

28 DE AGOSTO DE 2001

¿Alberga el cromosoma 4 el secreto de la longevidad?

Al comparar el ADN de hermanos extremadamente longevos, unos investigadores creen haber encontrado una región en el cromosoma 4 que podría albergar el secreto de la longevidad humana. Según los investigadores, su descubrimiento es “sumamente indicativo” de que en alguna parte en los cientos de genes de esa región del cromosoma 4 se encuentra un gen o genes cuyas pequeñas modificaciones pueden hacer que una persona tenga más posibilidades de superar la expectativa de vida promedio.

Los investigadores creen que análisis genéticos adicionales de nonagenarios y centenarios llevarán a la identificación de algunos genes que confieren longevidad en seres humanos. También creen que con sus estudios pueden identificar versiones “buenas” de una multiplicidad de genes que les permiten a las personas evitar enfermedades asociadas con la edad, tales como enfermedades cardíacas, apoplejía, diabetes, cáncer y enfermedad de Alzheimer.

"Creemos que podemos encontrar los genes que permiten que algunos seres humanos vivan más que el promedio, así como también las vías metabólicas sobre las que estos genes influyen. Y puede ser que haya vías similares en organismos inferiores."

— **Louis M. Kunkel**

En un artículo publicado en el número del 28 de agosto de 2001, de la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences*, un equipo científico conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes Louis M. Kunkel y Thomas Perls del Centro Médico Beth Israel Deaconess publicaron los resultados de un estudio que abarca la amplitud del genoma de 308 personas longevas. El grupo de estudio incluía a 137 hermanos. El equipo de investigación estaba compuesto por científicos del Hospital de Niños de Boston, de la Facultad de Medicina de Harvard, del Instituto Whitehead para Investigación Biomédica, de la Universidad de Rutgers y del Centro Médico Beth Israel Deaconess.

“Tenemos en claro que la longevidad tiene un componente genético”, dijo Kunkel. “Con frecuencia, si hay un hermano que ha vivido hasta los cien años, habrá un segundo o tercer hermano que también vivirá hasta los cien años. Y si bien estas personas han sido lo suficientemente afortunadas para no tener alelos ‘malos’ del gen en locus implicados en enfermedades relacionadas con la edad, también tuvieron alelos que les permitieron vivir hasta veinte años más de su expectativa de vida, y seguir siendo activos y tener una salud razonablemente buena”. Los alelos son formas alternativas de los genes.

Según Kunkel, el equipo de investigación inició la búsqueda de los genes de la longevidad basándose en una corazonada científica. “La mayoría de los investigadores dirían que la longevidad es una característica demasiado complicada para que sobre ella sólo influyan algunos genes”, dijo. “Pero nos arriesgamos a que éste fuera el caso, porque en organismos inferiores, tales como nemátodos, moscas de la fruta y levadura, sólo se necesita alterar unos pocos genes para generar una vida más larga. Por ello, mi presentimiento era que sólo había algunos genes, quizás unos cuatro o seis en seres humanos, que harían lo mismo”.

De este modo, Kunkel y sus colegas hicieron un análisis comparativo que abarca la amplitud del genoma de 137 grupos de dos o tres hermanos que tenían por lo menos 90 años, de los cuales un miembro de cada grupo de hermanos tenía 98 o era más viejo. Sus estudios de mapeo utilizaron 400 marcadores genómicos conocidos para determinar si los grupos de hermanos compartían regiones cromosómicas específicas en un exceso perceptiblemente mayor que el predicho únicamente por la herencia al azar de sus padres.

“Encontramos que en el cromosoma cuatro había una pequeña porción de alelos compartidos, que era mayor a lo que se predeciría por azar”, dijo Kunkel. “Calificamos a este descubrimiento de ‘sumamente indicativo’, porque hay un noventa y cinco por ciento de posibilidades de que no sea por azar—dejando sólo un cinco por ciento de probabilidades de que compartamos esa porción sólo por azar”, dijo.

Kunkel advierte que el encontrar alelos compartidos en el cromosoma 4 representa solamente el principio del arduo proceso de establecer claramente el gen o los genes que influyen sobre la longevidad. “Tenemos dos desafíos importantes”, dijo. “Primero, tendremos que repetir estos resultados en aproximadamente otros cientos de hermanos para confirmar estos resultados y, quizás, para determinar si puede haber otro locus compartido”. Algunos de los sujetos estudiados no compartieron un locus en el cromosoma 4, por ello Kunkel y sus colegas sospechan que podrían existir otros locus compartidos.

“En segundo lugar, debemos intentar encontrar al gen que confiere el fenotipo de la longevidad en esta región del cromosoma 4”, dijo Kunkel. “Este es un proceso extremadamente complicado porque quizás haya unos quinientos genes en esta región y sólo uno de ellos tenga una única variación en la secuencia, que sería la responsable de conferir ese fenotipo. Esta

variación no es una mutación como lo que ocurre en una enfermedad genética. En cambio, es una diferencia genética muy sutil la que produce una proteína que funciona un poco mejor o que es menos activa que en la población normal”.

Según Kunkel, una búsqueda minuciosa de tal sutil variación genética –llamada polimorfismo de un solo nucleótido– en un gen requerirá la ejecución de 200.000-400.000 análisis genéticos en unos 200 sujetos longevos. Los investigadores entonces deberán comparar esos resultados con los análisis genéticos realizados en un número similar de personas con longevidad normal.

“Estamos extremadamente entusiasmados con las posibilidades de este trabajo”, dijo. “Creemos que podemos encontrar los genes que permiten que algunos seres humanos vivan más que el promedio, así como también las vías metabólicas sobre las que estos genes influyen. Y puede ser que haya vías similares en organismos inferiores”.