

Uso potencial a nivel poblacional y en salud pública de los relojes epigenéticos para entender los factores asociados al envejecimiento

Potential use of epigenetic clocks to understand factors associated with aging at the population level and in public health

José J. Martínez-Magaña^{1,2,3}, Jorge Hurtado-Soriano⁴, Janitza L. Montalvo-Ortiz^{1,2,3}
y Juan Carlos Gomez-Verjan^{4*}

¹Department of Psychiatry, Yale University, School of Medicine, New Haven, Connecticut, Estados Unidos; ²Department of Veterans Affairs National Center for Post-Traumatic Stress Disorder, Clinical Neuroscience Division, West Haven, Connecticut, Estados Unidos; ³Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut, Estados Unidos; ⁴Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Geriátria, Ciudad de México, México

El humano se encuentra en constante interacción con su medioambiente, interacción que constituye un modificador dinámico del curso de numerosas enfermedades. Entender cómo los estímulos ambientales son transformados en marcadores biológicos es materia de la llamada “epigenética”, la cual estudia los mecanismos que no modifican la secuencia del ADN, pero que regulan la expresión génica. Entre estos, el más investigado es la adición de metilo a la molécula del ADN, que puede activar o desactivar genes e influir en la forma como se expresan estos en los tejidos. Los cambios en los niveles de la metilación de ADN se han asociado a múltiples enfermedades y condiciones medioambientales, por lo que se les ha considerado como un potente biomarcador.

Entre los biomarcadores más importantes desarrollados en los últimos años basados en la metilación del ADN están los “relojes epigenéticos”, que parten de la observación de que algunos sitios metilados en el ADN mostraban una asociación con el paso del tiempo. Considerando esta asociación, Horvath *et al.* y Hanum *et al.* aplicaron modelos matemáticos de correlación para desarrollar los primeros relojes epigenéticos,¹ programados para predecir la “edad epigenética” del individuo. El cálculo de la residual de la edad cronológica (medida en años desde el momento del nacimiento) respecto a la edad epigenética permite generar un indicador de aceleración del envejecimiento. Esta métrica

abrió un nuevo campo de investigación para entender los factores asociados al envejecimiento que son influidos por el medioambiente y aceleran la edad.

El campo de los relojes epigenéticos ha avanzado rápidamente con el desarrollo de nuevas investigaciones en las que se aplican modelos de inteligencia artificial, así como el entrenamiento de estos modelos para predecir otras características clínicas asociadas al envejecimiento, como el síndrome de fragilidad, la diabetes, el cáncer o la mortalidad *per se*, por lo que se han tornado en imprescindible en el campo del envejecimiento.

En la Tabla 1 se presentan algunos de los estudios más amplios de relojes epigenéticos (por lo menos con 1000 individuos) reportados hasta el momento, la mayoría de ellos efectuados en Estados Unidos y Europa.²⁻⁸ Entre los hallazgos más importantes se han identificado algunos factores sociodemográficos que aceleran los relojes epigenéticos y, por lo tanto, favorecen el desarrollo temprano de enfermedades asociadas a la edad: los años de escolaridad, el trabajo nocturno, la convivencia con otras personas,^{5,9} la violencia⁸ y la exclusión social.^{8,10,11} Además, existen asociaciones significativas entre algunos relojes y diversas enfermedades como la obesidad, algunos tipos de cánceres, la enfermedad coronaria, la diabetes mellitus tipo 2, el tabaquismo, la demencia, la hipertensión y la aterosclerosis.²⁻⁸

***Correspondencia:**

Juan Carlos Gomez-Verjan
E-mail: jverjan@inger.gob.mx

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 30-04-2024

Fecha de aceptación: 04-07-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000133

Gac Med Mex. 2024;160:357-359

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Tabla 1. Resumen de estudios sobre relojes epigenéticos con más de 1000 individuos

| Lugar de realización | Número y rango de edad | Reloj epigenético | Asociaciones reportadas | Enfermedad | Referencias |
|--|--|---|---|--|--|
| Estados Unidos | 8045 adultos, edad cronológica de 18 a 93 años | CheekAge | Índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, satisfacción social y nivel de estrés | Envejecimiento acelerado | Shokhiev <i>et al.</i> ² (2024) |
| Estados Unidos | 1251 adultos, 51 años o más | Horvath, Hannum, PhenoAge, GrimAge, DunedinPACE | Tipo de actividad laboral (servicios) y condiciones de las actividades laborales | Envejecimiento acelerado | Andrasfay y Crimmins ³ (2023) |
| Seis regiones de Estados Unidos | 1211 y 4018 adultos, de 51 años y más | GrimAge y DunedinPoAm | Tabaquismo, consumo de alcohol y obesidad | Aterosclerosis | Schmitz <i>et al.</i> ⁴ (2022) |
| Estudio de Salud y Jubilación (HRS) de la Universidad de Michigan, Estados Unidos (estudio longitudinal) | 4018 adultos, de 50 a 100 años | PhenoAge, GrimAge y DunedinPoAm | Relaciones sociales influyen en el envejecimiento y la salud | Cáncer, enfermedades cardiovasculares, demencia y mortalidad temprana | Rentscher <i>et al.</i> ⁵ (2023) |
| The Project Baseline Health Study (Estados Unidos) | 1661 participantes, de 20 a 80 años | Horvath pan-tissue clock | Múltiples anomalías cardiometabólicas, hematológicas y renales | Envejecimiento acelerado, hipertensión, cáncer de pulmón, enfermedades cardiovasculares y obesidad | Uchehara <i>et al.</i> ⁶ (2023) |
| Estudio Longitudinal Canadiense sobre el Envejecimiento (CLSA) | 1479 participantes, de 45 y 85 años | GrimAge | Privación vecinal y síntomas depresivos | Envejecimiento acelerado | Joshi <i>et al.</i> ⁹ (2024) |
| Estados Unidos | 1951 mujeres, 90 años | AgeAccelPheno y AgeAccelHannum | Multimorbilidad | Envejecimiento acelerado | Jain <i>et al.</i> ⁷ (2023) |
| Estados Unidos | 1061 adultos, periodo de seguimiento de 1, 3, 5, 9 y 15 años | GrimAge y DunedinPACE | Desigualdades educativas raciales y contextos educativos en la vida temprana y desarrollo en adolescentes | Envejecimiento acelerado | Martz <i>et al.</i> ¹¹ (2024) |
| Estados Unidos | 1102 adultos, de 55 a 94 años | GrimAge | Pobreza | Envejecimiento acelerado | Hicken <i>et al.</i> ¹⁰ (2023) |
| Estados Unidos | 2893 adultos, de 50 años o más, que viven en comunidades | GrimAge y PhenoAge | Desigualdad racial que contribuye a la vulnerabilidad de poblaciones diversas y discriminación cotidiana | Envejecimiento acelerado | Mutambudzi <i>et al.</i> ⁸ (2024) |

Por lo anterior, los relojes epigenéticos podrían impactar en la epidemiología y, debido a la plasticidad del epigenoma, ser de utilidad como indicadores negativos para evaluar intervenciones en salud pública o para estudios observacionales en poblaciones expuestas a diversos tipos de factores ambientales adversos. Imaginemos una herramienta que pudiera

indicar si la población expuesta a una intervención o a un factor ambiental está envejeciendo aceleradamente, o si este proceso se está desacelerando con una intervención en salud.

Cabe destacar que entre las limitaciones se han identificado diferencias en los relojes y sus asociaciones por efecto poblacional, siendo la ancestría una

posible explicación;²⁻⁸ por ejemplo, el pueblo indígena amazónico tsimané del norte de Bolivia tiene una tasa de aceleración del envejecimiento epigenético intrínseco más baja que la población en general. Por otro lado, en la población afroamericana de Estados Unidos, la tasa de envejecimiento epigenético es más baja en comparación con la de las poblaciones hispana y caucásica. Además, también existen diferencias entre sexos: en estudios de sangre, saliva y tejido cerebral se ha encontrado que, en general, en los hombres existe una aceleración más alta que en las mujeres.¹² Por otro lado, todavía queda por descubrir la capacidad de heredabilidad de la metilación y su correlación con la mortalidad y morbilidad. En este sentido, se han realizado estudios de asociación del genoma completo en grandes poblaciones ($n \geq 40\,000$ individuos) para la identificación de contribuyentes genéticos y ambientales.¹³

Finalmente, en el aspecto metodológico destaca que el análisis de microarreglos constituye el recurso más utilizado para la determinación de la edad epigenética. Sin embargo, esta tecnología puede ser costosa, lo cual representa una limitante para su aplicación en estudios a gran escala que incluyan a millones de personas. En este sentido, con el objetivo de analizar la edad epigenética a nivel poblacional se encuentran en desarrollo otras herramientas de bajo costo acopladas a nuevas tecnologías de secuenciación del ADN. Una de estas es TIME-seq, la cual se estima que permitirá determinar la edad epigenética de un individuo con un costo aproximado de dos dólares americanos. El bajo costo asociado a nuevas tecnologías podría ayudar a escalar los estudios de edad epigenética a nivel poblacional, con lo cual se abriría una nueva frontera para un mejor entendimiento del desarrollo temprano de enfermedades asociadas a la edad.

Financiamiento

Este proyecto es parte de FPIS2023-INGER-7134, con el apoyo de la Dirección General de Políticas de Investigación en Salud (INGER-01-PI-004/2023).

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no

realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Duan R, Fu Q, Sun Y, Li Q. Epigenetic clock: a promising biomarker and practical tool in aging. *Ageing Res Rev.* 2022;81:101743. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101743
- Shokhirev MN, Torosin NS, Kramer DJ, Johnson AA, Cuellar TL. CheekAge: a next-generation buccal epigenetic aging clock associated with lifestyle and health. *Geroscience.* 2024;46(3):3429-3443. DOI: 10.1007/s11357-024-01094-3
- Andrasfay T, Crimmins E. Occupational characteristics and epigenetic aging among older adults in the United States. *Epigenetics.* 2023;18(1):2218763. DOI: 10.1080/15592294.2023.2218763
- Schmitz LL, Zhao W, Ratliff SM, Goodwin J, Miao J, Lu Q, et al. The socioeconomic gradient in epigenetic ageing clocks: evidence from the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis and the Health and Retirement Study. *Epigenetics.* 2022;17(6):589-611. DOI: 10.1080/15592294.2021.1939479
- Rentscher KE, Klopach ET, Eileen M, Crimmins TE, Seeman SW, Cole JEC. Social relationships and epigenetic aging in older adulthood: results from the Health and Retirement Study. *Brain Behav Immun.* 2023;114:349-359. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.09.001
- Uchihara B, Coulter Kwee L, Regan J, Chatterjee R, Eckstrand J, Swope S, et al. Accelerated epigenetic aging is associated with multiple cardiometabolic, hematologic, and renal abnormalities: a Project Baseline Health Substudy. *Circ Genom Precis Med.* 2023;16(3):216-223. DOI: 10.1161/CIRCGEN.122.003772
- Jain P, Binder A, Chen B, Parada H Jr, Gallo LC, Alcaraz J, et al. The association of epigenetic age acceleration and multimorbidity at age 90 in the Women's Health Initiative. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2023;78(12):2274-2281. DOI: 10.1093/geron/glac190
- Mutambudzi M, Brown MT, Chen NW. Association of epigenetic age and everyday discrimination with longitudinal trajectories of chronic health conditions in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2024;79(3). DOI: 10.1093/geron/glae005
- Joshi D, van Lenthe FJ, Huisman M, Sund ER, Krokstad S, Avendano M, et al. Association of neighborhood deprivation and depressive symptoms with epigenetic age acceleration: evidence from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2024;79(2). DOI: 10.1093/geron/glad118
- Hicken MT, Dou J, Kershaw KN, Liu Y, Hajat A, Bakulski KM. Racial and ethnic residential segregation and monocyte DNA methylation age acceleration. *JAMA Netw Open.* 2023;6(11):e2344722. DOI: 10.1001/jama-networkopen.2023.44722
- Martz CD, Benner AD, Goosby BJ, Mitchell C, Gaydos L. Structural racism in primary schools and changes in epigenetic age acceleration among Black and White youth. *Soc Sci Med.* 2024;347:116724. DOI: 10.1016/j.socscimed.2024.116724
- Horvath S, Guven M, Levine ME, Trumble BC, Kaplan H, Allayee H, et al. An epigenetic clock analysis of race/ethnicity, sex, and coronary heart disease. *Genome Biol.* 2016;17(1):171. DOI: 10.1186/s13059-016-1030-0
- McCartney DL, Min JL, Richmond RC, Lu AT, Sobczyk MK, Davies G, et al. Genome-wide association studies identify 137 genetic loci for DNA methylation biomarkers of aging. *Genome Biol.* 2021;22(1):194. DOI: 10.1186/s13059-021-02398-9