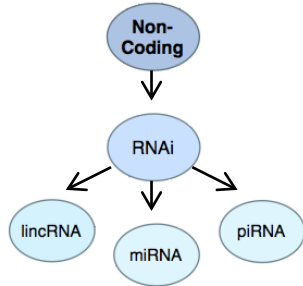


GENES

## 1. Modificación histonas



## 2. ARNs no codificantes



## 3. Metilación ADN

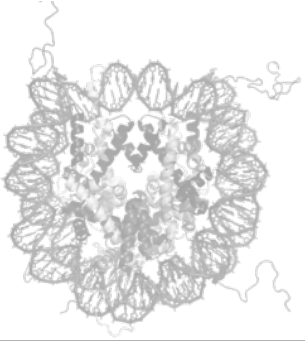
Me Me  
| |  
cgctcagctgtcagtgatg  
ccgctcgtgtcacgtgactgccg  
ccgactgtcagtgatgccgt  
cagtgatcagattgcgatgccag  
atgcctgtgagggtgtcagatgc  
|  
Me

## CARACTERÍSTICAS:

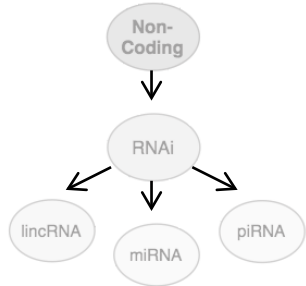
- Alteraciones dinámicas (plasticidad epigenética) → regulación expresión génica
- Reversibles
- Redes de comunicación → de modo secuencial o en combinación
- Epigenoma humano = código epigenético
- Mitóticamente heredables
- Sin alterar secuencia ADN subyacente.

# MARCAS EPIGENÉTICAS

## 1. Modificación histonas



## 2. ARNs no codificantes



## 3. Metilación ADN

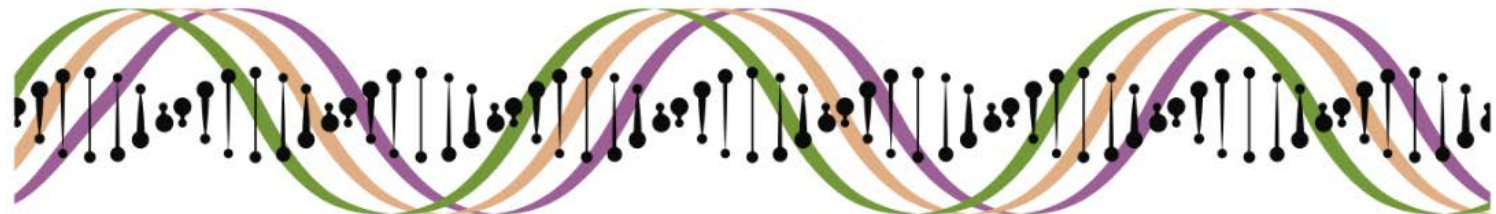
```

Me Me
| |
cgctcagctgtcagtgatg
ccgctcgtgtcacgtgactgccg
ccgactgtcagtgatgcccgt
cagtgatgattgcatgcccag
atgcctgtgcccgtgcatgac
|
Me
  
```

## CARACTERÍSTICAS:

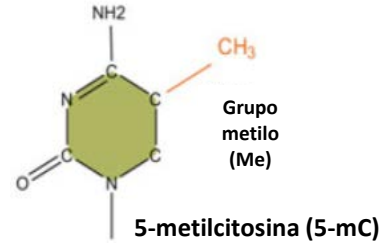
- Alteraciones dinámicas (plasticidad epigenética) → regulación expresión génica
- Reversibles
- Redes de comunicación → de modo secuencial o en combinación
- Epigenoma humano = código epigenético
- Mitóticamente heredables
- Sin alterar secuencia ADN subyacente.

GENÉTICA FORENSE

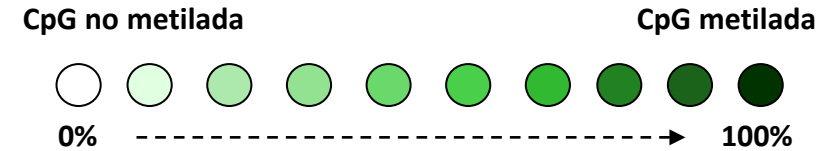


# METILACIÓN DEL ADN

- Marca epigenética más estudiada en el genoma humano.
- Controlada dinámicamente → patrones reversibles.
- Heredada mitóticamente.
- 28 millones de CpGs
- Distribución asimétrica: regiones CpG enriquecidas y empobrecidas
- Posiciones CpG normalmente localizadas en islas CpG:



Metilación de citosinas sucede en una amplia proporción de posiciones CpG, normalmente agrupadas en islas (islas CpG).



- > 500 bp
- %CG > 55%
- promotores

*Houskeeping genes*

HIPOMETILACIÓN

Transcripción activa



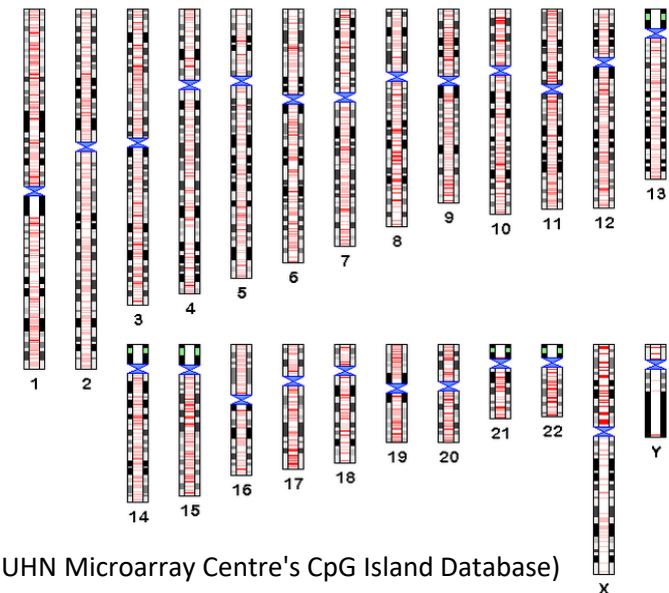
Represión génica

HIPERMETILACIÓN

Silenciamiento génico



## Densidad cromosómica humana de islas CpG



www.impactaging.com

AGING, October 2011, Vol. 3 No 10

Research Paper

## Epigenetic-aging-signature to determine age in different tissues

Carmen M. Koch and Wolfgang Wagner

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS one

## Epigenetic Predictor of Age

Sven Bocklandt<sup>1</sup>, Wen Lin<sup>2</sup>, Mary E. Sehl<sup>3</sup>, Francisco J. Sánchez<sup>1,5</sup>, Janet S. Sinsheimer<sup>1,2,4</sup>, Steve Horvath<sup>1,2</sup>, Eric Vilain<sup>1,5\*</sup>

## Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians

Holger Heyn<sup>a,1</sup>, Ning Li<sup>b,c,1</sup>, Humberto J. Ferreira<sup>a,d</sup>, Sebastian Moran<sup>a</sup>, David G. Pisano<sup>e</sup>, Antonio Gomez<sup>a</sup>, Javier Diez<sup>a</sup>, Jose V. Sanchez-Mut<sup>a</sup>, Fernando Setien<sup>a</sup>, F. Javier Carmona<sup>a</sup>, Annibale A. Puca<sup>f,g</sup>, Sergi Sayols<sup>a</sup>, Miguel A. Pujana<sup>h</sup>, Jordi Serra-Musach<sup>h</sup>, Isabel Iglesias-Platas<sup>i</sup>, Francesc Formiga<sup>j</sup>, Agustín F. Fernandez<sup>k</sup>, Mario F. Fraga<sup>k,l</sup>, Simon C. Heath<sup>m</sup>, Alfonso Valencia<sup>e</sup>, Ivo G. Gut<sup>m</sup>, Jun Wang<sup>n,o,2</sup>, and Manel Esteller<sup>a,p,q,2</sup>

Horvath *Genome Biology* 2013, 14:R115  
<http://genomebiology.com/2013/14/10/R115>

Genome Biology

RESEARCH

Open Access

## DNA methylation age of human tissues and cell types

Steve Horvath<sup>1,2,3</sup>

*Aging Cell* (2012) 11, pp1132–1134

Doi: 10.1111/acer.12005

SHORT TAKE

## Methylation of *ELOVL2* gene as a new epigenetic marker of age

Paolo Garaqnani<sup>1,2</sup>, Maria G. Bacalini<sup>1,2</sup>, Chiara Pirazzini<sup>1,2</sup>, Davide Gori<sup>3</sup>, Cristina Giuliani<sup>4</sup>, Daniela Mari<sup>5,6</sup>, Anna M. Di Blasio<sup>7</sup>, Davide Gentilini<sup>7</sup>, Giovanni Vitale<sup>5,7</sup>, Sebastiano Collino<sup>8</sup>, Serge Rezzi<sup>8</sup>, Gastone Castellani<sup>9</sup>, Miriam Capri<sup>1,2</sup>, Stefano Salvioli<sup>1,2</sup> and Claudio Franceschi<sup>1,2</sup>

En esta década se ha descubierto el poder de los cambios epigenéticos para estimar la edad del individuo.

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS GENETICS

## Epigenome-Wide Scans Identify Differentially Methylated Regions for Age and Age-Related Phenotypes in a Healthy Ageing Population

Jordana T. Bell<sup>1,2\*</sup>, Pei-Chien Tsai<sup>2,3</sup>, Tsun-Po Yang<sup>3</sup>, Ruth Pidsley<sup>4</sup>, James Nisbet<sup>3</sup>, Daniel Glass<sup>2</sup>, Massimo Mangino<sup>2</sup>, Guangju Zhai<sup>2,5</sup>, Feng Zhang<sup>2</sup>, Ana Valdes<sup>2</sup>, So-Youn Shin<sup>3</sup>, Emma L. Dempster<sup>4</sup>, Robin M. Murray<sup>6</sup>, Elin Grundberg<sup>2,3</sup>, Asa K. Hedman<sup>1</sup>, Alexandra Nica<sup>7</sup>, Kerrin S. Small<sup>2</sup>, The MuTHER Consortium<sup>†</sup>, Emmanouil T. Dermitzakis<sup>7</sup>, Mark I. McCarthy<sup>1,8,9</sup>, Jonathan Mill<sup>4</sup>, Tim D. Spector<sup>2,1\*</sup>, Panos Deloukas<sup>3,1\*</sup>

(Horvath, 2013)

*Mol Cell*. 2013 January 24; 49(2): 359–367. doi:10.1016/j.molcel.2012.10.016.

## Genome-wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates

Gregory Hannum<sup>#1</sup>, Justin Guinney<sup>#2</sup>, Ling Zhao<sup>3,4,5</sup>, Li Zhang<sup>3,4,5,6</sup>, Guy Hughes<sup>4,5</sup>, Srinivas Sadda<sup>7</sup>, Brandy Klotzle<sup>8</sup>, Marina Bibikova<sup>8</sup>, Jian-Bing Fan<sup>8</sup>, Yuan Gao<sup>9</sup>, Rob Deconde<sup>1,10</sup>, Menzies Chen<sup>1</sup>, Indika Rajapakse<sup>11</sup>, Stephen Friend<sup>2</sup>, Trey Ideker<sup>†,1,4,10</sup>, and Kang Zhang<sup>†,3,4,5</sup>

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

## Continuous Aging of the Human DNA Methylome Throughout the Human Lifespan

Åsa Johansson<sup>1,2\*</sup>, Stefan Enroth<sup>1</sup>, Ulf Gyllenstein<sup>1</sup>

Weidner et al. *Genome Biology* 2014, 15:R24  
<http://genomebiology.com/2014/15/2/R24>

Genome Biology

RESEARCH

Open Access

## Aging of blood can be tracked by DNA methylation changes at just three CpG sites

Carola Ingrid Weidner<sup>1†</sup>, Qiong Lin<sup>2†</sup>, Carmen Maiké Koch<sup>1</sup>, Lewin Eisele<sup>3</sup>, Fabian Beier<sup>4</sup>, Patrick Ziegler<sup>4</sup>, Dirk Olaf Bauerschlag<sup>5</sup>, Karl-Heinz Jöckel<sup>1</sup>, Raimund Erbel<sup>6</sup>, Thomas Walter Mühleisen<sup>7,8,9</sup>, Martin Zenke<sup>7</sup>, Tim Henrik Brummendorf<sup>4</sup> and Wolfgang Wagner<sup>1†</sup>

*Human Molecular Genetics*, 2014, Vol. 23, No. 5 1186–1201  
doi:10.1093/hmg/ddt531  
Advance Access published on October 26, 2013

## Cross-sectional and longitudinal changes in DNA methylation with age: an epigenome-wide analysis revealing over 60 novel age-associated CpG sites

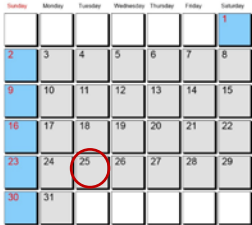
Ines Florath<sup>1,\*</sup>, Katja Butterbach<sup>1</sup>, Heiko Müller<sup>1</sup>, Melanie Beyerle-Hudler<sup>2</sup> and Hermann Brenner<sup>1</sup>

# EDAD EPIGENÉTICA: edad cronológica versus edad biológica

**Individuo**

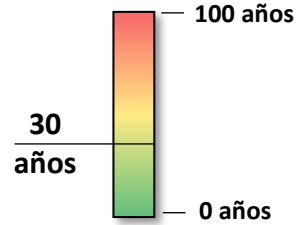
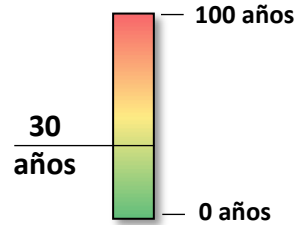


**Fecha de nacimiento**



25.03.1991

**Edad cronológica**



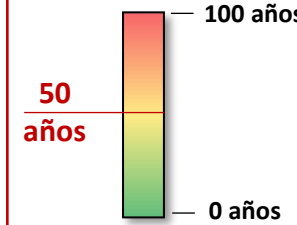
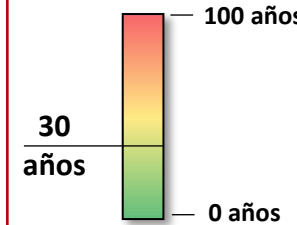
**Hábitos**

- Fumador: NO
- Consumo alcohol: NO
- Dieta equilibrada: SÍ
- Ejercicio físico: SÍ
- ...

- Fumador: SÍ
- Consumo alcohol: SÍ
- Dieta equilibrada : NO
- Ejercicio físico: NO
- ...

**DIFERENCIAS INTERINDIVIDUALES EN EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO**

**Riesgo de enfermedad**



- Bajo

- Moderado

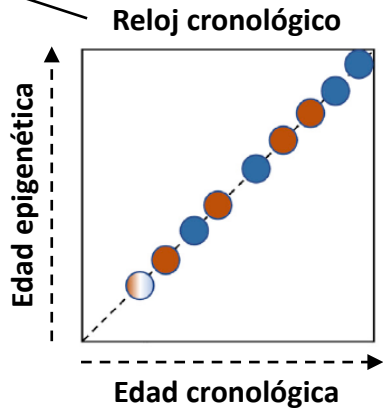


CpGs cronológicas y biológicas son marcadores diferentes, reflejando diferentes procesos subyacentes

Biomarcador predictivo de edad cronológica

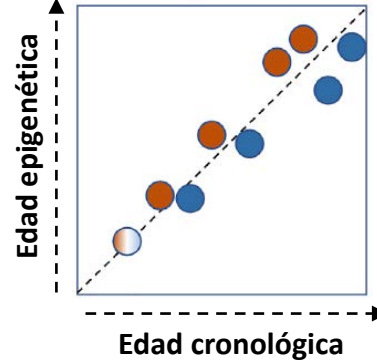
**Biomarcador molecular:**

- Metilación ADN

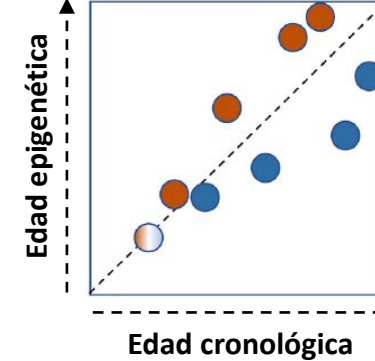


**RELOJES EPIGENÉTICOS**

Reloj híbrido



Reloj biológico

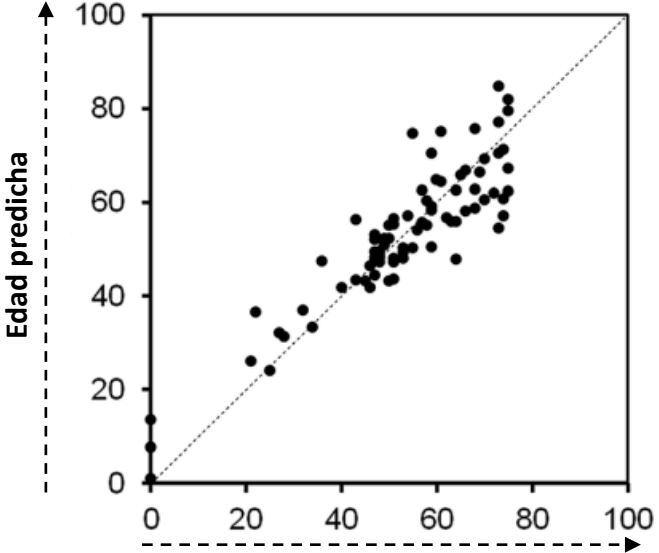


Biomarcador predictivo de enfermedad y mortalidad

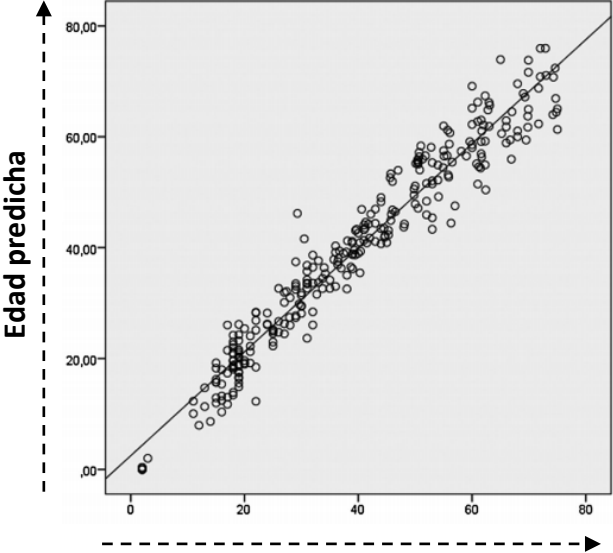
**Biomarcadores moleculares:**

- Metilación ADN
- Metabolismo glucosa
- Función endocrina
- ...

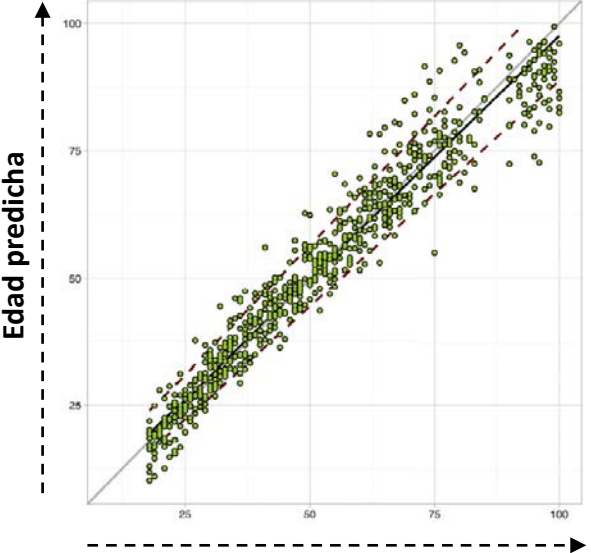
# ESTIMACIÓN EPIGENÉTICA DE LA EDAD



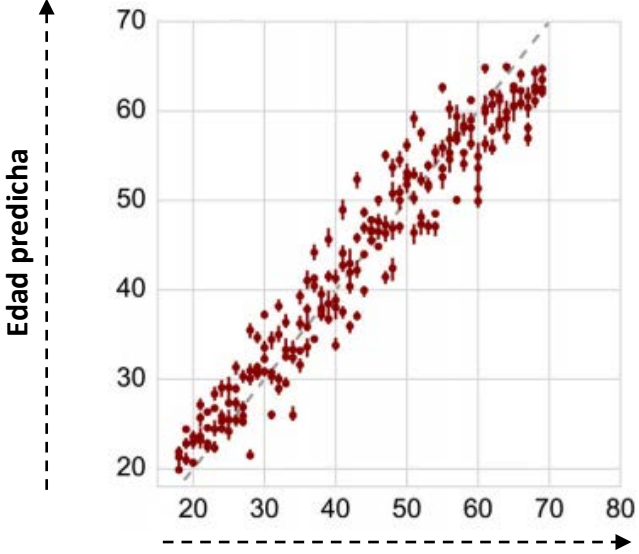
(Weidner et al, 2014)



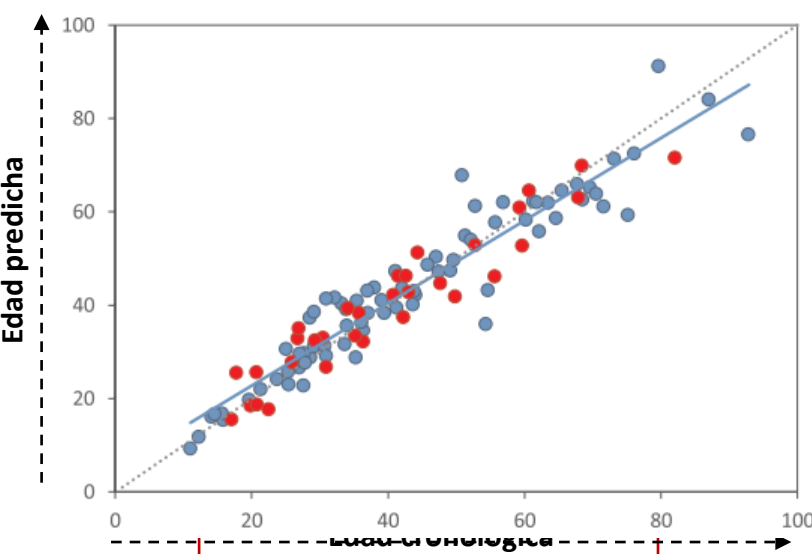
(Zbiac-Piekarska et al, 2015)



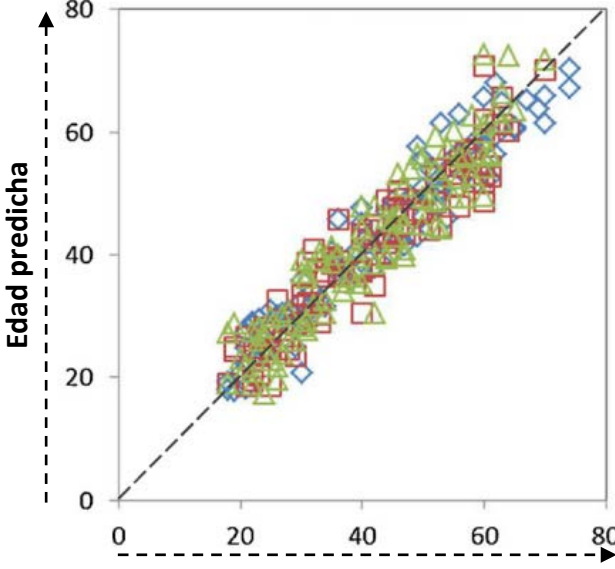
(Freire-Aradas et al, 2016)



(Naue et al, 2017)



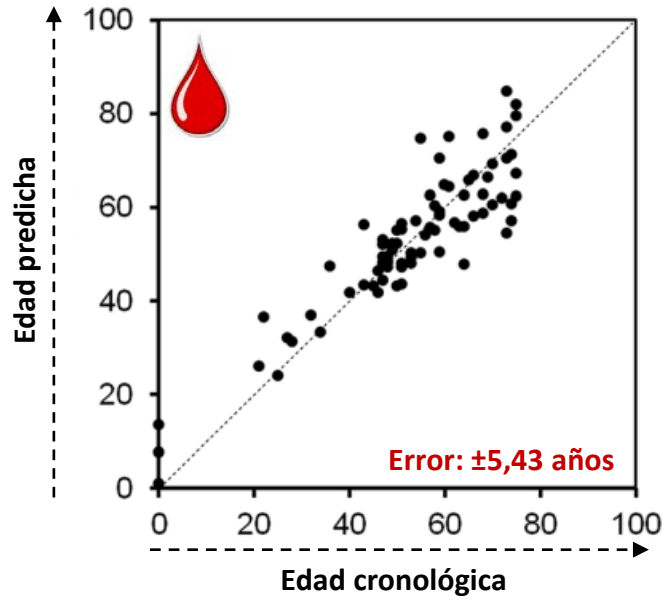
(Field et al, 2018; Fig. 3) (Aliferi et al, 2018)



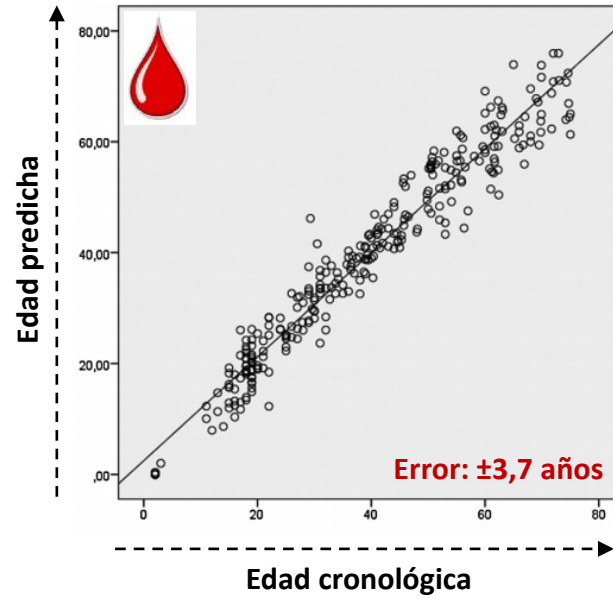
(Jung et al, 2019)



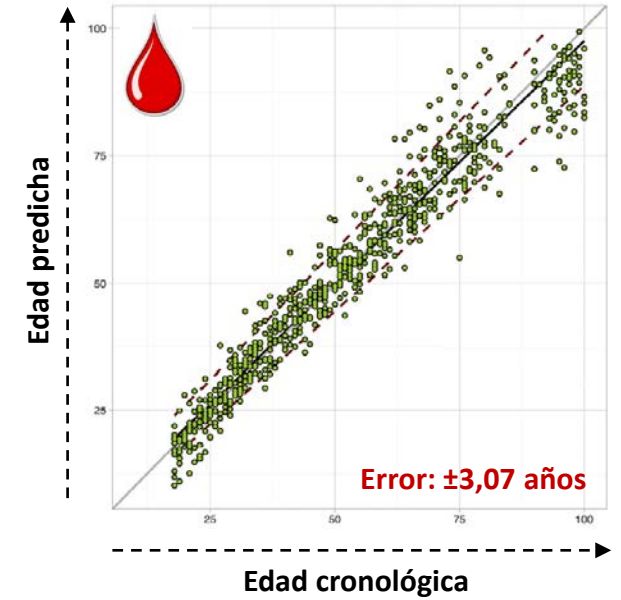
# ESTIMACIÓN EPIGENÉTICA DE LA EDAD



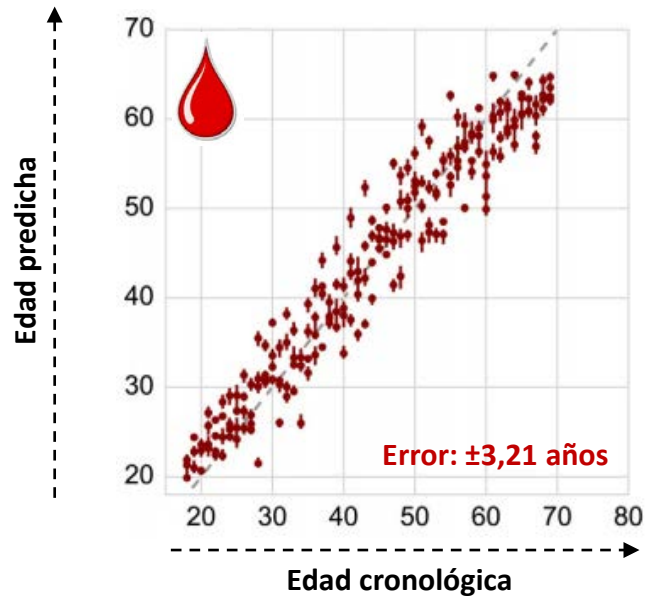
(Weidner et al, 2014)



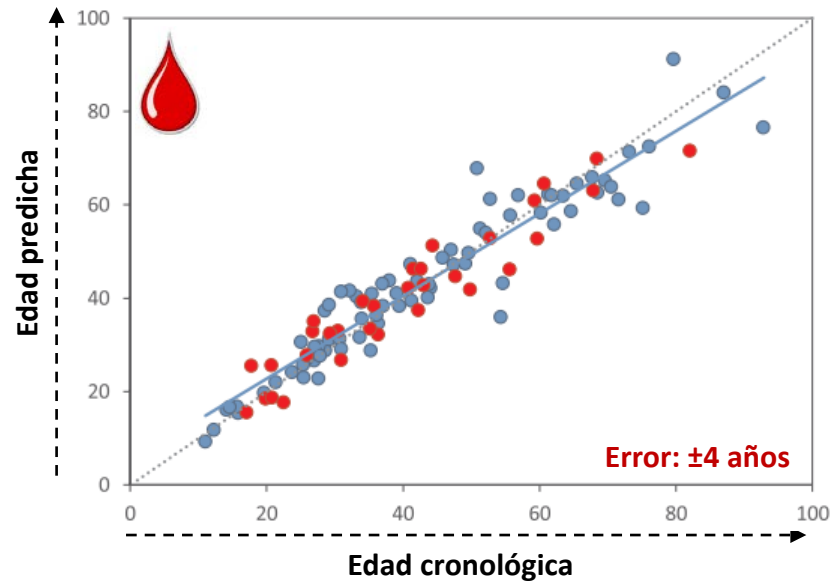
(Zbiac-Piekarska et al, 2015)



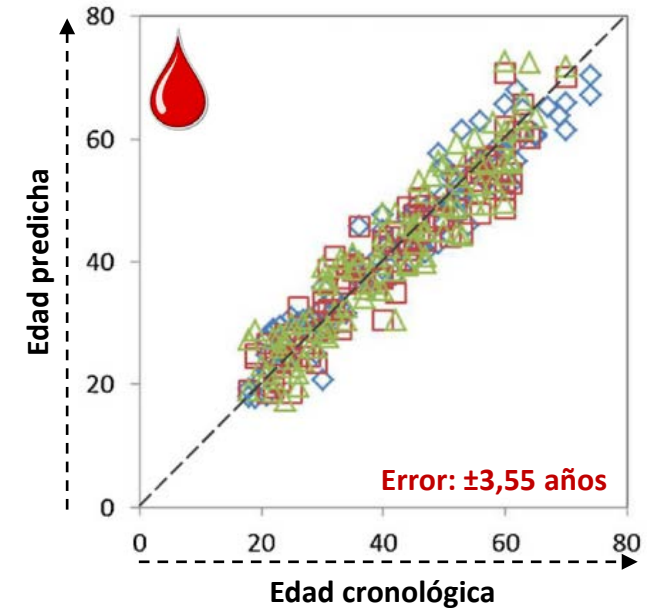
(Freire-Aradas et al, 2016)



(Naue et al, 2017)

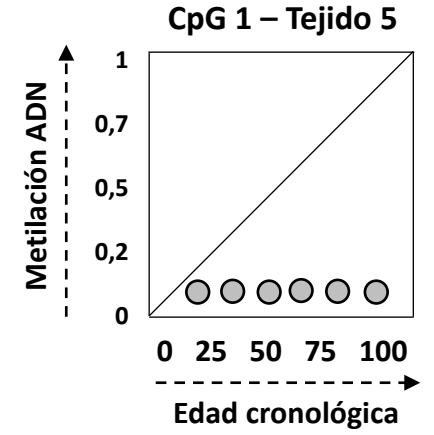
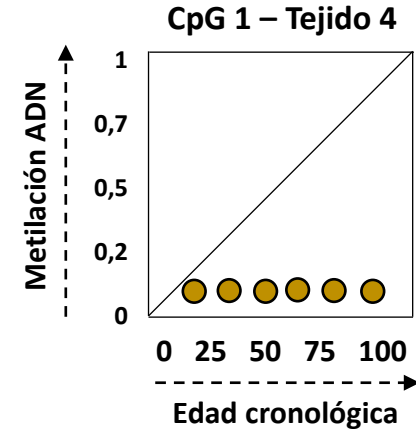
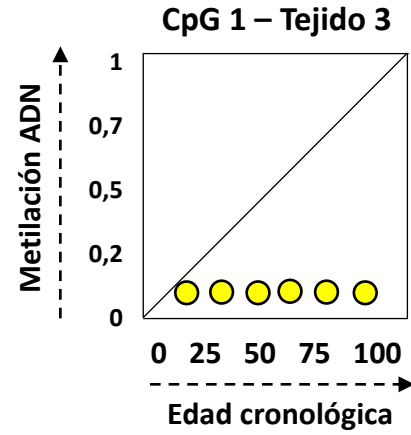
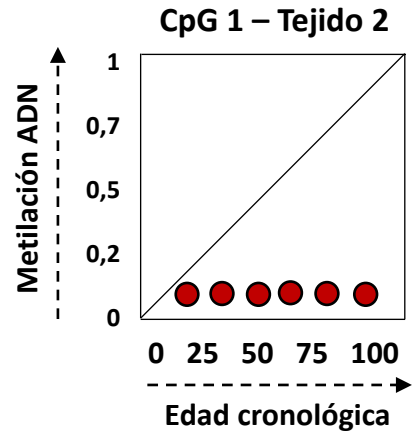
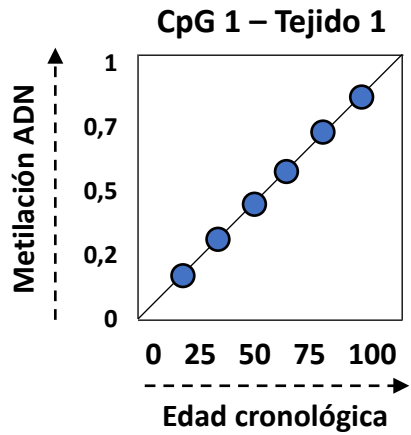


(Aliferi et al, 2018)

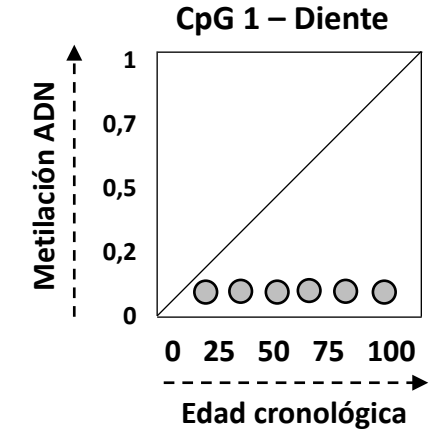
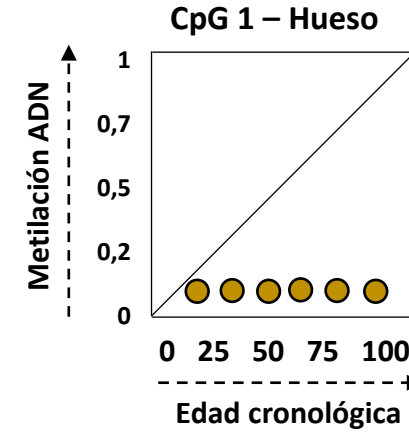
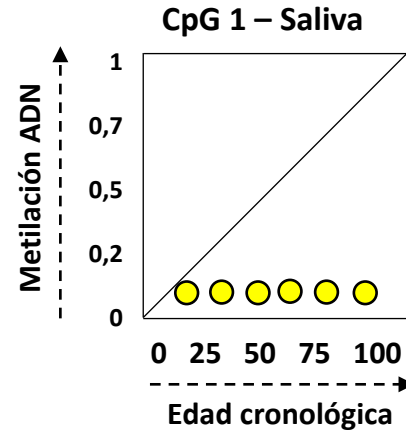
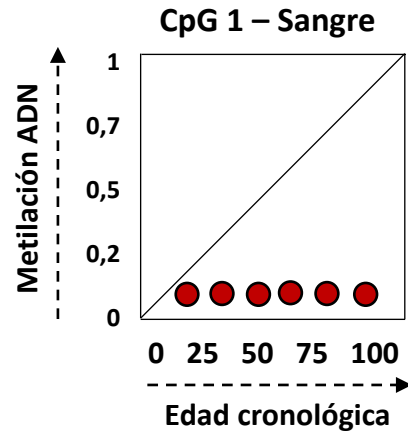
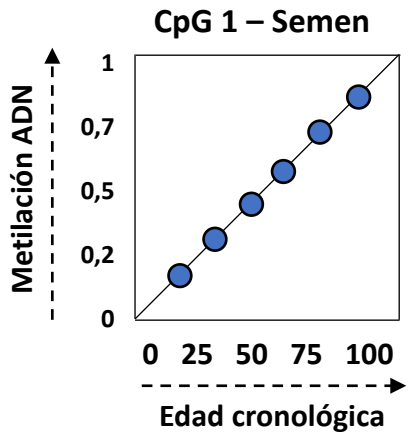


(Jung et al, 2019)

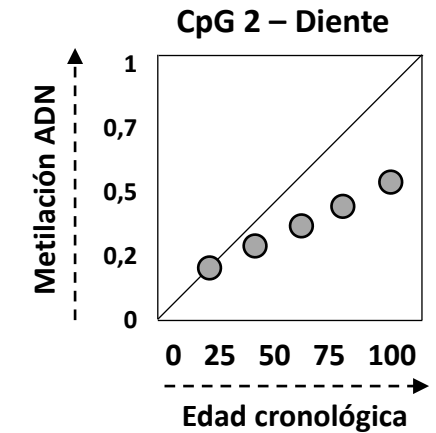
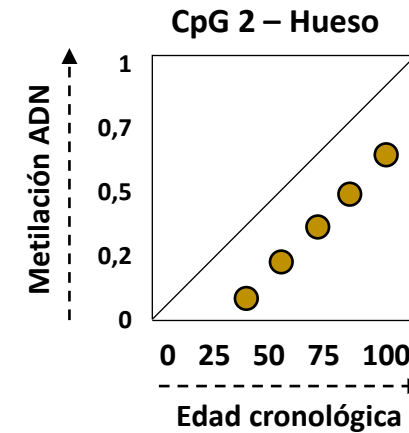
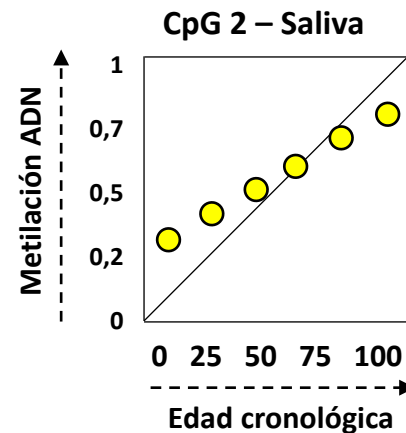
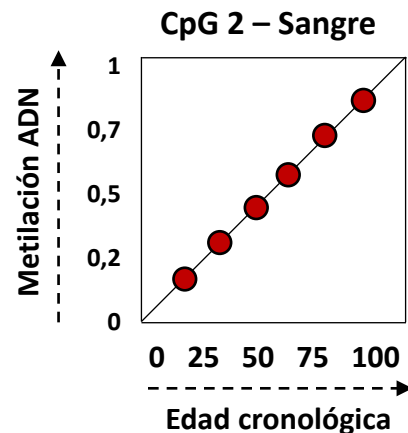
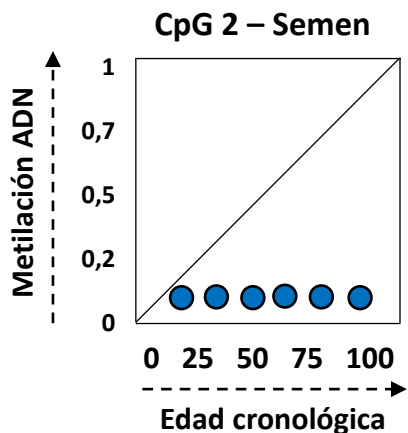
- CpG correlacionada con la edad en un tejido, pero no en los demás



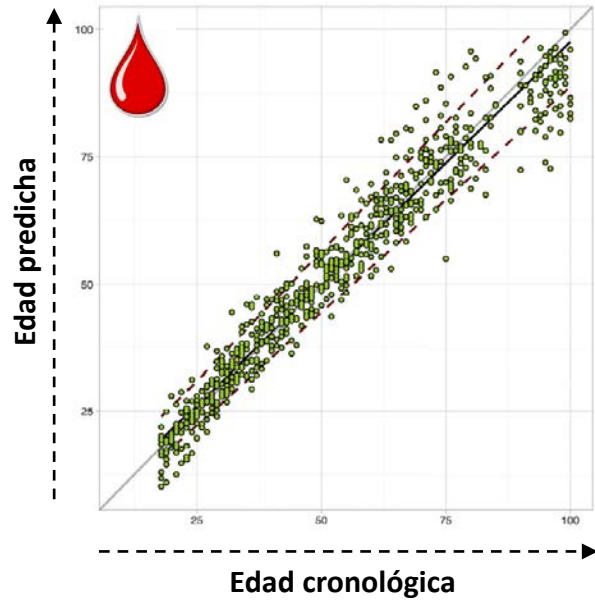
- CpG correlacionada con la edad en un tejido, pero no en los demás



- CpG correlacionada con la edad en dos o más tejidos, pero a diferente escala

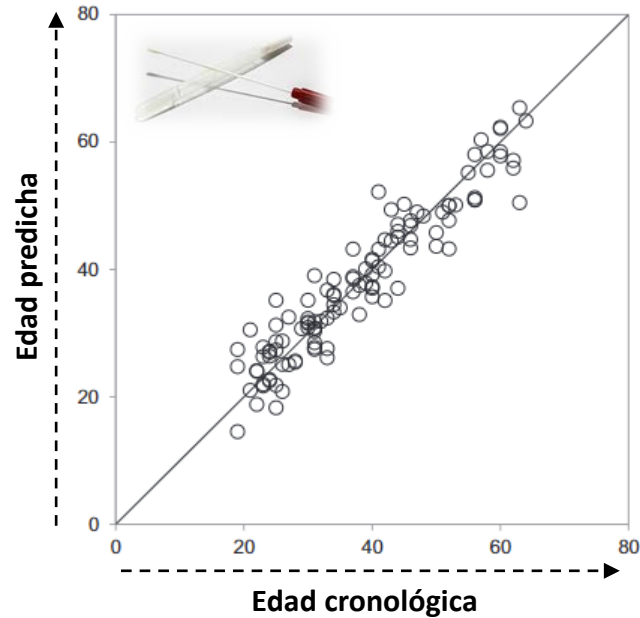


# MODELOS DE PREDICCIÓN DE LA EDAD TEJIDO-ESPECÍFICOS



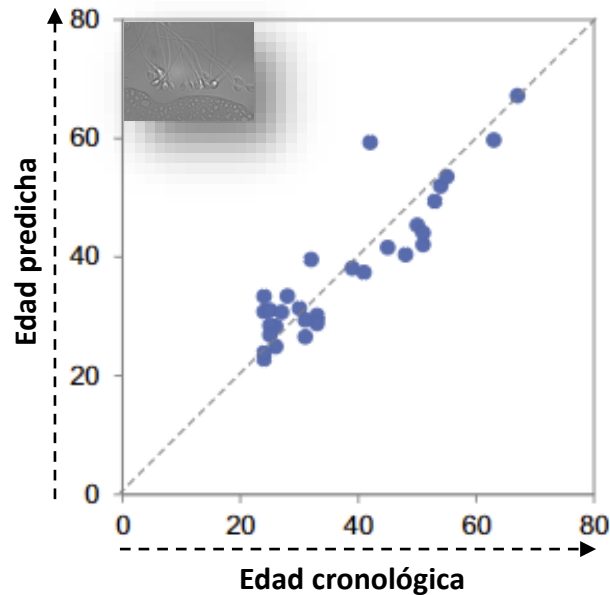
- Tejido: SANGRE
- Training set → N=725
- 18-104 años
- Error:  $\pm 3,07$  años
- 7 CpGs:
  - ELOVL2
  - ASPA
  - PDE4C
  - FHL2
  - CCDC102B
  - C1orf132
  - CR\_23
- EpiTYPER®

(Freire-Aradas et al, 2016)



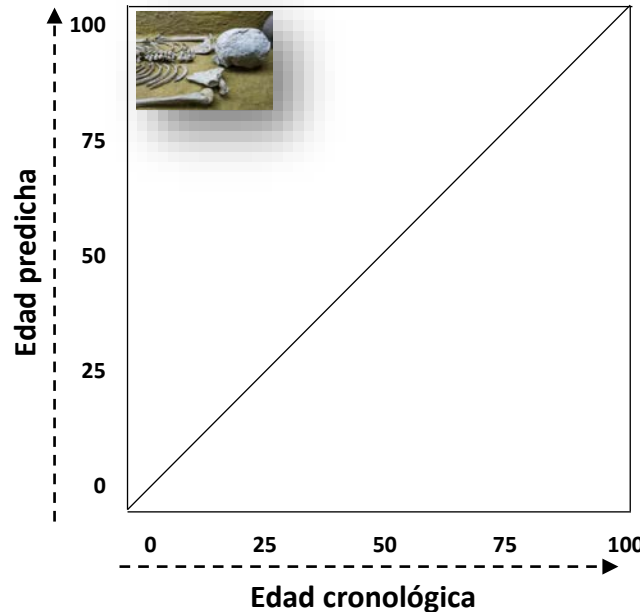
- Tejido: SALIVA
- Training set → N=113
- 18-65 años
- Error:  $\pm 3,13$  años
- 6 CpGs:
  - SST
  - CNGA3
  - KLF14
  - TSSK6
  - TBR1
  - SLC12A5
- SNaPshot™

(Hong et al, 2017)



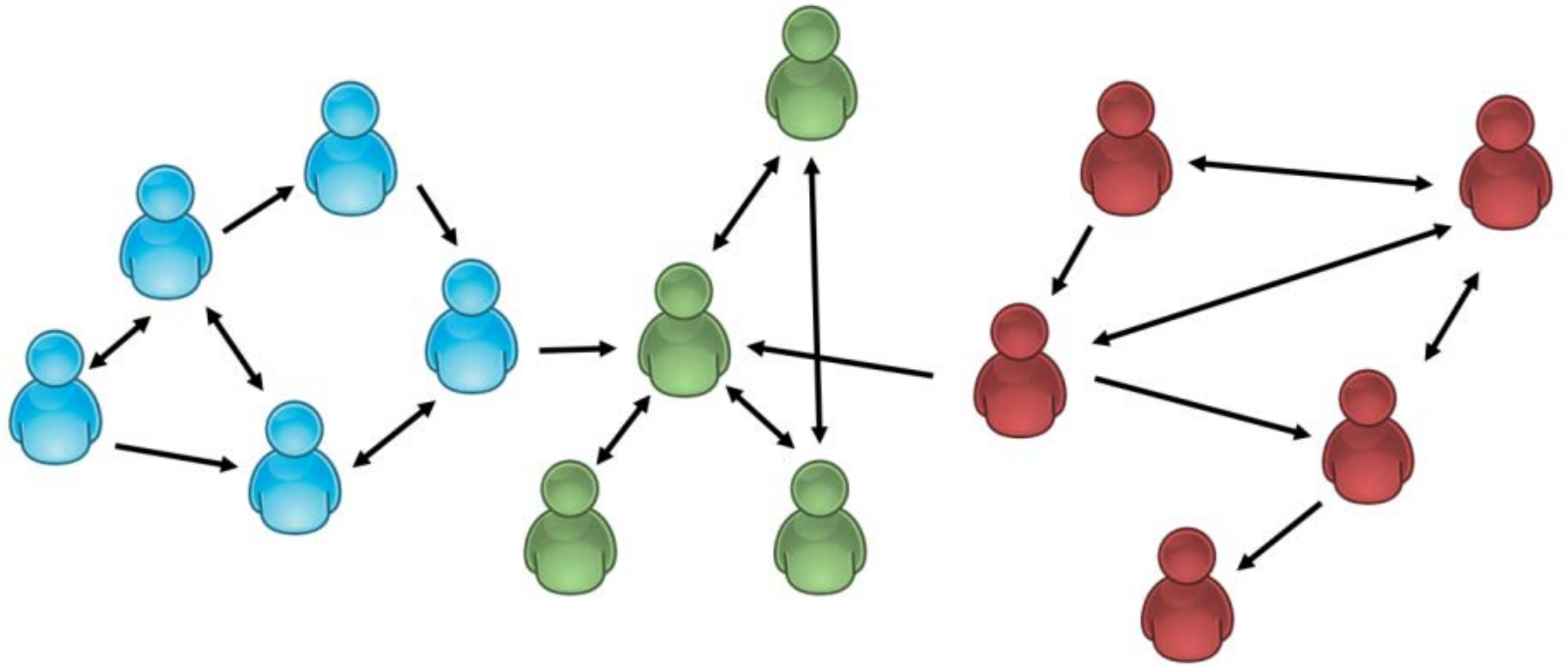
- Tejido: SEMEN
- Training set → N=68
- 20-73 años
- Error:  $\pm 4,7$  años
- 3 CpGs:
  - TTCTB
  - NOX4
  - NoGene
- SNaPshot™

(Lee et al, 2015)



- Tejido: RESTOS ESQUELÉTICOS
- Fase actual: búsqueda de CpGs correlacionadas con la edad en hueso/diente.

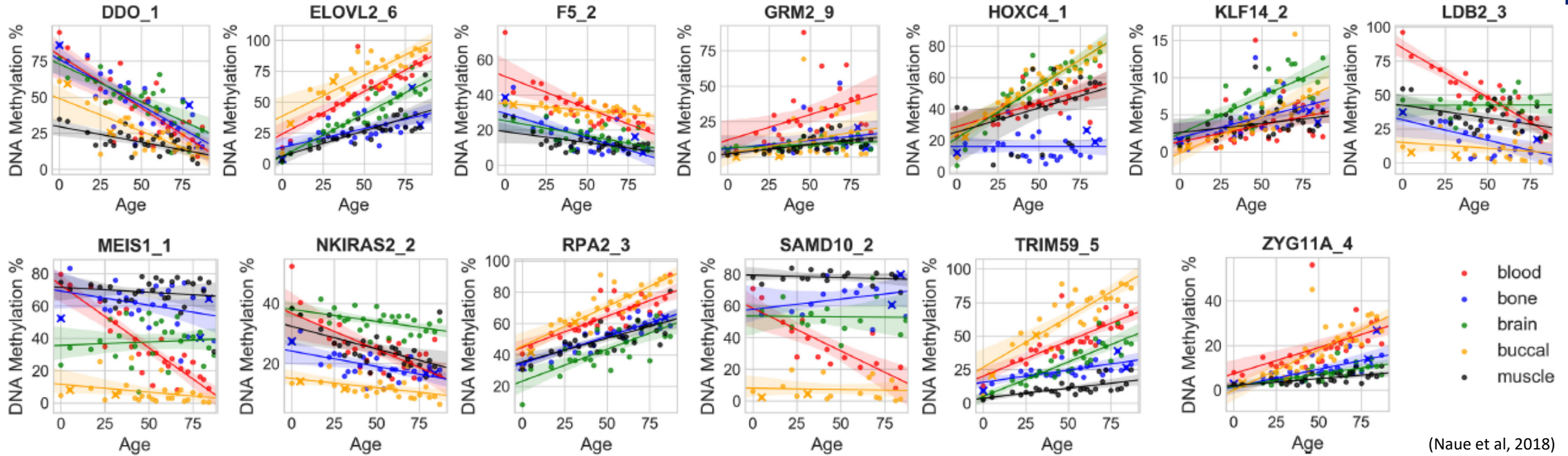




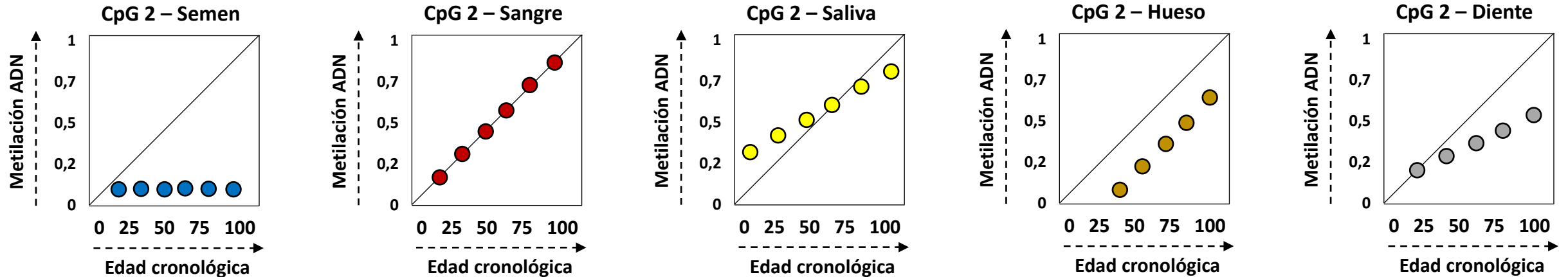
## Estimación edad en restos esqueléticos



# Estimación edad en restos esqueléticos



- CpG correlacionada con la edad en dos o más tejidos, pero a diferente escala



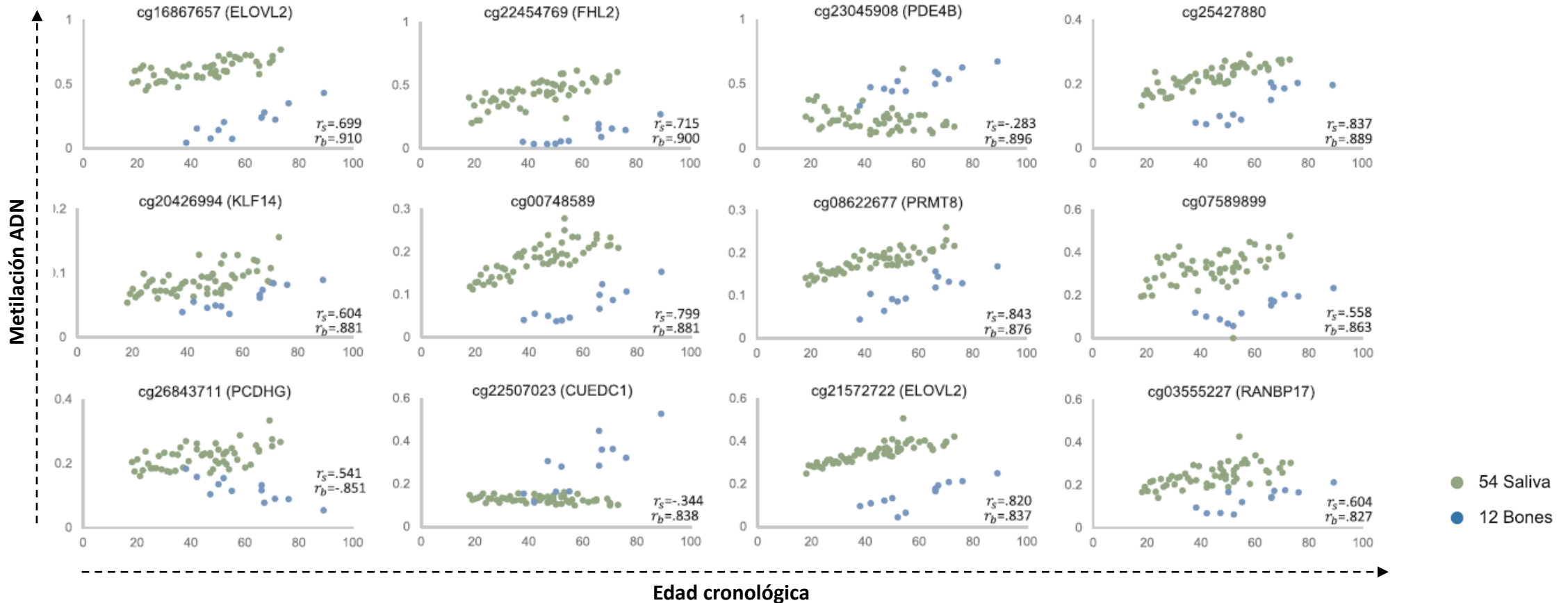
# Estimación edad en restos esqueléticos

## Muestras estudiadas:

- 12 muestras de huesos
- 31-96 años

## CpGs estudiadas:

- > 850000 CpGs (todo el genoma) → 38 CpGs correlacionadas con la edad en hueso



Research paper

Epigenetic age signatures in bones

Hwan Young Lee<sup>a,b,\*</sup>, Sae Rom Hong<sup>c,d</sup>, Ji Eun Lee<sup>a</sup>, In Kwan Hwang<sup>c</sup>, Nam Ye Kim<sup>e</sup>, Jeong Min Lee<sup>a</sup>, Jan Fleckhaus<sup>f</sup>, Sang-Eun Jung<sup>c</sup>, Yang Han Lee<sup>c</sup>

Contents lists available at ScienceDirect

Forensic Science International: Genetics

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/fsigen](http://www.elsevier.com/locate/fsigen)



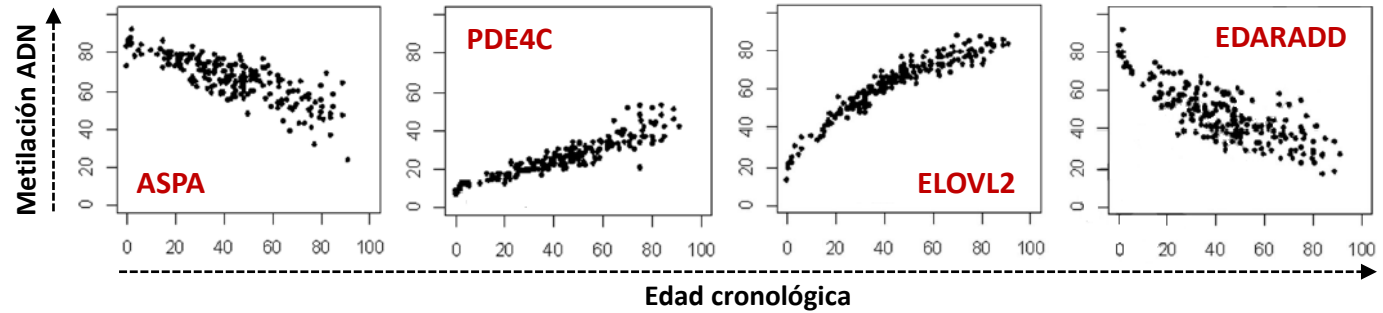


## Estimación edad en restos esqueléticos

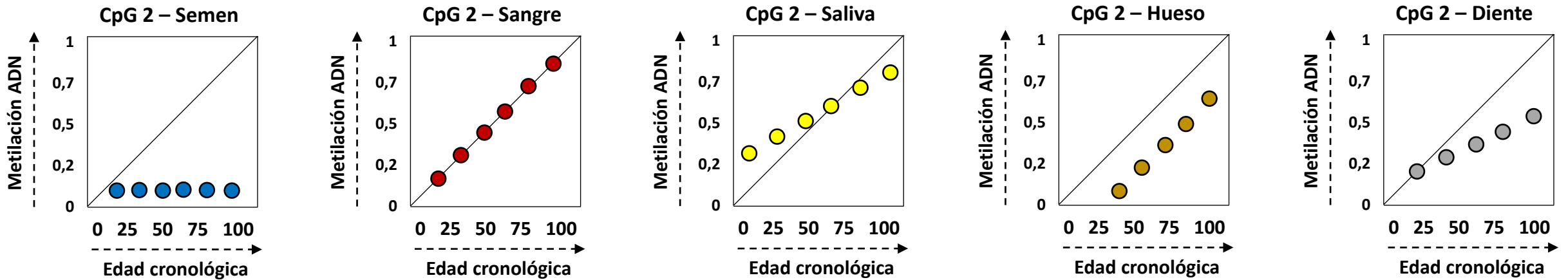


## Bekaert et al, 2015

- Sangre
- Pirosecuenciación
- MAE:  $\pm 3.75$  años
- 4 CpG-model:
  - ASPA
  - PDE4C
  - ELOVL2
  - EDARADD



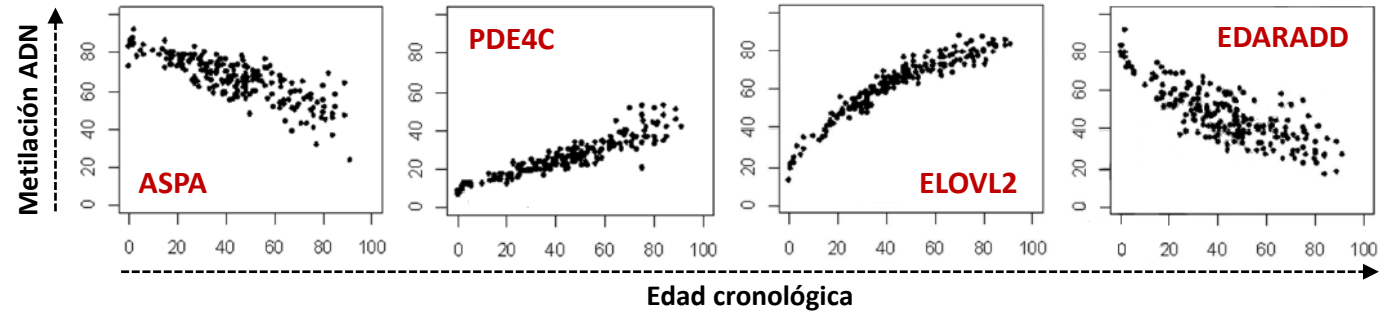
- CpG correlacionada con la edad en dos o más tejidos, pero a diferente escala



# Estimación edad en restos esqueléticos

## Bekaert et al, 2015

- Sangre
- Pirosecuenciación
- MAE:  $\pm 3.75$  años
- 4 CpG-model:
  - ASPA
  - PDE4C
  - ELOVL2
  - EDARADD



## Bekaert et al, 2015

- **SANGRE**
- Pirosecuenciación
- MAE:  $\pm 3.75$  años
- 4 CpG-model:
  - ASPA
  - PDE4C
  - ELOVL2
  - EDARADD



predicciones  
similares



limitaciones  
tamaño de muestra

## Bekaert et al, 2015

- **DIENTES**
- Pirosecuenciación
- MAE:  $\pm 4.84$  años
- 4 CpG-model:
  - ASPA
  - PDE4C
  - ELOVL2
  - EDARADD

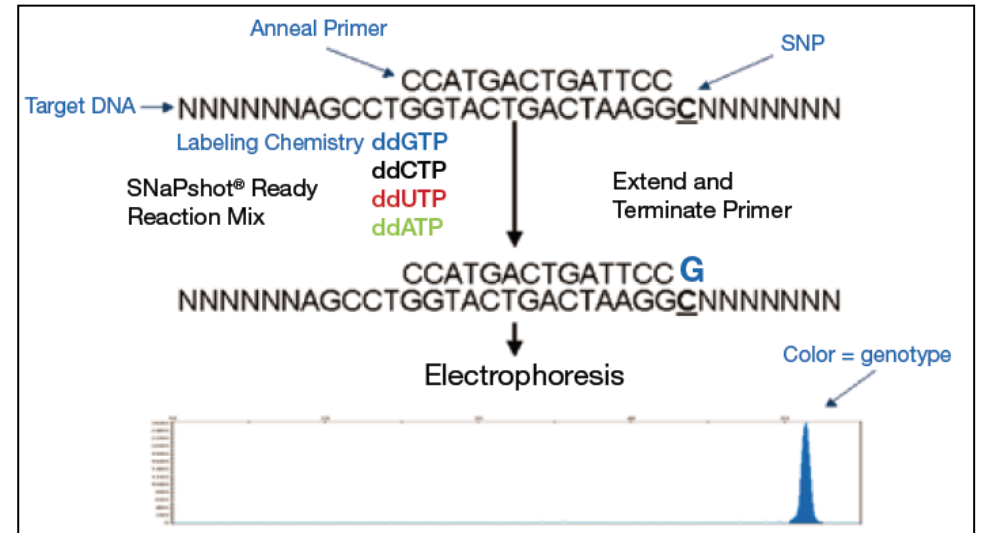
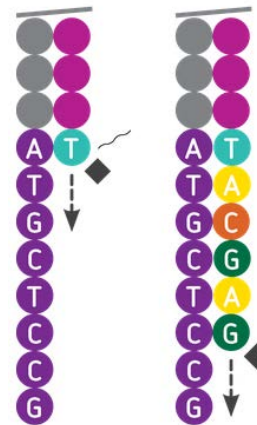
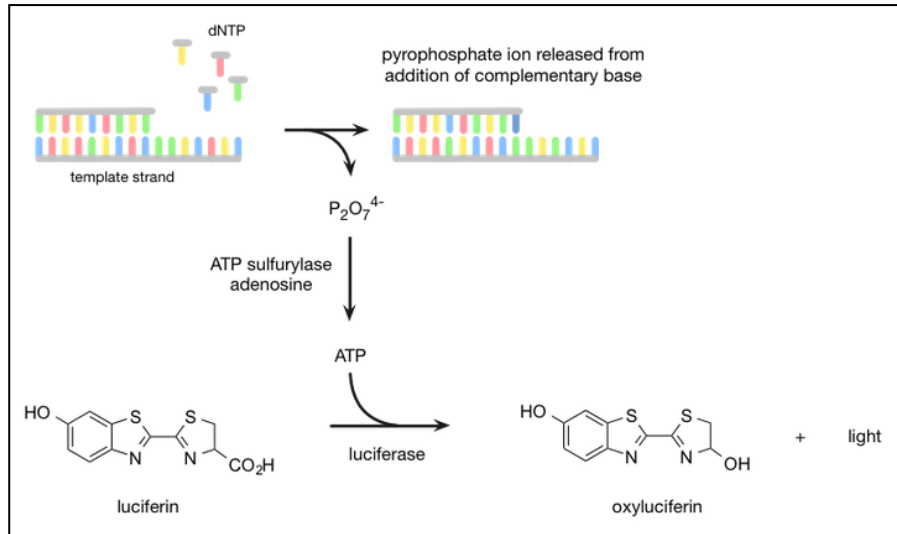
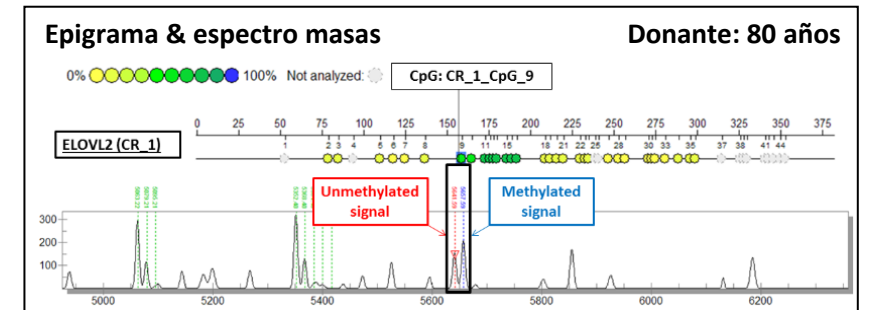
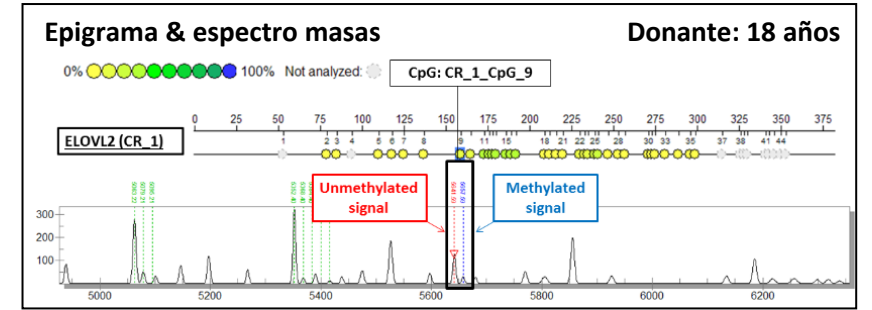
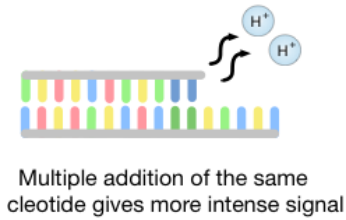
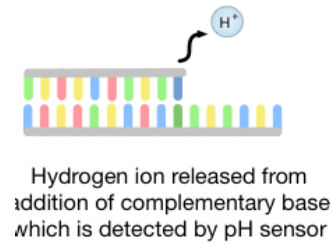
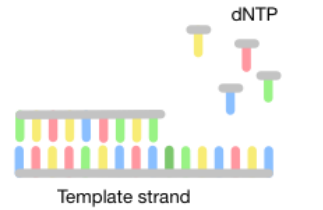
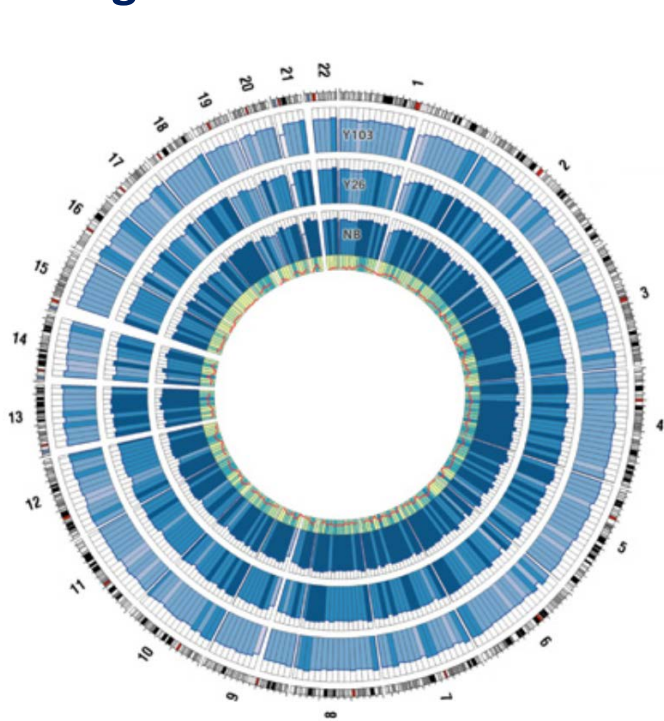


## Giuliani et al, 2016

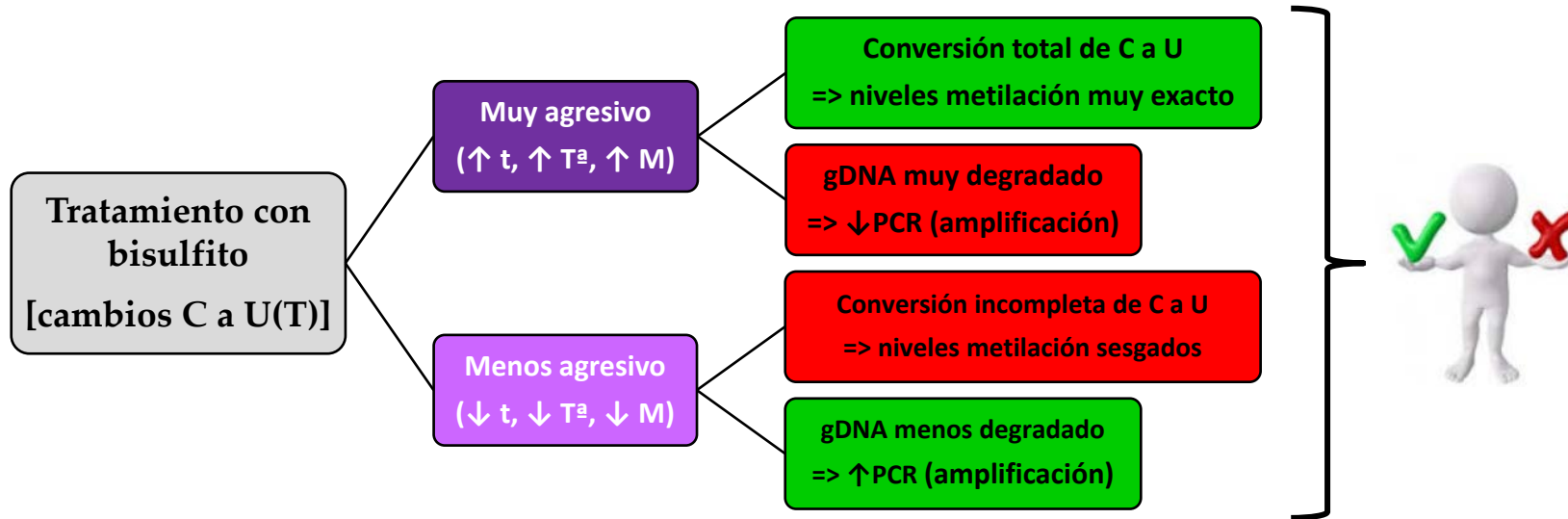
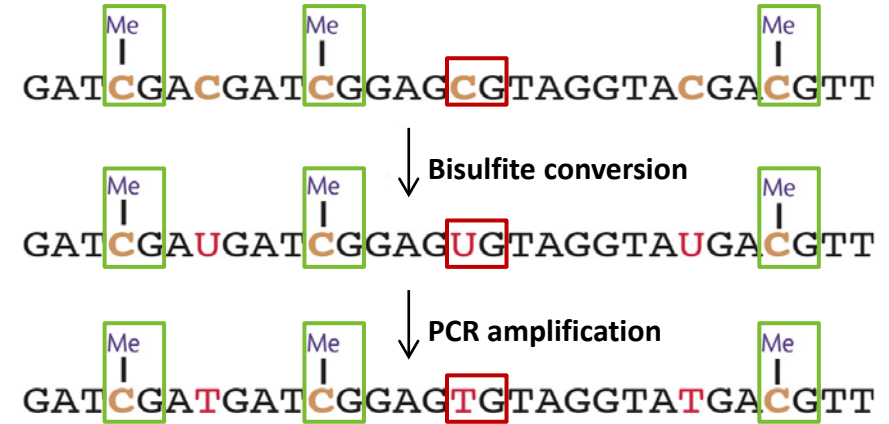
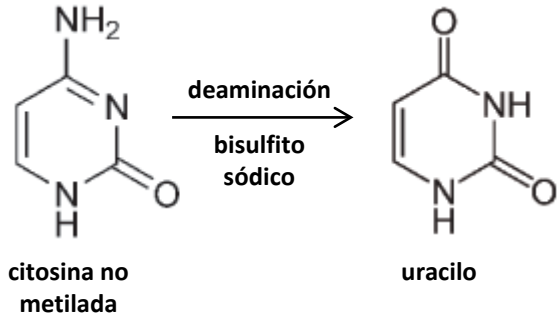
- **DIENTES**
- EpiTYPER
- MAE:  $\pm 1.20-7.07$  años
- 5-13 CpG-model:
  - ELOVL2
  - FHL2
  - PENK



# Tecnologías análisis metilación del ADN



# Conversión con bisulfito (pretratamiento)



## Fragmento de clavícula 1 (87 años) → M1

## Fragmento de clavícula 2 (81 años) → M2

Muestra/CpGs	ELOVL2	ASPA	PDE4C_28	FHL2	CCDC102B	C1orf132	CR_23
M1	0,25	0,32	0,10	0,35	0,09	0,58	0,15
M2	0,25	0,16	0,14	0,27	0,03	0,41	0,08

Age prediction with DNA methylation: blood, 7 CpGs, EpiTYPER

Input the methylation values for the seven CpGs shown on the table below. Blanks will be ignored:

Gene	Internal code	CpG ID	GRCh38 chromosome position
ELOVL2	CR_1_CpG_9	cg21572722	chr6:11044661
ASPA	CR_2_CpG_3	cg02228185	chr17:3476273
PDE4C	CR_4_CpG_27.28.29	none	chr19:18233127/31/33
FHL2	CR_12_1_CpG_3	cg06639320	chr2:105399282
CCDC102B	CR_13_CpG_2	cg19283806	chr18:68722183
C1orf132	CR_21_CpG_11	none	chr1:207823715
not associated	CR_23_CpG_3	cg07082267	chr16:85395429

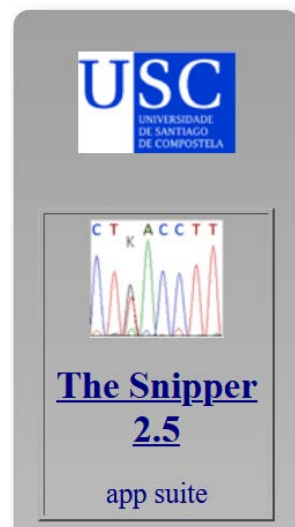
Name	CR_1_CpG_9	CR_2_CpG_3	CR_4_CpG_27.28.29	CR_12_1_CpG_3	CR_13_CpG_2	CR_21_CpG_11	CR_23_CpG_3
Values	0.25	0.32	0.1	0.35	0.09	0.58	0.15

Clear values Calculate

You can also [download several prediction examples](#), including twin samples.

Warning: parameter CR\_23\_CpG\_3=0.15 is out of range: age prediction may be unreliable. Range of parameter CR\_23\_CpG\_3 is [0.22, 0.625] (0.1 and 0.9 quantiles, respectively).

The predicted age is 56.43 (in years). One parameter is out of range so an age prediction interval cannot be given.



Age prediction with DNA methylation: blood, 7 CpGs, EpiTYPER

Input the methylation values for the seven CpGs shown on the table below. Blanks will be ignored:

Gene	Internal code	CpG ID	GRCh38 chromosome position
ELOVL2	CR_1_CpG_9	cg21572722	chr6:11044661
ASPA	CR_2_CpG_3	cg02228185	chr17:3476273
PDE4C	CR_4_CpG_27.28.29	none	chr19:18233127/31/33
FHL2	CR_12_1_CpG_3	cg06639320	chr2:105399282
CCDC102B	CR_13_CpG_2	cg19283806	chr18:68722183
C1orf132	CR_21_CpG_11	none	chr1:207823715
not associated	CR_23_CpG_3	cg07082267	chr16:85395429

Name	CR_1_CpG_9	CR_2_CpG_3	CR_4_CpG_27.28.29	CR_12_1_CpG_3	CR_13_CpG_2	CR_21_CpG_11	CR_23_CpG_3
Values	0.25	0.16	0.14	0.27	0.03	0.41	0.08

Clear values Calculate

You can also [download several prediction examples](#), including twin samples.

Warning: parameter CR\_2\_CpG\_3=0.16 is out of range: age prediction may be unreliable. Range of parameter CR\_2\_CpG\_3 is [0.18, 0.875] (0.1 and 0.9 quantiles, respectively).

Warning: parameter CR\_23\_CpG\_3=0.08 is out of range: age prediction may be unreliable. Range of parameter CR\_23\_CpG\_3 is [0.22, 0.625] (0.1 and 0.9 quantiles, respectively).

The predicted age is 66.7 (in years). 2 parameters are out of range so an age prediction interval cannot be given.

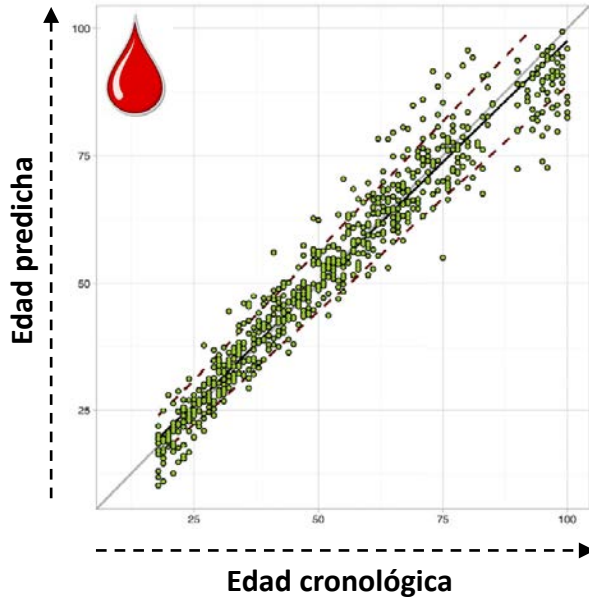
**Edad predicha: 56,43 años**

**Aviso: CR\_23 está fuera de rango → predicción de la edad puede ser no fiable**

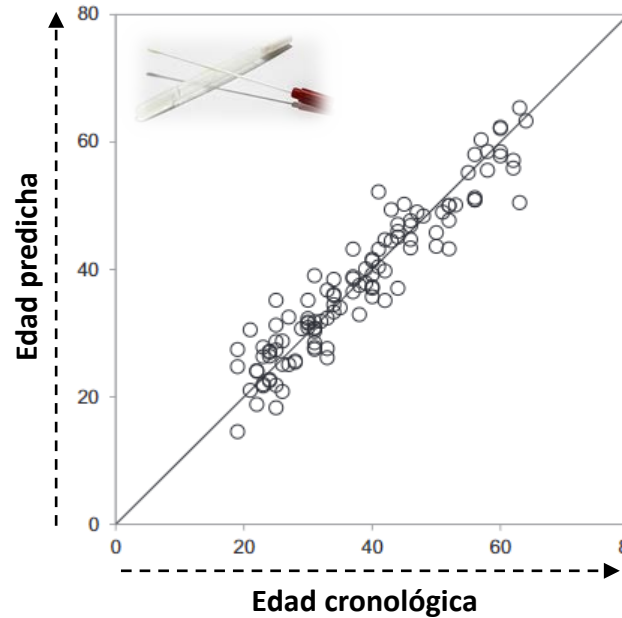
**Edad predicha: 66,7 años**

**Aviso: CR\_2 y CR\_23 están fuera de rango → predicción de la edad puede ser no fiable**

# MODELOS DE PREDICCIÓN DE LA EDAD TEJIDO-ESPECÍFICOS



- Tejido: SANGRE
- Training set → N=725
- 18-104 años
- Error:  $\pm 3,07$  años
- 7 CpGs:
  - ELOVL2
  - ASPA
  - PDE4C
  - FHL2
  - CCDC102B
  - C1orf132
  - CR\_23
- EpiTYPER®

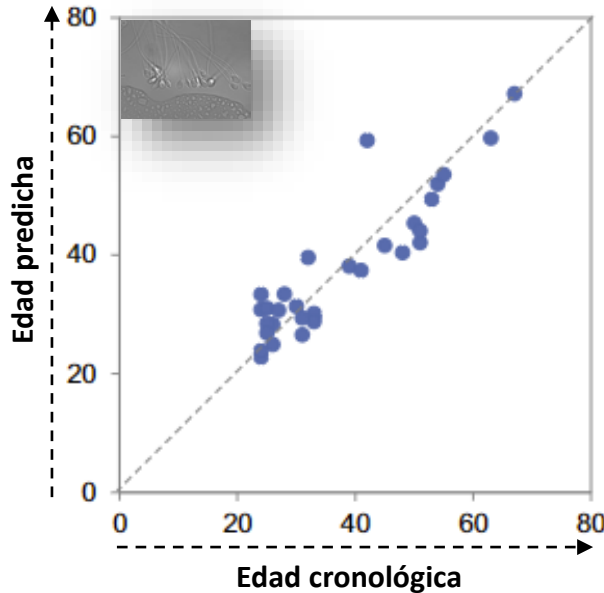


- Tejido: SALIVA
- Training set → N=113
- 18-65 años
- Error:  $\pm 3,13$  años
- 6 CpGs:
  - SST
  - CNGA3
  - KLF14
  - TSSK6
  - TBR1
  - SLC12A5
- SNaPshot™



(Freire-Aradas et al, 2016)

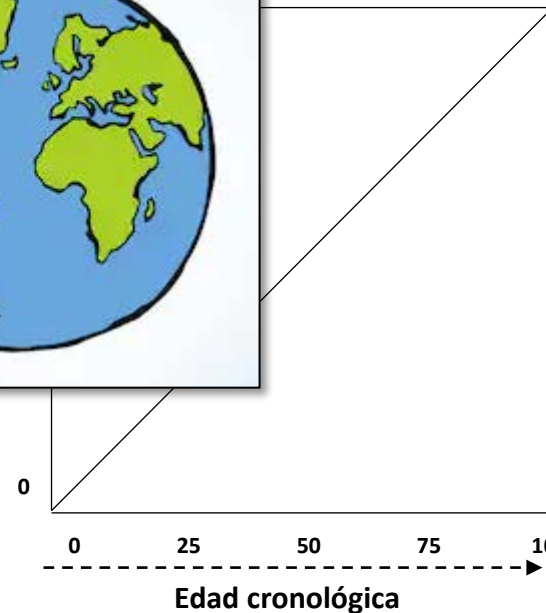
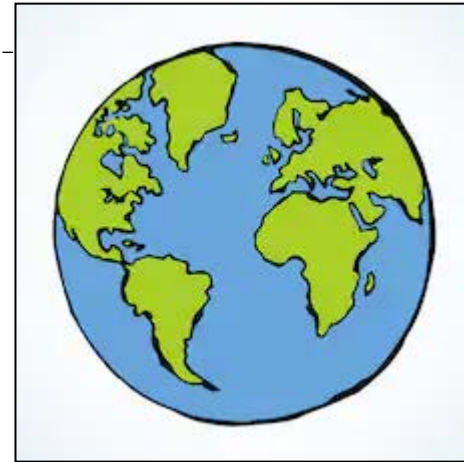
(Hong et al, 2017)



- Tejido: SEMEN
- Training set → N=68
- 20-73 años
- Error:  $\pm 4,7$  años
- 3 CpGs:
  - TTCTB
  - NOX4
  - NoGene
- SNaPshot™



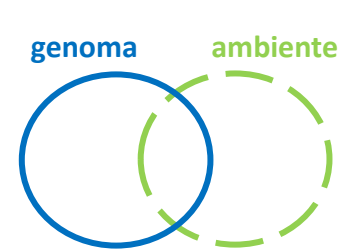
(Lee et al, 2015)



- Tejido: RESTOS ESQUELÉTICOS
- Fase actual: búsqueda de CpGs correlacionadas con la edad en hueso/diente.

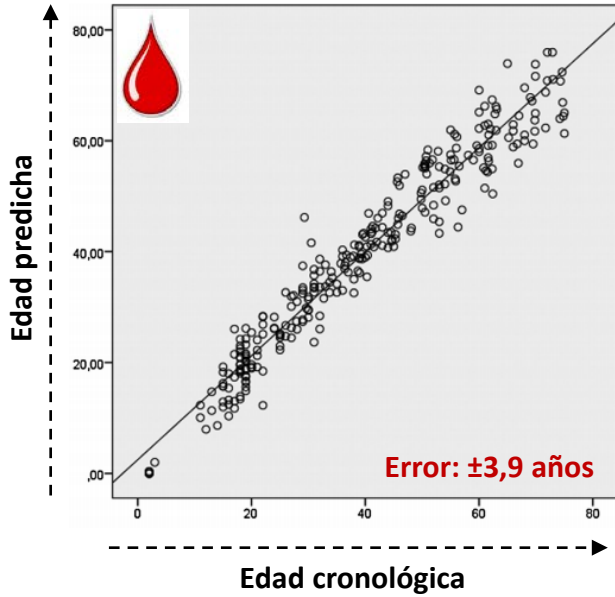


No podemos asumir *a priori* que los modelos de predicción de la edad sean universales



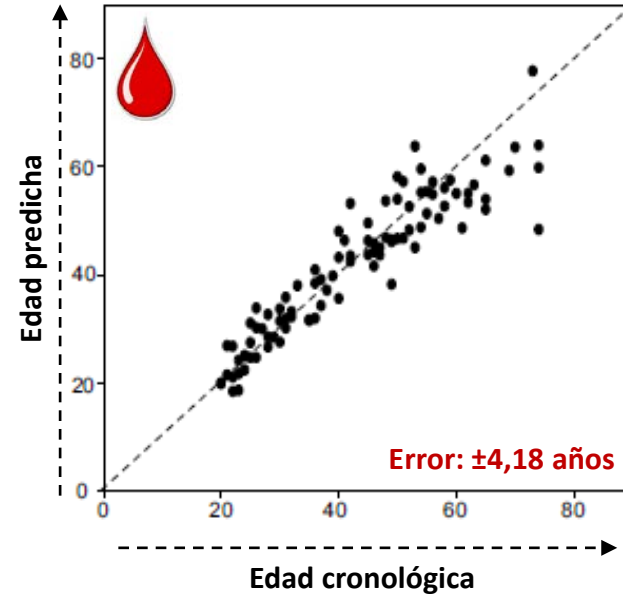


# No podemos asumir *a priori* que los modelos de predicción de la edad sean universales



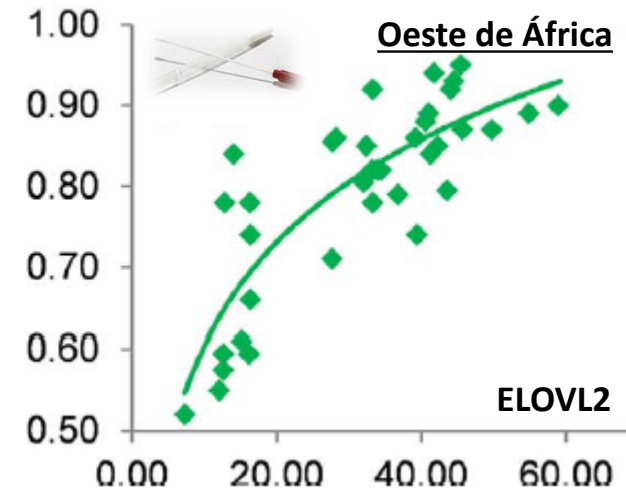
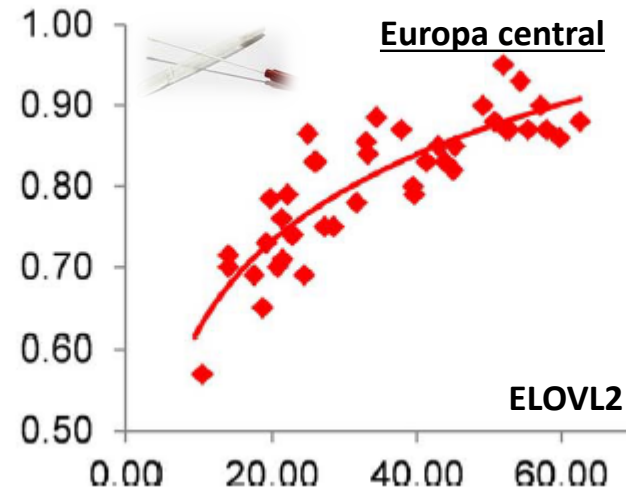
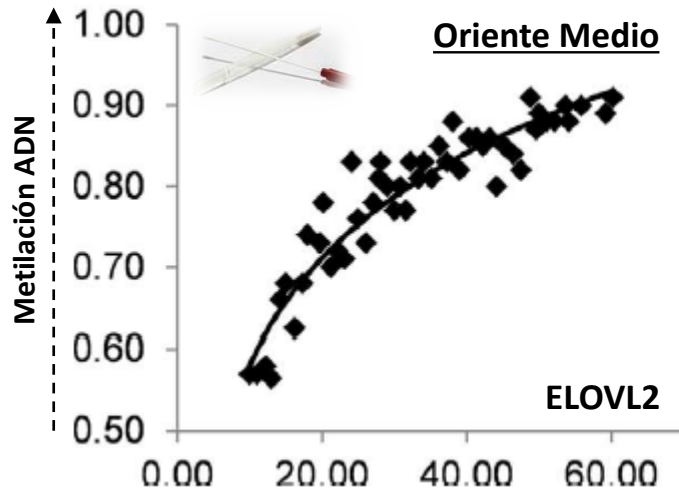
(Zbiec-Piekarska et al, 2015)

- Tejido: SANGRE
- Training set → Europeos
- N=300 (2-75 años)
- Error:  $\pm 3,9$  años
- 5 CpGs:
  - ELOVL2
  - C1orf132
  - TRIM59
  - KLF14
  - FHL2
- Pirosecuenciación



(Cho et al, 2017)

- Tejido: SANGRE
- Testing set → Coreanos
- N=100 (20-74 años)
- Error:  $\pm 4,18$  años
- 5 CpGs:
  - ELOVL2
  - C1orf132
  - TRIM59
  - KLF14
  - FHL2
- Pirosecuenciación



(Fleckhaus et al, 2017)

- Tejido: HISOPO BUCAL
- Testing set →
  - Oriente Medio
  - Europa central
  - Oeste de África
- N=50 (10-60 años)
- Pirosecuenciación

- **Metilación del ADN → biomarcador de la edad individual.**
- Modelos de predicción de la edad individual mediante análisis metilación del ADN (CpGs).
- Metilación del ADN es tejido-dependiente → modelos de predicción edad específicos de tejido.
- Errores de predicción  $\approx \pm 3-5$  años.
- Población de estudio *versus* población de referencia → estudiar posibles diferencias.
- Modelos estimación edad en restos esqueléticos necesitan muestras de referencia.



- **Metilación del ADN → biomarcador de la edad individual.**
- **Modelos de predicción de la edad individual mediante análisis metilación del ADN (CpGs).**
- Metilación del ADN es tejido-dependiente → modelos de predicción edad específicos de tejido.
- Errores de predicción  $\approx \pm 3-5$  años.
- Población de estudio *versus* población de referencia → estudiar posibles diferencias.
- Modelos estimación edad en restos esqueléticos necesitan muestras de referencia.



- **Metilación del ADN → biomarcador de la edad individual.**
- **Modelos de predicción de la edad individual mediante análisis metilación del ADN (CpGs).**
- **Metilación del ADN es tejido-dependiente → modelos de predicción edad específicos de tejido.**
- Errores de predicción  $\approx \pm 3-5$  años.
- Población de estudio *versus* población de referencia → estudiar posibles diferencias.
- Modelos estimación edad en restos esqueléticos necesitan muestras de referencia.



- **Metilación del ADN → biomarcador de la edad individual.**
- **Modelos de predicción de la edad individual mediante análisis metilación del ADN (CpGs).**
- **Metilación del ADN es tejido-dependiente → modelos de predicción edad específicos de tejido.**
- **Errores de predicción  $\approx \pm 3-5$  años.**
- Población de estudio *versus* población de referencia → estudiar posibles diferencias.
- Modelos estimación edad en restos esqueléticos necesitan muestras de referencia.



- Metilación del ADN → biomarcador de la edad individual.
- Modelos de predicción de la edad individual mediante análisis metilación del ADN (CpGs).
- Metilación del ADN es tejido-dependiente → modelos de predicción edad específicos de tejido.
- Errores de predicción  $\approx \pm 3-5$  años.
- Población de estudio *versus* población de referencia → estudiar posibles diferencias.
- Modelos estimación edad en restos esqueléticos necesitan muestras de referencia.



- Metilación del ADN → biomarcador de la edad individual.
- Modelos de predicción de la edad individual mediante análisis metilación del ADN (CpGs).
- Metilación del ADN es tejido-dependiente → modelos de predicción edad específicos de tejido.
- Errores de predicción  $\approx \pm 3-5$  años.
- Población de estudio *versus* población de referencia → estudiar posibles diferencias.
- Modelos estimación edad en restos esqueléticos necesitan muestras de referencia.



*Muchas gracias*

**Dra. Ana Freire Aradas**  
**Investigadora Postdoctoral**  
**Unidad de Genética Forense**  
**Universidad de Santiago de Compostela**

[ana.freire@usc.es](mailto:ana.freire@usc.es)