

## **Los pequeños cambios tienen grandes efectos: Cambios en el ADN en las enfermedades neurodegenerativas**

### ***Soluciones innovadoras para avanzar hacia una longevidad saludable***

*Esta serie presenta a los ganadores del [Concurso Mundial de Longevidad Saludable](#), fundado por la Academia Nacional de Medicina para prolongar la esperanza de vida acelerando la investigación, la innovación y el espíritu emprendedor en el ámbito de la longevidad saludable. La Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo de Chile (ANID) financió el proyecto que se presenta en este artículo.*

Más de 55 millones de personas padecen demencia en todo el mundo, y cada año se diagnostican casi 10 millones de nuevos casos, [de acuerdo con](#) la Organización Mundial de la Salud. La demencia —que engloba distintas enfermedades que afectan a la memoria, el pensamiento y la capacidad de llevar a cabo tareas cotidianas— es actualmente la séptima causa de muerte y una de las principales causas de discapacidad entre las personas mayores.

La demencia impone una enorme carga a las personas afectadas, sus familias, los sistemas de atención sanitaria e, incluso, nuestras economías; además, no existe cura para estas enfermedades degenerativas. Abordar un problema tan grande como la demencia puede parecer desalentador; sin embargo, una investigación audaz e innovadora puede ayudar a sacar a la luz nuevos tratamientos, estrategias preventivas, diagnósticos y otras intervenciones.

En esto trabaja el equipo del Instituto BrainLat de la Universidad Adolfo Ibáñez, dirigido por la doctora Carolina Ochoa-Rosales y el doctor Hieab Adams. La Dra. Ochoa-Rosales, ganadora del Premio Catalizador de la Longevidad Saludable de 2023, está descubriendo novedosos biomarcadores para identificar la degeneración en regiones cerebrales específicas basándose en los cambios químicos en el ADN de las personas. Estos cambios pueden deberse a factores ambientales y pueden permitir un diagnóstico más anticipado de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. El trabajo del equipo tiene el potencial de prevenir el avance de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes y cuidadores.

Los cambios químicos que investiga Ochoa-Rosales no alteran la secuencia del ADN, pero pueden modificar la forma en que se expresan los genes. La identificación de fragmentos de ADN en el plasma sanguíneo procedentes del cerebro y portadores de estos cambios podría ayudar a los profesionales médicos a diagnosticar la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas causantes de demencia en sus primeras etapas mucho antes de que el paciente empiece a mostrar síntomas. Estos avances tienen incluso el potencial de predecir el pronóstico de una persona y supervisar el avance de la enfermedad.

## **Interacciones gen-ambiente**

Desde hace tiempo, los científicos consideran que, sin técnicas complejas de edición genética, los genes humanos prácticamente no se modifican durante toda la vida de una persona y se transmiten de la misma manera a la siguiente generación. No obstante, este paradigma científico fue puesto a prueba hace poco gracias al descubrimiento de la epigenética, o la capacidad de que pequeños cambios provocados por estímulos ambientales modifiquen la forma en que se expresan los genes sin cambiar la secuencia del ADN. El avance epigenético ha llevado a una nueva forma de entender muchas enfermedades y ha presentado nuevas áreas de investigación orientadas a identificar estos cambios estimulados por el entorno, comprender cómo se producen y determinar de qué manera podemos rastrearlos para diagnosticar afecciones con anticipación y desarrollar tratamientos y curas nuevos y más potentes.

Los investigadores descubrieron que muchos factores diferentes pueden estimular la forma en que se expresan los genes, lo que incluye a una amplia gama de factores sociales y ambientales. Desde la exposición a la contaminación ambiental hasta sufrir discriminación o violencia, y muchos otros factores, las investigaciones ilustran la correlación entre estos estímulos y la prevalencia de enfermedades en una población.

La enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal y otras enfermedades neurodegenerativas son objetivos importantes de la investigación epigenética. Estas enfermedades causan cambios moleculares mucho antes de que alguien empiece a mostrar síntomas. En la actualidad, no existen métodos accesibles y económicos para rastrear estos cambios y hacer diagnósticos precoces que pueden ser fundamentales para mejorar la vida de los pacientes. Esto es lo que Ochoa-Rosales y su equipo pretenden hacer.

Si tienen éxito, la mejora de las prácticas de diagnóstico precoz en la que están trabajando podría beneficiar a los pacientes, no solo dándoles tiempo para asimilar su diagnóstico mientras aún conservan su memoria plenamente funcional, sino incluso dándoles la oportunidad de disfrutar de más años de buena salud. Esto también beneficiaría a las familias de los pacientes y a los cuidadores, que se abocan a procurar el bienestar de sus seres queridos y, con frecuencia, dedican tiempo de sus propias vidas a brindarles cuidados esenciales.

“Los cambios epigenéticos pueden empezar a producirse en pacientes con demencia 20 años antes de que reciban un diagnóstico oficial”, afirma Ochoa-Rosales. “Si podemos identificar estos cambios antes de que los pacientes presenten síntomas, tal vez sea posible que desarrollemos estrategias para ralentizar el avance de la enfermedad o incluso retrasar su aparición”.

## **Investigación de la evolución de las enfermedades mediante nuevos marcadores**

Si bien la investigación epigenética tiene un potencial enorme con respecto a la demencia, los métodos tradicionales para identificar biomarcadores epigenéticos en fragmentos de ADN circulando libre en el plasma que porten cambios químicos estimulados por el ambiente de una parte determinada del cuerpo son costosos y difíciles de ejecutar. Estos métodos consisten en extraer líquido del cerebro, la columna vertebral o células específicas presentes en la sangre. Ochoa-Rosales y su equipo buscan aplicar una técnica de avanzada para encontrar biomarcadores epigenéticos de la demencia que puedan medirse fácilmente en el plasma sanguíneo, que es mucho más fácil de conseguir. Esta técnica se desarrolló con el fin de detectar ciertos tipos de cáncer, pero en el proyecto de Ochoa-Rosales se utiliza por primera vez el método para la detección de enfermedades neurodegenerativas.

“Creemos que trozos del ADN procedentes de células dañadas por trastornos neurodegenerativos pueden filtrarse al torrente sanguíneo”, explica Ochoa-Rosales. “Estos fragmentos podrían llevar patrones epigenéticos exclusivos de la región cerebral asociada a las enfermedades que nos permitirían ver los cambios que se están produciendo en lo más profundo del cerebro”.

## **Efectos generalizados y equidad**

Ochoa-Rosales y su equipo no solo son pioneros con respecto a un nuevo enfoque del diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas, sino que también trabajan de una forma única que tiene implicaciones de gran alcance para la investigación.

Se prevé que en América Latina los casos de demencia se tripliquen hacia el año 2050. No obstante, las poblaciones latinoamericanas históricamente no han tenido una representación suficiente en la investigación biomédica y, en particular, en la investigación de la demencia. Esta exclusión histórica de las poblaciones latinoamericanas en los estudios genéticos ha dado lugar a una falta de conocimientos específicos de su contexto y entornos únicos.

Una mejor comprensión de la demencia y otros trastornos neurológicos arraigada en el contexto local será vital para cubrir las necesidades de una población que envejece y para garantizar una longevidad saludable. Los proyectos exploratorios e innovadores dirigidos por investigadores con perspectivas y experiencias únicas, como el que lidera Ochoa-Rosales en el Instituto BrainLat de la Universidad Adolfo Ibáñez de Chile, pueden ser la clave para lograr hallar información nueva y crucial.

“Lo especial de nuestro instituto es que nos interesa aportar evidencia de alta calidad en poblaciones latinoamericanas porque la representación de nuestra población es insuficiente en toda la investigación en salud, especialmente en genética”, dijo Ochoa-Rosales. “El porcentaje



de pacientes latinoamericanos en los estudios genéticos es muy pequeño. Quería aplicar mi experiencia en genética y epigenética, que adquirí estudiando poblaciones caucásicas, para aumentar la evidencia de mi propia población”.

*Obtenga más información sobre Carolina Ochoa-Rosales, su equipo y su proyecto—titulado Identificación y validación de nuevos biomarcadores basados en la metilación del ADN libre de células para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal y el avance de la enfermedad en la sangre—[aquí](#).*