

Influencia de la edad biológica epigenética en complicaciones y pronóstico de la hemorragia subaracnoidea aneurismática

Adrià Macias

Servicio de Neurología. Hospital del Mar Barcelona.

Grupo NEUVAS. Hospital del Mar Research Institute.

Enero 2024

Introducción

Hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSA)

Ruptura aneurismática con extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo

5% del total de eventos cerebrovasculares

Asocia un alto grado de **discapacidad y mortalidad** en pacientes jóvenes:

- 42.3% pacientes tratados tienen mal outcome a los 3 meses (mRS 3-6)
- 18.4% mortalidad a los 3 meses, 22.9% al año, 29.0% a los 5 años

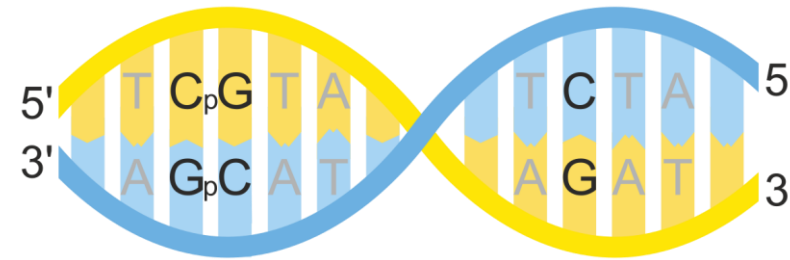
Importancia de encontrar biomarcadores predictores de pronóstico / complicaciones.



Bases epigenética

Varios marcadores epigenéticos descritos en las últimas décadas:

- **Metilación de DNA**
- Modificaciones en histonas
- Remodelación cromatina
- RNA no codificante



Metilación DNA (DNAm):

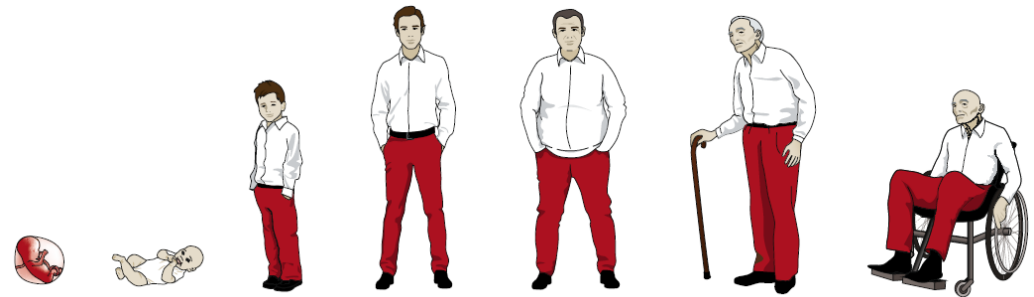
- Adición reversible de grupos –metil a nucleótidos citosina principalmente en dinucleótidos CpG.
- Puede ocurrir a varios niveles (promotor, cuerpo del gen) con distintos efectos.
- En general la metilación se asocia con la **silenciación** de genes.
- La epigenética es **específica de cada tejido y subtipo celular**.
- Varía significativamente a lo largo de la vida (**biomarcador de envejecimiento**).

Edad biológica

Edad biológica/epigenética: deterioro de la capacidad funcional independiente de la edad cronológica, resultado de la interacción entre genética y entorno.

La estimación de la edad epigenética en un grupo de individuos con la misma edad cronológica podría ayudar a determinar el **impacto** de factores estresantes endógenos o exógenos en el envejecimiento biológico.

Los cambios epigenéticos son **reversibles**, por lo que las estimaciones de DNAm pueden ser útiles para validar intervenciones anti-envejecimiento.



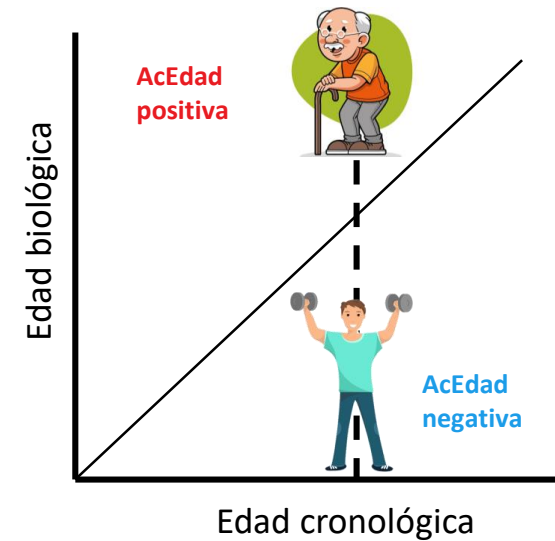
Relojes epigenéticos

Grupos de CpG combinados con un **algoritmo matemático** para estimar la edad (en años) de una fuente de DNA.

Herramienta más fiable para estimar edad desde la fecundación hasta las edades más avanzadas del ser humano.

A cada CpG se le asigna un coeficiente y se obtiene la fórmula del reloj.

- **Aceleración de la edad (AcEdad):** diferencia entre Edad-B y Edad-C.
 - **Positiva:** paciente “envejecido” biológicamente.
 - **Negativa:** paciente “rejuvenecido” biológicamente.



Biomarcador de otras patologías

La edad estimada por DNAm se asocia con múltiples condiciones **asociadas a edad**.

A nivel **neurológico** se han encontrado asociaciones con:

- Enfermedad de Alzheimer y carga amiloide
- Rendimiento cognitivo
- Enfermedad de Huntington
- Enfermedad de Parkinson
- Ictus

Table 1 | Age-related conditions linked to epigenetic age acceleration in specific tissues

Condition	Source of DNA	Age estimator*	Refs
Alzheimer disease	Prefrontal cortex	Horvath's clock	62,87
Amyloid load and neuropathology	Prefrontal cortex	Horvath's clock	62,87
Blood pressure (systolic)	Blood	Hannum's clock	13
Body mass index	Liver	Horvath's clock	85
Cancer	Blood	All clocks	66-68,151
Cardiovascular disease	Blood	DNAm PhenoAge	59
Coronary heart disease	Blood	DNAm PhenoAge	59
Cellular senescence (oncogene-induced)	Various	Horvath's clock	95
Centenarian (offspring status)	Blood	Horvath's clock	65
Cholesterol, HDL (not LDL)	Blood	Hannum's clock and DNAm PhenoAge	13,59
Cognitive performance	Blood and brain	Horvath's clock and DNAm PhenoAge	59,61
C-reactive protein	Blood	All	13,59
Diet (carotenoids)	Blood	Hannum's clock and DNAm PhenoAge	13,59
Dementia	Blood	DNAm PhenoAge	59
Down syndrome	Blood and brain	Horvath's clock	9
Education	Blood	Hannum's clock and DNAm PhenoAge	13,59
Exercise (recreational)	Blood	Hannum's clock and DNAm PhenoAge	13,59
Frailty	Blood	Horvath's clock and DNAm PhenoAge	59,61,64
Gender	Blood and brain	All	11
Gestational week	Blood and brain	Horvath's clock	119,120
Glucose	Blood	All	13,59
Huntington disease	Blood and brain	Horvath's clock	152
Income	Blood	Hannum's clock and DNAm PhenoAge	13,59
Insulin levels	Blood	All	13,59
Menopause	Blood and saliva	Horvath's clock	12
Mortality (all-cause)	Blood	All	31,38,73,74
Obesity	Liver and blood	All clocks	13,59
Osteoarthritis	Cartilage	Horvath's clock	153
Parkinson disease	Blood	All	63
Pubertal development	Blood	Horvath's clock	36,121
Sleep	Blood	Hannum's clock	60
Smoking	Blood	DNAm PhenoAge	59
TERT expression	Blood and fibroblasts	Horvath's clock	89
Triglycerides	Blood	All	13,59
Walking speed	Blood	DNAm PhenoAge	59
Werner syndrome	Blood	Hannum's clock and Horvath's clock	10

Bioage & Ictus

Pacientes con **ictus isquémico** tienen mayor B-age que pacientes sanos.

Ischemic stroke patients are biologically older than their chronological age

Carolina Soriano-Tárraga¹, Eva Giralt-Steinhauer¹, Marina Mola-Caminal¹, Rosa M. Vivanco-Hidalgo¹, Angel Ois¹, Ana Rodríguez-Campello¹, Elisa Cuadrado-Godia¹, Sergi Sayols-Baixeras^{2,3}, Roberto Elosua², Jaume Roquer^{1,*}, Jordi Jiménez-Conde^{1,*}

B-age es un mejor predictor que C-age de **outcome** tras ictus, **mortalidad** o **recurrencia**

Biological age is better than chronological as predictor of 3-month outcome in ischemic stroke

Carolina Soriano-Tárraga, Marina Mola-Caminal, Eva Giralt-Steinhauer, Angel Ois, Ana Rodríguez-Campello, Elisa Cuadrado-Godia, Alejandra Gómez-González, Rosa M. Vivanco-Hidalgo, Israel Fernández-Cadenas, Natalia Cullell, Jaume Roquer, Jordi Jiménez-Conde

Biological age is a novel biomarker to predict stroke recurrence

Carolina Soriano-Tárraga^{1,2,3,4}, Uxue Lazcano¹, Jordi Jiménez-Conde¹, Angel Ois^{1,4}, Elisa Cuadrado-Godia¹, Eva Giralt-Steinhauer¹, Ana Rodríguez-Campello¹, Alejandra Gomez-Gonzalez¹, Carla Avellaneda-Gómez¹, Rosa M. Vivanco-Hidalgo¹, Jaume Roquer¹

B-age contribuye significativamente a explicar la carga de **hiperintensidades** de sustancia blanca independientemente de C-age.

Article

Epigenetic Clock Explains White Matter Hyperintensity Burden Irrespective of Chronological Age

Joan Jiménez-Balado¹, Eva Giralt-Steinhauer^{1,*}, Isabel Fernández-Pérez¹, Lucía Rey¹, Elisa Cuadrado-Godia^{1,2}, Ángel Ois^{1,2}, Ana Rodríguez-Campello^{1,2}, Carolina Soriano-Tárraga³, Uxue Lazcano⁴, Adrià Macias-Gómez¹, Antoni Suárez-Pérez¹, Anna Revert¹, Isabel Estragués¹, Brigitte Beltrán-Mármol⁵, Santiago Medrano-Martorell⁵, Jaume Capellades⁵, Jaume Roquer^{1,2,*} and Jordi Jiménez-Conde^{1,2,*}

Rejuvenecimiento DNAm

A parte de conocer qué provoca la DNAm, es ésta un factor principal del envejecimiento?

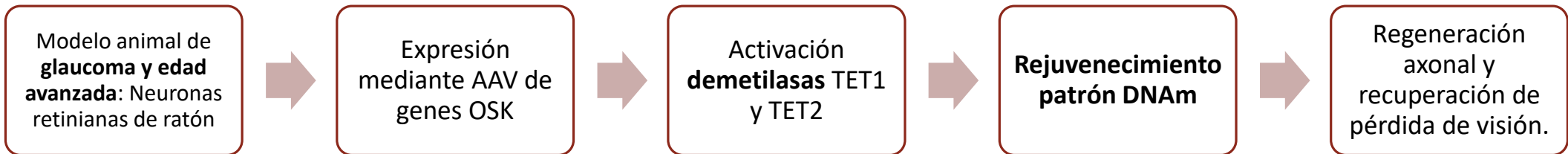
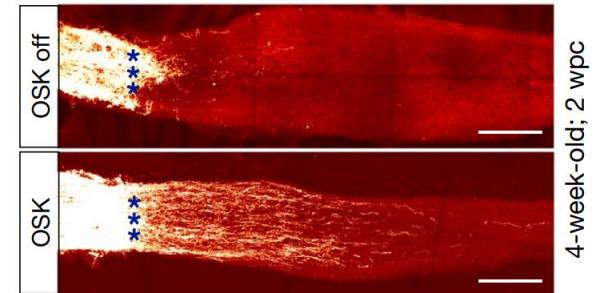
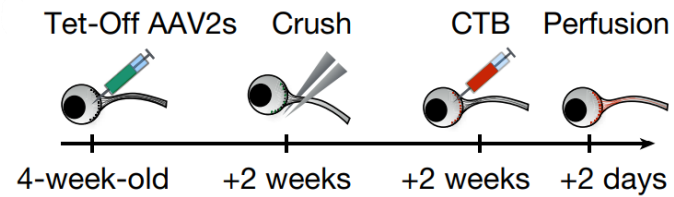
Podríamos, reseteando el metiloma, rejuvenecer el organismo?

Article | [Published: 02 December 2020](#)

nature

Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision

[Yuancheng Lu](#), [Benedikt Brommer](#), [Xiao Tian](#), [Anitha Krishnan](#), [Margarita Meer](#), [Chen Wang](#), [Daniel L. Vera](#)



Influencia de la edad
biológica en
complicaciones y
outcomes de la
hemorragia
subaracnoidea
aneurismática (HSAa)

Bioage & HSA

No hay estudios previos que relacionen Edad-B con HSA

Controversia previa sobre relación entre complicaciones de HSAa (vasoespasmos, DCI) y **edad cronológica**

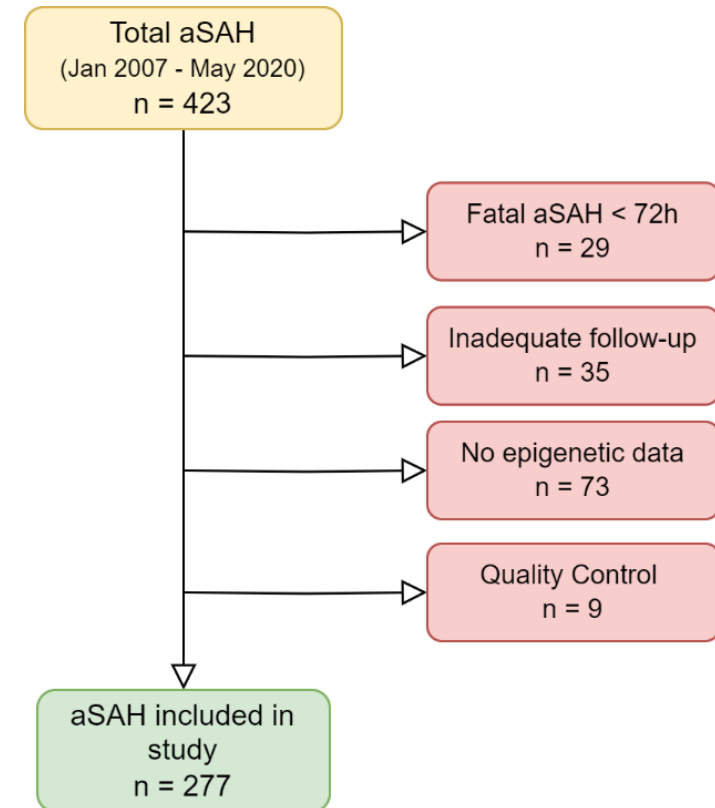
Hipótesis: La edad biológica puede presentar una mayor asociación con los outcomes de HSAa que la edad cronológica.

Objetivo:

- Investigar el rol de la edad biológica epigenética en el desarrollo de complicaciones en la HSAa (vasoespasmos y DCI), mortalidad y mal pronóstico funcional a los 12 meses.

Material y métodos

- **Influencia de la edad biológica en complicaciones y outcomes de la hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa)**
 - Estudio observacional prospectivo Junio 2007 – Mayo 2020.
 - Tras criterios de exclusión: **277 HSAa** incluidas en el estudio.
 - **Endpoints:** desarrollo de vasoespasmo, isquemia cerebral retardada (DCI), mal pronóstico funcional (mRS 3-5) y mortalidad a los 12 meses.
 - Estimación de DNAm: **Illumina** Methylation EPIC Beadchip



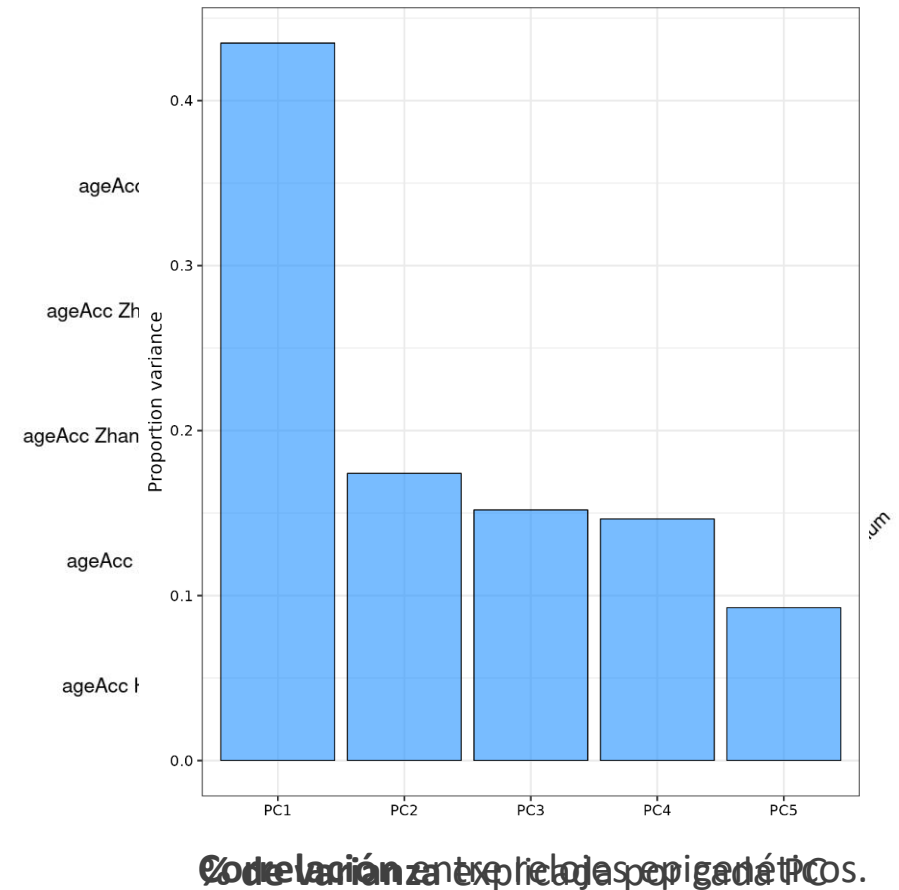
Relojes epigenéticos utilizados

Reloj epigenético	Nº CpG	Origen muestra
Horvath (Horvath et al. 2013)	353 CpGs	Múltiples tejidos (incluye sangre)
Hannum (Hannum et al. 2013)	71 CpGs	Sangre periférica
Levine (PhenoAge) (Levine et al. 2018)	513 CpGs	Sangre periférica
EN (Zhang et al. 2019)	514 CpGs	Sangre periférica y saliva
BLUP (Zhang et al. 2019)	319607 CpGs	Sangre periférica y saliva

Material y métodos

Estadística:

- Modelos multivariados **ANCOVA** ajustados por:
 - Variables fenotípicas **asociadas a un Principal Component Analysis del conjunto de relojes biológicos**: DM, HTA, H&H y tiempo desde inicio de síntomas.
 - Variables ampliamente **descritas en la literatura** actuando sobre DNAm y edad biológica: sexo, tabaquismo.



Resultados

- **Características basales de la muestra de estudio (N = 277)**

Demographic characteristics		Clinico-radiological scales		Aneurysm treatment & characteristics	
Female sex	185 (66.8%)	Modified Fisher scale grade:		Treatment	
Age, years	55.0 (47.0-65.0)	0	3 (1.1%)	Endovascular treatment	206 (74.4%)
Ethnicity		I	31 (11.2%)	Neurosurgical clipping	60 (21.7%)
Caucasian	237 (85.6%)	II	17 (6.1%)	No treatment	11 (3.9%)
Hispanic	30 (10.8%)	III	78 (28.2%)	Time since onset of symptoms	
Other	10 (3.6%)	IV	148 (53.4%)	≤48 hours	207 (74.7%)
Active smoker	103 (37.3%)	Hunt and Hess scale grade		>48 hours	70 (20.9%)
Illicit drug use	36 (13.2%)	1	5 (1.8%)	Aneurysm location	
Vascular risk factors		2	150 (54.1%)	Anterior	245 (88.4%)
Hypertension	133 (48.0%)	3	58 (20.9%)	Posterior	32 (11.6%)
Diabetes mellitus	14 (5.1%)	4	32 (11.6%)	Endpoints	
Dyslipidemia	55 (19.9%)	5	32 (11.6%)	12-month modified Rankin Scale	
Antithrombotic pretreatment:		Previous modified Rankin Scale		0	96 (34.6%)
Antiplatelet	19 (6.9%)	0	262 (94.6%)	1	45 (16.2%)
Anticoagulant	10 (3.6%)	1	11 (4.0%)	2	37 (13.4%)
No	248 (89.5%)	2	1 (0.3%)	3	19 (6.9%)
		3	3 (1.1%)	4	17 (6.1%)
				5	6 (2.2%)
				6	57 (20.6%)
				Vasospasm	143 (51.6%)
				Delayed Cerebral Ischemia	70 (25.3%)

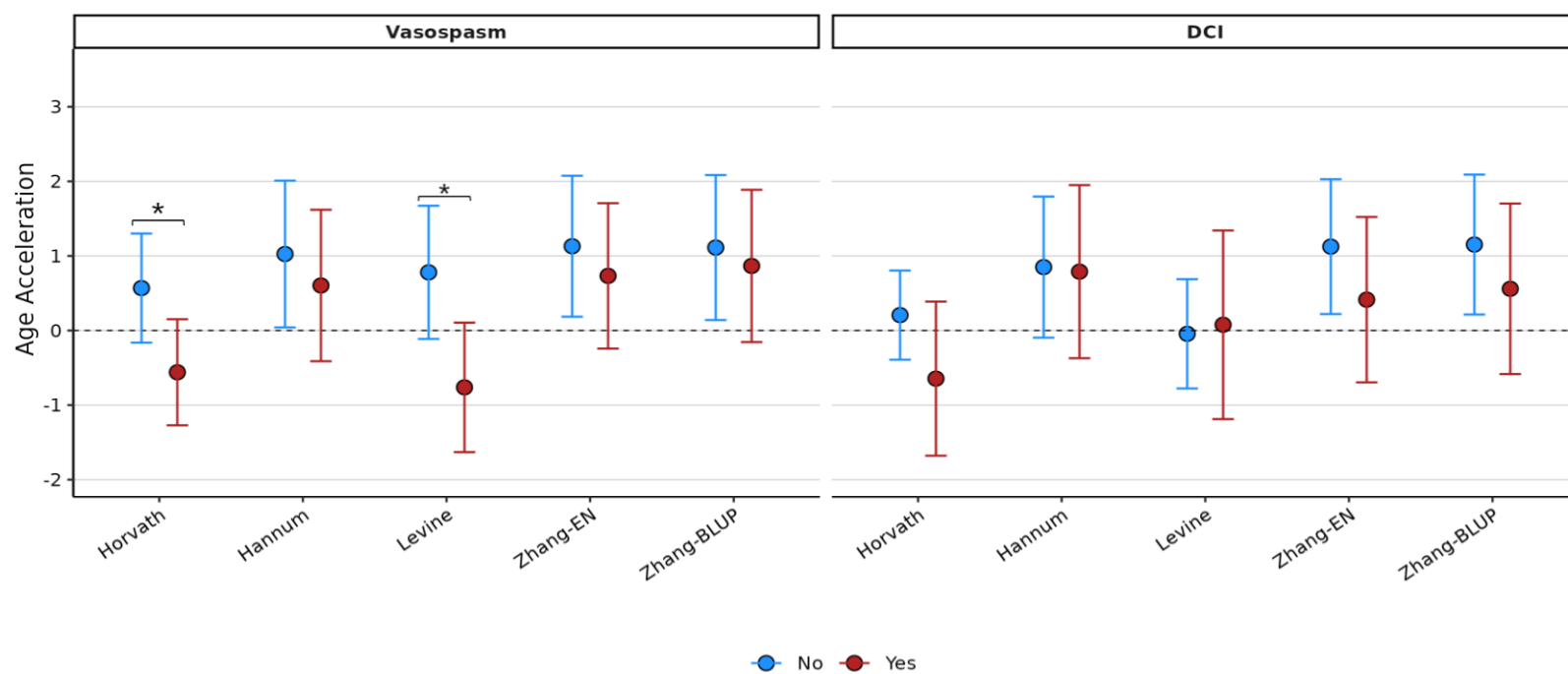
Resultados

Variables clínicas que se asocian de forma univariada a los endpoints:

Endpoint	Variables asociadas
Vasoespasmó	Lower C-age
DCI	Hypertension
Mal pronóstico 12m	C-age, hypertension, diabetes mellitus, mFS, and H&H
Exitus 12m	C-age, hypertension, diabetes mellitus, mFS, H&H, and posterior aneurysm location

Resultados

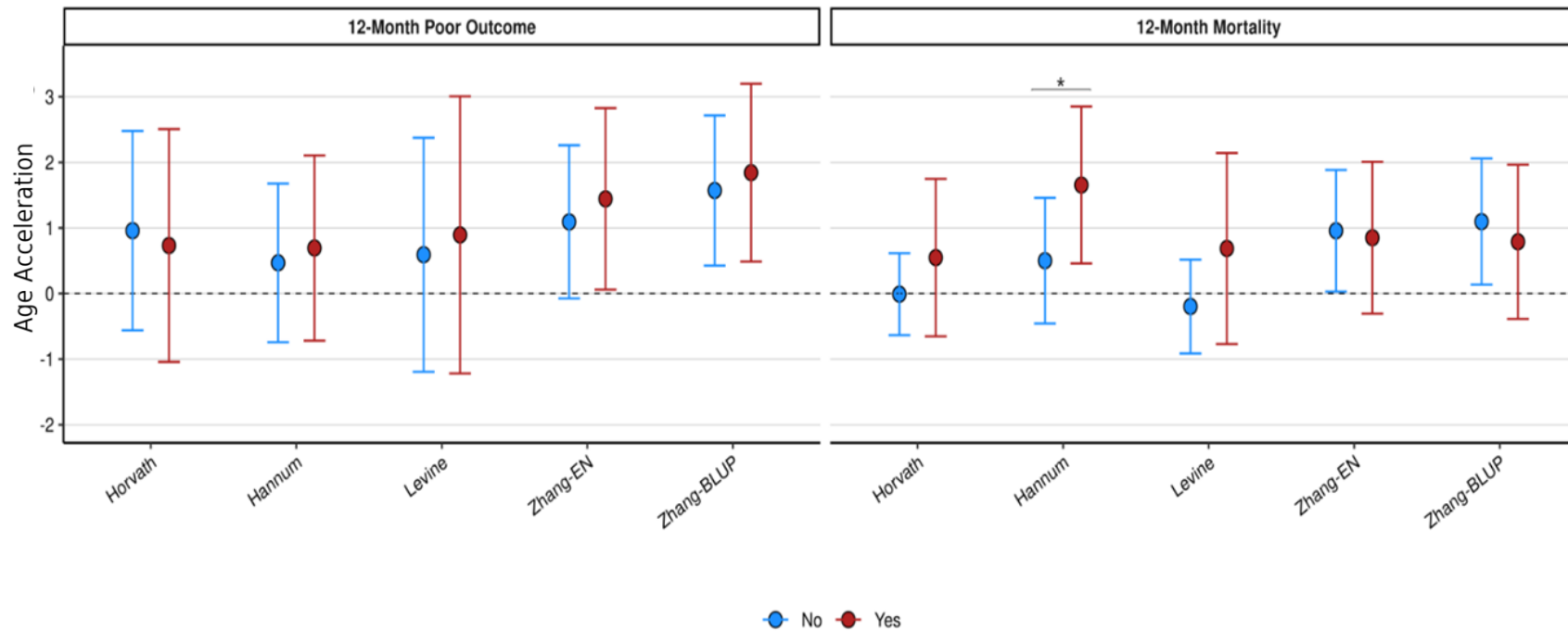
- **Asociación complicaciones y aceleración edad**
 - Los pacientes con **vasoespasm** presentan una **menor AcEdad** (rejuvenecidos) que los pacientes sin vasoespasm (Horvath y Levine).
 - No se encontraron diferencias significativas en cuanto a DCI.



Resultados

- **Asociación pronóstico y aceleración edad**

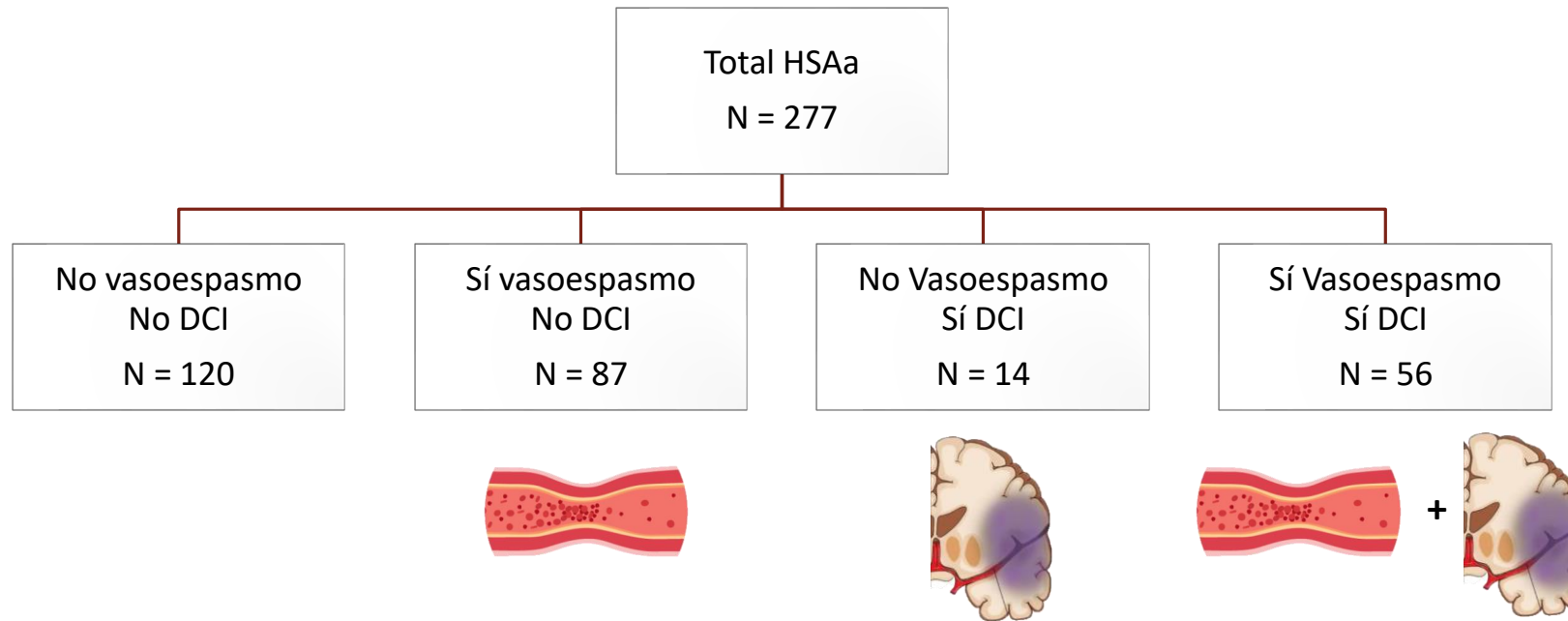
- La **mortalidad a los 12 meses** se asoció con una **mayor AcEdad** (Hannum).
- No se encontraron diferencias en cuanto a mal pronóstico a 12 meses.



Resultados

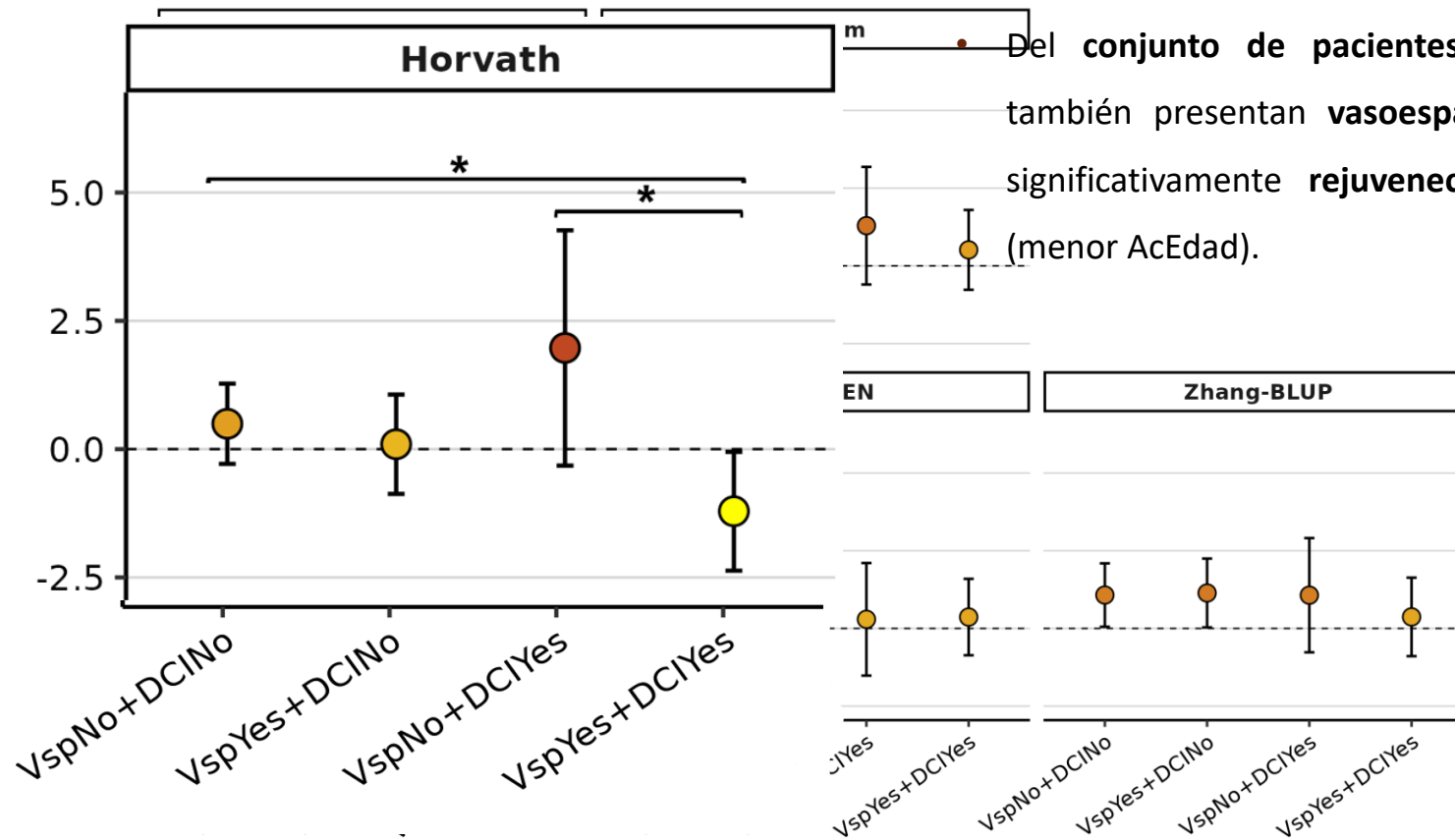
- **Variable interacción vasoespasmo-DCI**

- **Nexo fisiopatológico** entre las dos entidades.
- Las diferencias que existen en AcEdad respecto a la aparición de vasoespasmo o DCI están moderadas **una por el desarrollo de la otra?**



Resultados

- Variable interacción vasoespasmo-DCI

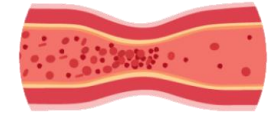


Del conjunto de pacientes con DCI, los que también presentan **vasoespasmo** se encuentran significativamente **rejuvenecidos** biológicamente (menor AcEdad).

Discusión

- **Asociación menor Edad-B e incidencia de vasoespasmo**

- Estudios previos muestran **resultados discrepantes con Edad-C**.
- **Edad-B podría ser el factor primario** que influye en el desarrollo de esta complicación.
- Posible relación con **incremento de la rigidez arterial** con la edad y un deterioro de las **funciones autonómicas**.



Ryttlefors, 2010; Torbey, 2001; Benetos 2002; Mitchell 2004

- **Asociación mayor Edad-B y mortalidad 12 meses**

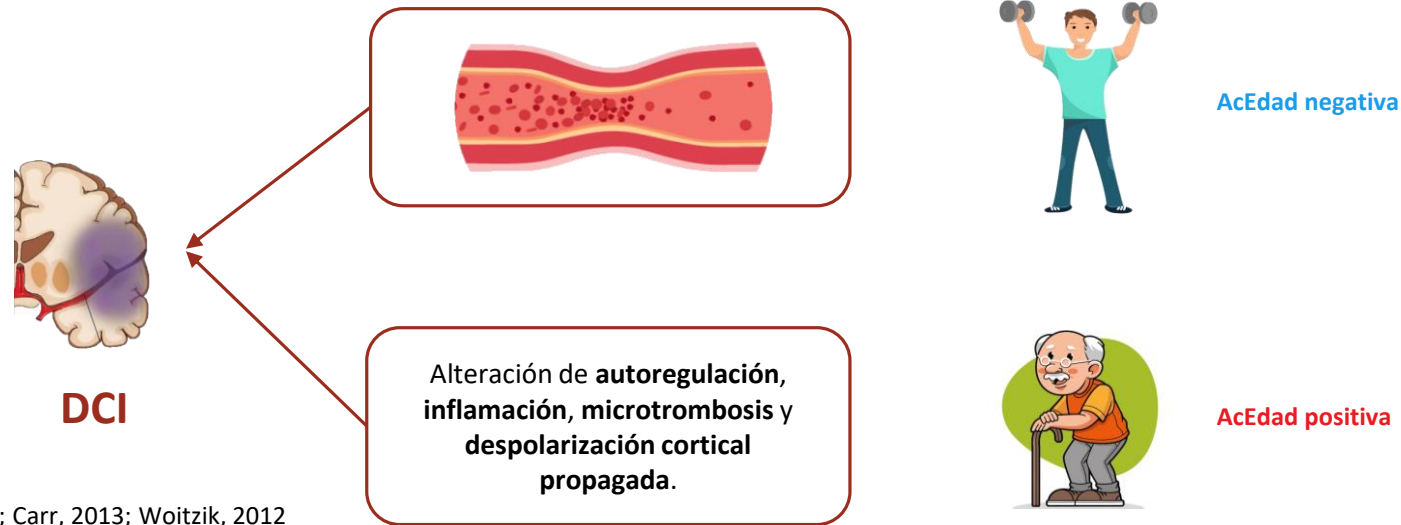
- Estudios previos: **Mayor AcEdad** relacionada de forma independiente con un incremento de la mortalidad por cualquier causa, enfermedades cardiovasculares, cáncer o ictus isquémico.
- Probable reflejo de **procesos biológicos intrínsecos de envejecimiento**, como eco de exposiciones durante toda la vida (FRCV, hábitos, ambiente).

Marioni, 2015; Perna, 2016; Soriano-Tárraga, 2018



Discusión

- **Variable interacción Vasoespasmo-DCI**



- **Edad-B y pronóstico funcional 12 meses**

- Depende principalmente de complicaciones (con un rol principal de **DCI**)
- Las distintas vías descritas previamente tienen **AcEdad opuestas** y podrían impedir que obtuviésemos resultados significativos.

Limitaciones

- Al separar por grupos a nivel de complicaciones, algunos grupos quedan con una **n reducida**.
- Hemos medido los niveles de metilación en DNA de **sangre periférica** y, para algunos CpG, la metilación es específica de cada tejido.
- Podría existir un efecto de **causalidad inversa** donde tanto la hemorragia como su severidad podrían influir en las alteraciones epigenéticas.
- El estudio cubre un **largo periodo de tiempo** (2007-2020), durante el cual pueden haber cambiado las estrategias de manejo de la HSA, potencialmente influyendo en nuestros resultados.

Conclusiones

- Primera descripción de la potencial relación entre Edad-B y el desarrollo de complicaciones y mortalidad después de una HSAa.
- Una **Edad-B rejuvenecida** (Horvath i Levine) se asocia con un **mayor riesgo de presentar vasoespasmo**.
- Una **Edad-B envejecida** (Hannum) se asocia con una **mayor mortalidad a los 12 meses**.

TAKE HOME MESSAGE

Los cambios epigenéticos podrían estar implicados en la fisiopatología de las complicaciones en la HSAa.



Muchas gracias