

---

**RELACIÓN ENTRE NÚMERO DE EXONIZACIONES DE ELEMENTOS  
TRANSPONIBLES Y METILACIONES CPG DEL RELOJ EPIGENÉTICO  
DE HORVATH**

**LORETO FARÍAS PAVEZ  
INGENIERO CIVIL EN BIOINFORMÁTICA**

**RESUMEN**

El envejecimiento es un conjunto de cambios fisiológicos y morfológicos en un organismo, que se acumulan con el paso del tiempo, y generan un deterioro progresivo de las funciones biológicas, por ejemplo, la reducción de fuerza muscular y otros aspectos cognitivos. Existen al menos una decena de teorías que tratan de explicar el envejecimiento, las cuales se clasifican en tres grupos: teorías programadas, teorías de acumulación de daño y teorías combinadas. Las teorías de envejecimiento se basan principalmente en alteraciones que impactan a la cromatina mediante marcas epigenéticas, como son las metilaciones de ADN (ADNm), las cuales, en su mayoría disminuyen durante el envejecimiento. Estas marcas son las únicas que afectan directamente al ADN, suprimiendo la expresión y movimiento de elementos transponibles (TEs), y ocurren preferentemente en posiciones específicas del genoma llamadas islas CpG. Las ADNm fueron utilizadas por Horvath para el desarrollo de su reloj epigenético, basado en teorías combinadas del envejecimiento, especialmente en la de pérdida de heterocromatina, el cual es un modelo predictor de la edad cronológica, que analiza el grado de metilación de islas CpG específicas en múltiples tejidos humanos. Los sectores del genoma que son ricos islas CpG, susceptibles a la ADNm son, entre otras, las regiones de TEs adyacentes a genes, los cuales son importantes debido a que los TEs se encuentran extensamente repetidos en el genoma, y a pesar de que son insertados mayoritariamente en zonas no codificantes, pueden formar parte de nuevos exones (exonizaciones) gracias al splicing alternativo. Las exonizaciones de TEs pueden aumentar en número si las marcas del tipo ADNm disminuyen. Aún no se ha demostrado que pueda existir una relación entre las exonizaciones de TEs y las ADNm que son analizadas por Horvath. Pero, si se logra demostrar que existe un aumento de exonizaciones de

---

TEs durante el envejecimiento, y éstas se ven afectadas por ADNm de islas CpG de Horvath, se podrían relacionar a las exonizaciones de TEs con las islas CpG de Horvath. Debido a esto, nace la pregunta: “¿Existe relación entre el número de exonizaciones de TEs y las metilaciones de Horvath?”. El presente trabajo, pretende recoger evidencia que apoye la idea de que existe un número creciente de exonizaciones de TEs durante el envejecimiento, y que dicho número podría estar relacionado con el grado de metilación de las islas CpG analizadas en el reloj de Horvath. Se utilizan muestras sanas, de fastq y ADNm, de tejidos de rombencéfalo (cerebelo, bulbo raquídeo y puente de Varolio) humano en distintas edades, desde las 4 semanas de gestación a los 58 años. El número de exonizaciones de TEs de cada muestra (fastq) se obtiene a partir de herramientas bioinformáticas, principalmente Tophat. Las islas CpG se obtienen desde la investigación de Horvath. La información es analizada con respecto a la edad real de las muestras, y se espera encontrar correlación entre el número de exonizaciones de TEs y las islas CpG usadas por Horvath.

## ABSTRACT

Aging is a set of physiological and morphological changes in an organism, which accumulate with the length of time and generate a progressive deterioration of biological functions, for example, the reduction of muscle strength and other cognitive aspects. There are at least a dozen theories that try to explain aging, which are classified into three groups: programmed theories, damage accumulation theories and combined theories. Aging theories are mainly based on alterations that impact chromatin through epigenetic marks, such as DNA methylations (mDNA), which mostly decrease during aging. These marks are the only ones that directly affect DNA, suppressing the expression and movement of transposable elements (TEs), and occur preferentially in specific positions of the genome called CpG islands. mDNAs were used by Horvath for the development of his epigenetic clock, based on combinatorial theories of aging, especially heterochromatin loss, which is a model predictor of chronological age that analyzes the degree of methylation of specific CpG islands in multiple human tissues. Sectors of the genome that are rich in CpG islands, susceptible to mRNA are, among others, TE regions adjacent to genes, which are important because TEs are found extensively repeated in the genome, and although they are mostly inserted in non-coding regions, they can form part of new exons (exonizations) by means of alternative splicing. Exonizations of TEs can increase in number if mRNA-like marks decrease. It has not yet been demonstrated that there could be a relationship between TE exonizations and the mRNAs that are analyzed by Horvath. But, if it can be shown that there is an increase in TE exonizations during aging, and these are affected by Horvath CpG island mRNAs, then TE exonizations could be related to Horvath CpG islands. Because of this, the question arises, "Is there a relationship between the number of TE exonizations and Horvath methylations?". The present work aims to gather evidence to support the idea that there is an increasing number of TE exonizations during aging, and that this number could be related to the degree of methylation of the CpG islands analyzed in the Horvath clock. Healthy fastq and mDNA samples from human

---

hindbrain tissues (cerebellum, medulla oblongata and pons) at different ages, from 4 weeks of gestation to 58 years old, are used. The number of TEs exonizations of each sample (fastq) is obtained from bioinformatics tools, mainly Tophat. The CpG islands are obtained from Horvath research. The information is analyzed with respect to the actual age of the samples, and it is expected to find correlation between the number of TEs exonizations and the CpG islands used by Horvath.