



ORIGINAL

Identificación de polimorfismos de un solo nucleótido relacionados con la fragilidad

Marta Inglés^{a,*}, Lucia Gimeno-Mallench^b, Cristina Mas-Bargues^b, Mar Dromant^b, Raquel Cruz-Guerrero^c, Francisco José García-García^d, Leocadio Rodríguez-Mañas^e, Juan Gambini^b, Consuelo Borrás^b y José Viña^b

^a Freshage Research Group-Departamento de Fisioterapia, Universidad de Valencia, CIBERFES, INCLIVA, Valencia, España

^b Freshage Research Group-Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, CIBERFES, INCLIVA, Valencia, España

^c CIBERER-Grupo de Medicina Xenómica, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^d División de Medicina Geriátrica, Hospital Virgen del Valle, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^e Fundación para la Investigación Biomédica, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de octubre de 2017

Aceptado el 27 de noviembre de 2017

On-line el xxx

Palabras clave:

Fragilidad

Envejecimiento

Polimorfismos de un solo nucleótido

Variantes genéticas

R E S U M E N

Introducción: La búsqueda de biomarcadores que permitan la detección y el posible tratamiento precoz de la fragilidad se ha convertido en uno de los objetivos primordiales de la comunidad científica geriátrica. El objetivo del presente estudio fue identificar polimorfismos de un solo nucleótido ([SNP] del inglés *single nucleotide polymorphisms*) relacionados con la fragilidad.

Material y métodos: El estudio se llevó a cabo en 152 sujetos de la cohorte del Estudio de Toledo (de 65 a 95 años de edad), clasificados como frágiles (n = 78), y no frágiles (n = 74), según los criterios de Fried. Tras la extracción de sangre se aisló y amplificó el ADN para el análisis de SNP mediante la tecnología *Axiom™ Genotyping* de Affymetrix. Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa *Plink* y la biblioteca de *R library SNPassoc* para Windows.

Resultados: Los resultados del análisis mostraron 15 SNP con un valor de *p* inferior a 0,001. Destacamos aquellos implicados en procesos relacionados con la fragilidad, como el metabolismo energético, la regulación de procesos biológicos, la motilidad e integridad celular y la cognición.

Conclusiones: Los resultados sugieren que las variaciones genéticas identificadas en individuos frágiles y que están implicadas en procesos biológicos relacionados con la fragilidad podrían constituir biomarcadores que contribuyan a la detección precoz de la misma.

© 2018 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Identification of single nucleotide polymorphisms related to frailty

A B S T R A C T

Introduction: The search for biomarkers that can lead to the early diagnosis and thus, early treatment of frailty, has become one of the main challenges facing the geriatric scientific community. The aim of the present study was to identify single nucleotide polymorphisms (SNPs) related to frailty.

Material and methods: The study was conducted on 152 subjects from the Toledo Study for Healthy Aging (65 to 95 years of age), and classified as frail (n=78), and non-frail (n=74), according to Fried's criteria. After blood collection, DNA was isolated and amplified for the analysis of SNPs using *Axiom™ Genotyping* technology (Affymetrix). Statistical analyses were performed using the *Plink* program and *library SNPassoc*.

Keywords:

Frailty

Ageing

Single nucleotide polymorphisms

Genetic variations

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.ingles@uv.es (M. Inglés).

Results: The results of the study showed 15 SNPs with a $P < .001$. Those SNPs involved in processes related to frailty, such as energy metabolism, regulation of biological processes, cell motility and integrity, and cognition are highlighted.

Conclusions: These results suggest that the genetic variations identified in frail individuals that are involved in biological processes related to frailty may be considered as biomarkers for the early detection of frailty.

© 2018 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Debido al aumento de la esperanza de vida, y a la disminución de la tasa de fecundidad producido en las últimas décadas, la proporción de personas mayores de 60 años está aumentando más rápidamente que cualquier otro grupo de edad. Este envejecimiento de la población ha suscitado un gran interés en el estudio del envejecimiento y en cómo hacer frente a los problemas relacionados con él. Tradicionalmente, la mayor parte de la investigación en este ámbito se ha centrado en la supervivencia y en las posibles intervenciones para prolongar la longevidad. Sin embargo, la tendencia actual es a considerar más importante la prevención de la discapacidad (*healthspan*) que el simple aumento de la longevidad¹.

En este contexto surge el concepto de fragilidad, un síndrome geriátrico caracterizado por una disminución de las reservas fisiológicas, así como de la función de múltiples sistemas, lo cual conlleva una mayor vulnerabilidad y baja capacidad para hacer frente a las agresiones externas². Además, la fragilidad aumenta el riesgo de discapacidad, institucionalización e incluso de muerte^{2,3}. De hecho, se ha descrito que la fragilidad puede predecir mejor la mortalidad que la propia edad cronológica⁴.

Los criterios de fragilidad más empleados son los definidos por Linda Fried: pérdida involuntaria de peso en el último año, sensación de agotamiento general referido por el propio paciente, lentitud de la marcha, bajo nivel de actividad física y disminución de la fuerza de agarre².

Una de las características más importantes de la fragilidad, desde el punto de vista médico, es que se refiere a una condición dinámica, es decir, no todos los individuos son frágiles de la misma manera y, por otra parte, un individuo frágil puede llegar a no serlo si dicha fragilidad se detecta y se trata de manera precoz. Por ello, en los últimos años la búsqueda de biomarcadores que ayuden a su diagnóstico e incluso a su prevención ha cobrado especial importancia entre la comunidad científica dentro del campo de la geriatría. De hecho, se ha propuesto que la combinación de biomarcadores clínicos y biológicos de fragilidad podría afianzar su detección y diagnóstico precoz⁵. En este sentido, la fragilidad se ha vinculado con algunos biomarcadores relacionados con el sistema neuroendocrino, inmunológico, cardiovascular, musculoesquelético y metabólico⁶. Además, nuestro grupo ha publicado recientemente que la fragilidad se relaciona con biomarcadores relacionados con estrés oxidativo y deterioro cognitivo^{7,8}.

Otro de los factores que podría estar relacionado con la fragilidad es la variación genética. La secuencia del ADN no es exactamente igual entre los individuos de una misma población, encontrándose cambios que afectan al fenotipo de los individuos por mutaciones, recombinaciones de genes, etc.⁹. Además, dentro de una misma población con una relativa homogeneidad genotípica podemos encontrar cambios sutiles de nucleótidos en la secuencia de ADN, tales como polimorfismos de un solo nucleótido ([SNP] del inglés *single nucleotide polymorphisms*) o variantes raras. Para que el cambio de nucleótido se considere como SNP, la frecuencia del alelo menos frecuente (en inglés *minor allele frequency*) debe ser mayor

al 1-5% según autores, es decir, debe estar presente en más del 1-5% de la población. En el caso de que la frecuencia del alelo menos frecuente sea menor del 1-5% hablamos de variantes raras¹⁰⁻¹². Los SNP pueden localizarse bien en regiones codificantes del genoma, es decir, regiones exónicas (que pueden alterar la estructura de la proteína y, por tanto, su función), bien en regiones intrónicas no codificantes, las cuales pueden representar regiones reguladoras funcionalmente importantes. Dentro de estas regiones intrónicas se encuentran las UTR (del inglés *untranslated region*), de tal manera que los SNP localizados en ellas tampoco codifican proteínas¹³. A su vez, los SNP localizados en regiones exónicas codificantes pueden suponer o no un cambio en la secuencia aminoacídica de la proteína codificada, denominándose SNP no sinónimos o sinónimos, respectivamente.

La relevancia clínica de las variantes genéticas, sobre todo aquellas localizadas en regiones codificantes del genoma, radica no solo en que ayudan a la valoración del riesgo de padecer una determinada enfermedad, sino que también pueden predecir su evolución, especialmente en respuesta a un determinado tratamiento. De hecho, la presencia de variaciones genéticas puede contribuir a desencadenar respuestas alteradas ante determinadas intervenciones terapéuticas, pudiendo frenar la eficacia del tratamiento¹⁴.

Algunos autores han relacionado la presencia de SNP con la fragilidad. Así, se han descrito SNP relacionados con la regulación de la apoptosis, biosíntesis y regulación transcripcional¹⁵, con el metabolismo de la vitamina D¹⁶ y en el ADN mitocondrial¹⁷. Sin embargo, estas relaciones no se han establecido claramente.

Por ello, el objetivo del presente trabajo fue identificar SNP relacionados con la fragilidad en una población concreta. Estos hallazgos tendrían un gran potencial para la aplicación clínica, proporcionando nuevos y más precisos marcadores genéticos que sirvan para el diagnóstico, pronóstico e incluso posibles nuevas dianas terapéuticas de la fragilidad.

Material y métodos

Pacientes

Se escogieron al azar 78 individuos frágiles y 74 no frágiles pertenecientes al Estudio de Toledo de Envejecimiento Saludable, una cohorte longitudinal de 2.488 sujetos mayores de 65 años y residentes en Toledo, España¹⁸. Todos los pacientes y sus familiares fueron plenamente informados de los objetivos y el alcance del estudio y firmaron un consentimiento informado a la entrada del mismo. Los criterios de inclusión fueron: edad igual o superior a 65 años y estar registrado en el último censo municipal de la provincia de Toledo, España. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario de Toledo. Tras ser reclutados se realizó una evaluación estandarizada a todos los individuos que incluía varias entrevistas en casa realizadas por entrevistadores capacitados, generalmente enfermeras, así como diversos exámenes físicos. La primera evaluación se realizó en 2006-2009, y una segunda evaluación se realizó en 2013-2014.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7304164>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7304164>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)