

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

Explorando las interacciones genómicas entre el núcleo y las mitocondrias en la búsqueda de la longevidad extrema

Exploring genomic interactions between the nucleus and the mitochondria in the quest for extreme longevity

Isaura Torres¹, Oscar Mauricio Gómez², Juan Esteban Gallo³.

1. Bacterióloga y Laboratorista Clínico, Magister en Biología, Doctora en Biología. Escuela de Ciencias de la Vida y Medicina, Grupo de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad EIA, Medellín.
2. Microbiólogo y Bioanalista, Magister en Biología y Doctor en Microbiología. Soluciones Moleculares SAS, Medellín.
3. Biólogo molecular y Biotecnólogo, Doctor en Ciencias Biomédicas. Escuela de Ciencias de la Vida y Medicina, Grupo de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad EIA, Medellín.

Resumen

La investigación sobre las bases genéticas de la longevidad ha sido una búsqueda de larga data en la ciencia, con avances significativos, pero aún con desafíos persistentes que permitan entender plenamente las influencias genéticas en la duración de la vida humana. Los estudios en centenarios han proporcionado información valiosa sobre las contribuciones genéticas a la longevidad extrema. Sin embargo, la replicación de estos hallazgos en poblaciones diversas ha sido difícil debido a la consecución de individuos centenarios y sus controles ideales, así como por la naturaleza poligénica de la longevidad. Avances recientes en tecnologías genómicas han permitido identificar vías relacionadas con la longevidad, como el conglomerado *TOMM40/APOE/APOC1* y el gen *FOXO3*, que influyen en procesos biológicos cruciales para mantener la salud celular, incluyendo el transporte de lípidos, la función mitocondrial y la resistencia al estrés oxidativo. Además, la función mitocondrial ha sido implicada en el envejecimiento, con estudios que señalan un mayor contenido de ADN mitocondrial en centenarios y su transmisión hereditaria en familias. Investigaciones recientes sobre el péptido Humanina han revelado su potencial terapéutico en la promoción del envejecimiento saludable, la neuroprotección y la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo. Su papel en el mantenimiento de

Recibido:
26 de marzo de 2024

Aceptado:
28 de marzo de 2024

Correspondencia:
juan.gallo3@eia.edu.co

DOI: 10.56050/01205498.2348

la función mitocondrial y la mejora de la salud metabólica sugiere su potencial como intervención para promover la longevidad. De esta manera, los avances en la investigación genética han arrojado luces sobre las bases moleculares del envejecimiento y la longevidad, con implicaciones importantes para el posible desarrollo de intervenciones destinadas a promover el envejecimiento saludable y combatir las enfermedades relacionadas con la edad. Sin embargo, persisten desafíos en la replicación de hallazgos y la comprensión completa de la compleja interacción entre genética, ambiente y longevidad en poblaciones genéticamente diversas que arrojen resultados más precisos y reveladores.

Palabras clave: Longevidad; Genética; Envejecimiento; Centenarios; Mitocondria; Humanina.

Abstract

Research on the genetic bases of longevity has been a longstanding pursuit in science, with significant advances, but still with persistent challenges in fully understanding the genetic influences on human lifespan. Studies on centenarians have provided valuable insights into the genetic contributions to extreme longevity. However, replicating these findings in diverse populations has been difficult due to the procurement of ideal centenarian individuals and their controls, as well as the polygenic nature of longevity. Recent advancements in genomic technologies have allowed the identification of pathways related to longevity, such as the *TOMM40/APOE/APOC1* cluster and the *FOXO3* gene, which influence crucial biological processes for maintaining cellular health, including lipid transport, mitochondrial function, and oxidative stress resistance. Additionally, mitochondrial function has been implicated in aging, with studies indicating higher mitochondrial DNA content in centenarians and its hereditary transmission in families. Latest research on the Humanin peptide has revealed its therapeutic potential in promoting healthy aging, neuroprotection, and reducing inflammation and oxidative stress. Its role in maintaining mitochondrial function and improving metabolic health suggests its potential as an intervention to promote longevity. Thus, advances in genetic research have shed light on the molecular bases of aging and longevity, with significant implications for the potential development of interventions aimed at promoting healthy aging and combating age-related diseases. However, challenges remain in replicating findings and fully understanding the complex interaction between genetics, environment, and longevity in genetically diverse populations that yield more precise and revealing results.

Keywords: Longevity; Genetics Aging; Centenarians; Mitochondria; Humanin.

Introducción

A medida que desentrañamos los misterios del ADN en la búsqueda de nuestra propia longevidad, nos enfrentamos a la desconcertante realidad de que, a pesar de los avances alcanzados a la fecha, la respuesta a este enigma genético sigue evadiéndonos. La investigación sobre la genética de las personas longevas, en particular aquellos con fenotipo de longevidad extrema, como los centenarios, ha abierto la puerta al entendimiento desde diversas perspectivas. Desde la década de los 80, los estudios centrados en la longevidad han sido continuos, y en paralelo, hemos sido testigos de un avance drástico en las técnicas moleculares y genómicas, que nos han permitido entender que la contribución de la genética parece ser más importante en la meta de alcanzar una edad extrema, mientras que en los individuos jóvenes los factores ambientales parecieran ser más relevantes (1).

El estudio moderno de la genética de la longevidad humana se inició con investigaciones sobre genes candidatos basados en sistemas fisiológicos y enfermedades humanas importantes. Se encontró que ciertos polimorfismos del antígeno leucocitario humano (HLA) estaban sobrerrepresentados en longevos de Okinawa (2), mientras que otros estaban subrepresentados. Por otro lado, en un segundo estudio con el mismo diseño experimental, se descubrieron diferencias en los polimorfismos del gen de la apolipoproteína A (*APOE*) y en el gen de la enzima convertidora de angiotensina (*ACE*) entre centenarios franceses y alemanes en comparación con individuos más jóvenes (3).

A medida que se descubrieron vías biológicas conservadas evolutivamente que afectaban la longevidad, se adoptó un enfoque de vías, centrándose en la base genética molecular de la longevidad y probando polimorfismos en genes asociados con roles en la función mitocondrial, resistencia al estrés oxidativo, metabolismo, reparación del ADN, control del ciclo celular, proteostasis, acortamiento de

los telómeros y otras funciones que podrían afectar potencialmente el proceso de envejecimiento. A pesar de numerosas asociaciones candidatas iniciales, muchas no se replicaron en otras poblaciones debido a la complejidad poligénica y a la necesidad de grandes cohortes de longevos para validar estos hallazgos. Adicionalmente, las interacciones genéticas no lineales y las influencias ambientales pueden complicar aún más los estudios de replicación. Sin embargo, con el aumento esperado en el número de centenarios en el futuro, se espera que las perspectivas mejoren (4).

“El transporte de lípidos, la función mitocondrial y la protección contra el estrés oxidativo son funciones clave en la determinación de la longevidad y el envejecimiento saludable”

Los estudios realizados con centenarios de China, Japón, Inglaterra, Alemania e Italia se caracterizan por ser estudios en poblaciones bastante homogéneas; siendo ésta una limitación (5, 6). A la fecha no se han realizado estudios genómicos en poblaciones mezcladas (*genetic admixture*) o incluso en poblaciones de descendencia amerindia o africana, lo cual hace que la cohorte de centenarios de Colombia-COOLCEN sea una de las cohortes más diversas con respecto a su ancestría genómica (7).

Aunque se han llevado a cabo numerosos estudios sobre longevidad y su asociación con mecanismos moleculares como la longitud de los telómeros, las metilaciones, la remodelación de la cromatina, el ADN y ARN circulantes, los miARN (micro-ARN) y lncARN (Long non-coding RNAs-ARN largos no codificantes), estos hallazgos no han sido consistentemente replicados en todas las cohortes estudiadas. Esta falta de reproducibilidad puede atribuirse a diferencias en los diseños experimentales y las características de las cohortes de control utilizadas en los estudios. El análisis de la cohorte COOLCEN se centrará en investigaciones que han sido replicadas en múltiples cohortes y que cuentan con

Aunque se han llevado a cabo numerosos estudios sobre longevidad y su asociación con mecanismos moleculares como la longitud de los telómeros, las metilaciones, la remodelación de la cromatina, el ADN y ARN circulantes, los miARN (micro-ARN) y lncARN (Long non-coding RNAs-ARN largos no codificantes), estos hallazgos no han sido consistentemente replicados en todas las cohortes estudiadas. Esta falta de reproducibilidad puede atribuirse a diferencias en los diseños experimentales y las características de las cohortes de control utilizadas en los estudios. El análisis de la cohorte COOLCEN se centrará en investigaciones que han sido replicadas en múltiples cohortes y que cuentan con

un nivel suficiente de evidencia de asociación con longevidad extrema, específicamente en individuos centenarios, que constituyen nuestro principal interés de estudio (15-17).

El complejo *TOMM40/APOE/APOC1* y *FOXO3*

Los recientes estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han mencionado que las diferencias en las poblaciones, las diferencias técnicas en los métodos de genotipificación, así como las posibles contribuciones del ambiente a la genética, constituyen un obstáculo para replicar las asociaciones de variantes genómicas y la longevidad extrema. Sin embargo, de toda esta información existen dos regiones dentro del genoma nuclear que persisten en todas las poblaciones de centenarios estudiadas: el grupo *TOMM40/APOE/APOC1* y el gen *FOXO3* (1).

El complejo genético *TOMM40/APOE/APOC1* ha captado la atención de los investigadores debido a su profundo impacto en la longevidad y el envejecimiento saludable. Este conglomerado no solo comprende genes que codifican proteínas individuales, sino que también está implicado en una red de interacciones moleculares que regulan una variedad de procesos biológicos clave. El gen de la apolipoproteína E (*APOE*) fue implicado por primera vez en longevidad en un estudio con centenarios en 1994 en quienes la frecuencia del alelo $\epsilon 4$ era baja y la del alelo $\epsilon 2$ era alta (3). Esta estadística se ha conservado en la gran mayoría de los estudios de longevidad extrema. *APOE* codifica uno de los 3 alelos comunes, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, producidos a partir de combinaciones de dos polimorfismos de nucleótido único (SNP por sus siglas en inglés) no sinónimos, rs7412 (Arg158Cys: $\epsilon 2$) (8, 9) y rs429358 (heterocigoto Cys112Arg $\epsilon 3$; homocigoto Arg112 $\epsilon 4$) (10-12).

Además, el producto del gen *TOMM40* (Translocasa de la membrana externa mitocondrial 40) es fundamental para el transporte de proteínas hacia las mitocondrias, orgánulos esenciales para la producción

de energía celular. Las variantes del gen *TOMM40* han demostrado influir en la función mitocondrial y, por ende, en la capacidad de las células para mantenerse energéticamente saludables con el paso del tiempo. Por otro lado, *APOC1* codifica la apolipoproteína C1, que está involucrada en la regulación del metabolismo y el transporte de lípidos. Variaciones en *APOC1* también han sido relacionadas con la susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares y otros trastornos asociados con el envejecimiento (1).

En conjunto, las interacciones complejas entre *TOMM40*, *APOE* y *APOC1* influyen en múltiples aspectos de la biología celular y molecular que son críticos para el mantenimiento de la salud a lo largo del tiempo. Desde el transporte de lípidos hasta la función mitocondrial y la protección contra el estrés oxidativo, estos genes desempeñan funciones clave en la determinación de la longevidad y el envejecimiento saludable (1). Profundizar en su comprensión en nuevas cohortes de longevos resultará relevante en el entendimiento de estos mecanismos moleculares enfocados hacia la búsqueda de estrategias terapéuticas.

El gen *FOXO3* (forkhead/winged helix box) ha emergido como un actor destacado en los mecanismos subyacentes a la longevidad y el envejecimiento saludable. Este gen codifica un factor de transcripción de la familia FoxO componentes cruciales en la vía de señalización insulina/factor de crecimiento tipo-insulina, y desempeña un papel fundamental en la regulación de una variedad de procesos biológicos, incluida la respuesta al estrés celular, la reparación del ADN, la apoptosis y la homeostasis del metabolismo (13, 14).

Investigaciones recientes han revelado asociaciones significativas entre variantes genéticas en *FOXO3* y la longevidad en diferentes poblaciones humanas. Se ha encontrado que ciertas variantes alélicas de *FOXO3* están asociadas con una mayor longevidad y una reducción en la incidencia de enfermedades relacionadas con la edad, como enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Estudios experimentales en modelos animales también han demostrado que la sobreexpresión de

FOXO3 puede prolongar la vida útil y mejorar la resistencia al estrés en condiciones adversas (1).

La mitocondria

Una función mitocondrial reducida es considerada como una causa importante del envejecimiento y de las enfermedades relacionadas con la edad. Estudios han revelado un nivel relativamente mayor de contenido de ADN mitocondrial (mtDNA) en centenarios. He y colaboradores, en el 2016, estuvieron interesados en responder la pregunta sobre la heredabilidad del contenido del mtDNA hacia la descendencia. Para tal fin, determinaron el número de copias del mtDNA en 60 familias longevas compuestas por 206 miembros, encontrando una asociación positiva del número de copias de mtDNA en centenarios con el de la descendencia F1 ($r = 0,54$, $p = 0,0008$), pero no con el de los cónyuges que fueron usados como controles. Estos mismos resultados se validaron en una segunda cohorte compuesta por 153 sujetos. Los resultados sugieren que el patrón de un alto número de copias de mtDNA es probablemente heredable, lo que podría actuar como un factor favorable para la longevidad familiar al garantizar un suministro adecuado de energía (18).

Resulta interesante que además de la cantidad de mtDNA presente en la célula de los longevos, la mitocondria siga ofreciendo luces en su papel dentro de la longevidad. Es así como Coradduzza y colaboradores (19) han resaltado las funciones de la Humanina, un péptido mitocondrial pequeño que aún se encuentra en fase de estudio, y que a la fecha ha sido asociado con diversas funciones beneficiosas para la salud y la longevidad. Se ha demostrado que ejerce efectos neuroprotectores, lo que lo convierte en un candidato prometedor para el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson (19). En esta misma vía, estudios recientes reportan una variante genética en la humanina llamada P3S, específicamente enriquecida en centenarios con el alelo *APOE4*. El modelo murino centrado en *APOE4* de amilo-

dosis cerebral, mostró que la Humanina P3S atenúa significativamente la acumulación de amiloide beta en el cerebro de los ratones comparado con la Humanina silvestre, este estudio resalta la importancia de Humanina P3S en la longevidad y la salud cognitiva entre los portadores de *APOE4* (20). Adicionalmente la humanina puede ayudar a reducir la inflamación y el estrés oxidativo, lo que interferiría con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y autoinmunes. En efecto, con respecto a estas últimas, los centenarios tienen una bajísima prevalencia de enfermedades autoinmunes (21). La Humanina también contribuye al mantenimiento adecuado de la función mitocondrial, lo que la hace candidata para ser usada como terapia preventiva de enfermedades metabólicas y neurodegenerativas. Se ha observado que mejora el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, lo que, combinado con su capacidad para aumentar la esperanza de vida en modelos animales, sugiere un potencial significativo para promover la longevidad y mejorar la salud en general (19).

En resumen, los avances en la investigación de la genética del envejecimiento, junto con el estudio de factores epigenéticos y el potencial terapéutico de péptidos como la Humanina, han arrojado luces sobre los mecanismos subyacentes al proceso de envejecimiento y la longevidad. Se ha descubierto que la regulación de genes relacionados con la longevidad, la función mitocondrial y la protección celular desempeñan roles cruciales en la determinación de la salud y la duración de la vida. La identificación de biomarcadores genéticos y epigenéticos asociados con la longevidad ofrece nuevas oportunidades para el desarrollo de intervenciones terapéuticas destinadas a promover un envejecimiento saludable y combatir enfermedades relacionadas con la edad. En conjunto, estos hallazgos respaldan la importancia de continuar investigando en estas áreas con el objetivo de mejorar la calidad de vida, prolongar la salud durante el proceso de envejecimiento y, eventualmente, descubrir nuevos medicamentos que interfieran con el envejecimiento (senolíticos y otros).

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Financiación

No hubo financiación para la elaboración de este manuscrito.

Referencias

- Morris BJ, Willcox BJ, Donlon TA. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865:1718-1744.
- Takata H, Suzuki M, Ishii T, Sekiguchi S, Iri H. Influence of major histocompatibility complex region genes on human longevity among Okinawan-Japanese centenarians and nonagenarians. *Lancet.* 1987;2:824-826.
- Schachter F, Fauredelanef L, Guenot F, Rouger H, Froguel P, Lesueurignot L, Cohen D. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nat Genet.* 1994;6:29-32.
- Zeng Y, Nie C, Min J, Liu X, Li M, Chen H, et al. Novel loci and pathways significantly associated with longevity. *Sci Rep.* 2016;6:21243.
- Erikson GA, Bodian DL, Rueda M, Molparia B, Scott ER, Scott-Van Zeeland AA, et al. Whole-Genome Sequencing of a Healthy Aging Cohort. *Cell.* 2016;165:1002-1011.
- Garagnani P, Marquis J, Delledonne M, Pirazzini C, Marasco E, Kwiatkowska KM, et al. Whole-genome sequencing analysis of semi-supercentenarians. *eLife.* 2021;10:e57849.
- Lozada-Martinez ID, Marín JS, Castelblanco-Toro SM, Mazenett-Granados EA, Suárez JF, Sarmiento M, et al. Demographics and clinical characteristics of a new population of centenarians in Colombia. The COOLCEN cohort. *Arch Gerontol Geriatr Plus.* 2024;1:100006
- Rall SC Jr, Weisgraber KH, Mahley RW. Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. *J Biol Chem.* 1982;257:4171-4178.
- Gill LL, Peoples OP, Pearston DH, Robertson FW, Humphries SE, Cumming AM, et al. Isolation and characterisation of a variant allele of the gene for human apolipoprotein E. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985;130:1261-1266.
- Weisgraber KH, Rall SC Jr, Mahley RW. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem.* 1981;256:9077-9083.
- Das HK, McPherson J, Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL. Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. *J Biol Chem.* 1985;260:6240-6247.
- Paik YK, Chang DJ, Reardon CA, Davies GE, Mahley RW, Taylor JM. Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82:3445-3449.
- Burkewitz K, Zhang Y, Mair WB. AMPK at the nexus of energetics and aging. *Cell Metab.* 2014;20:10-25.
- Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Age-related changes in AMPK activation: role for AMPK phosphatases and inhibitory phosphorylation by upstream signaling pathways. *Ageing Res Rev.* 2016;28:15-26.
- Tsoukalas D, Fragkiadaki P, Docea AO, Alegakis AK, Sarandi E, Thanasoula M, et al. Discovery of potent telomerase activators: Unfolding new therapeutic and anti-aging perspectives. *Mol Med Rep.* 2023;20:3701-3708.
- Zhang Q, Nogales-Cadenas R, Lin JR, Zhang W, Cai Y, Vijg J, Zhang ZD. Systems-level analysis of human aging genes shed new light on mechanisms of aging. *Hum Mol Genet.* 2016;25:2934-2947.
- Dato S, Rose G, Crocco P, Monti D, Garagnani P, Franceschi C, Passarino G. The genetics of human longevity: an intricacy of genes, environment, culture and microbiome. *Mech Ageing Dev.* 2017;165:147-155.
- He YH, Chen XQ, Yan DJ, Xiao FH, Lin R, Liao XP, et al. Familial longevity study reveals a significant association of mitochondrial DNA copy number between centenarians and their offspring. *Neurobiol Aging.* 2016;47:218.e11-218.e18.
- Coradduzza D, Congiargiu A, Chen Z, Cruciani S, Zinellu A, Carru C, Medici S. Humanin and Its Pathophysiological Roles in Aging: A Systematic Review. *Biology (Basel).* 2023;12:558.
- Miller B, Kim SJ, Cao K, Mehta HH, Thumaty N, Kumagai H, et al. Humanin variant P3S is associated with longevity in APOE4 carriers and resists APOE4-induced brain pathology. *Aging Cell* 2024:e14153.
- Anaya JM, Lozada-Martinez ID, Torres I, Shoenfeld Y. Autoimmunity in centenarians. A paradox. *J Transl Autoimmun.* 2024;8:100237.