



## EDITORIAL

## ¿Existen determinantes genéticos para un envejecimiento sano?



### Are there genetic determinants for healthy aging?

La duración de la vida humana está determinada por numerosos factores entre los que se incluyen factores ambientales y factores genéticos. Los factores ambientales son evidentes. Por ejemplo, la mejora de los hábitos higiénicos y nutricionales y los avances en la medicina son factores ambientales que han ayudado a que la esperanza de vida haya aumentado notablemente en el último siglo. Los factores genéticos son más difíciles de desvelar, si bien hay hechos que nos hacen pensar que existen. La existencia de familias en las que una gran mayoría de sus miembros alcanza una avanzada edad es un indicio de que determinado fondo genético favorece la longevidad. Actualmente, la secuenciación del genoma humano permite el análisis de los genomas de grandes poblaciones de personas ancianas, en estudios longitudinales y horizontales. De esta forma se ha descubierto que algunos polimorfismos genéticos asociados a los genes APOE y FOXO3A, entre otros genes se asocian a vivir más años.

Pero vivir muchos años no va asociado habitualmente a tener una buena calidad de vida. Muchos de los que han superado los 70 años de vida padecen diabetes, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, artrosis, o han superado o están superando un cáncer. Muchas de estas enfermedades crónicas se mitigan gracias a disponer, de forma crónica también, de fármacos y otros servicios médicos. En muchos casos el deterioro físico se acompaña de deterioro mental y/o neurológico que incapacita al individuo y lo aísla de la sociedad, sin posibilidad de conectar con lo que había sido su vida hasta entonces. Realmente, es el deterioro mental el que determina que el individuo «esté fuera de este mundo», por la pérdida de autonomía y de actividad consciente.

En un artículo publicado por Galina et al. en la revista *Cell*<sup>1</sup> se han preguntado cuáles son esos factores genéticos que determinan que algunos individuos lleguen a edades avanzadas sin padecer enfermedades crónicas con deterioro mental frecuentes en ancianos (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia senil, etc.). Los

autores definen una población de ancianos sanos compuesta por individuos de más de 80 años de edad, que no padecen ninguna de las enfermedades crónicas mencionadas y que no toman medicamentos crónicamente. En una primera parte del trabajo comparan los datos epidemiológicos de 1.354 ancianos sanos de entre 80 y 105 años con los de individuos de 80 o más años de edad de la población general. Algunas de las diferencias entre ambos grupos son llamativas: 1) entre los ancianos sanos, hay más varones que mujeres, por una diferencia pequeña pero significativa; 2) entre los varones sanos hay un mayor número de fumadores que en los controles; 3) el grupo de ancianos sanos hacen ejercicio con mayor frecuencia, y 4) el nivel de formación en este grupo es significativamente más alto.

El análisis de los genomas de ancianos sanos y su comparación con el de individuos de la población general les lleva a la conclusión de que el fenotipo «anciano sano» es distinto del fenotipo «longevo» por lo que se preguntan ¿tienen los ancianos sanos un riesgo genético disminuido de padecer enfermedades comunes para las que exista una predisposición genética? Para responder a esta pregunta analizan marcadores para enfermedad coronaria, cáncer, accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad de Alzheimer y diabetes tipo 2. Mientras que no encuentran ninguna diferencia con respecto a marcadores de riesgo genético de cáncer, ACV, o diabetes tipo 2, comprueban que existe un riesgo significativamente menor para Alzheimer ( $p = 9,84 \times 10^{-4}$ ) y para enfermedad coronaria ( $p = 2,54 \times 10^{-3}$ ). De los marcadores de riesgo para Alzheimer el que más contribuye a la diferencia con los controles es APOE ( $p = 7,02 \times 10^{-4}$ ). De la misma forma 83 de los 141 marcadores genéticos para riesgo de padecer enfermedad coronaria muestran diferencias entre ambas poblaciones, con un riesgo menor para los ancianos sanos. Para esta enfermedad, las diferencias más marcadas entre ambos grupos se encuentran para los genes APOE, PECAM1, SMG6 y SCARB1, todos ellos con valores de «p» significativos.

El análisis de variantes SNP frecuentes (análisis GWAS, del inglés *Genome-wide association study*) (con un *minor allele frequency*, MAF > 5%), les permite detectar 3 regiones que, aunque sin un resultado estadístico significativo, destacan sobre el resto. Una de las regiones está en el cromosoma 6, en el grupo de los antígenos de histocompatibilidad MHC e incluye SNP que se habían asociado anteriormente con capacidades cognitivas, como capacidad de memoria, razonamiento y asociación de ideas. Otra de estas regiones es la 5q37.1 donde se localizan genes asociados a la carnitina y sus metabolitos. Por último una tercera región es la 2q36.1, que contiene el gen KCNE4, que también se ha asociado previamente con pérdida de capacidades cognitivas. A pesar de que la asociación con ningún *locus* individual es estadísticamente significativa, es improbable que el hecho de que 2 de las 3 regiones identificadas por este análisis GWAS se asocien con capacidades cognitivas sea debido al azar. Con la cautela de que hay 100 *loci* que se han asociado previamente con funciones cognitivas, la probabilidad de que, por azar, 2 de los 3 encontrados estén dentro de los 100 *loci* es infinitamente baja ( $3,0 \times 10^{-8}$ ).

Por último, estudian si el fenotipo de ancianos sanos se asocia a una menor frecuencia de alelos de enfermedades monogénicas. Primero buscan su relación con genes asociados a padecer enfermedades como demencia hereditaria, cáncer y otras enfermedades con un componente familiar y no encuentran ninguna diferencia con la población general. A continuación analizan si alguna variante rara de ADN codificante (con un MAF < 1), en cualquiera de los genes humanos analizados (10.447 genes), está más presente en la muestra de ancianos sanos. Tampoco observan diferencias. Sin embargo, el primero de la lista de los genes analizados, *COL25A1*, con un valor de «p» elevado, pero no significativo, está algo más representado en la población de ancianos sanos. El análisis de este gen detecta 9

variantes distintas en 10 ancianos sanos (una variante aparece en 2 casos) y en ningún caso en la población control. Este gen codifica la proteína COL25A1 específica del cerebro que se asocia con las placas de amiloide que aparecen en la enfermedad de Alzheimer. Las mutaciones se localizan todo a lo largo de la secuencia proteica y son cambios no conservativos o bien se localizan cerca de regiones críticas para que la proteína COL25A1 se una a las placas de  $\beta$ -amiloide. Este hecho les daría a los portadores de mutaciones en COL25A1 una protección frente a la enfermedad de Alzheimer.

Los autores concluyen que el envejecimiento sano tiene un trasfondo poligénico complejo, que comparte factores comunes con la longevidad, pero que son distintos de los de esta. Es decir que a los factores que determinan la longevidad (que como se ha dicho anteriormente incluyen factores genéticos y ambientales) hay que añadir otros factores genéticos, algunos de los cuales se desvelan en el trabajo publicado, comunes a un envejecimiento sano. También que el envejecimiento saludable se asocia con una disminución del riesgo para padecer determinadas enfermedades y que está potencialmente ligado a la protección frente al deterioro cognitivo.

## Bibliografía

1. Erikson GA, Bodian DL, Rueda M, Rueda M, Molparia B, Scott ER, et al. Whole-genome sequencing of a healthy aging cohort. *Cell*. 2016;165:1002–11.

Jesús Molano<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup> Director de Revista del Laboratorio Clínico  
Correo electrónico: [jesusmolano959@gmail.com](mailto:jesusmolano959@gmail.com)