

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Código muestra: G001

Tipo muestra: SALIVA

Género: ♀F

Fecha informe: 05/03/2026

Informe genético

LONGEVIDAD – v3.0

Interacción de variantes genéticas asociadas con envejecimiento, inflamación, cáncer y enfermedades neurodegenerativas

IMPORTANTE: ESTOS RESULTADOS NO CONSTITUYEN UN DIAGNÓSTICO - Research Use Only (RUO). El fenotipo y las características de cada individuo son el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Estos resultados están destinados a su uso por investigadores y profesionales, basados en una búsqueda sencilla ("simple search") en el archivo genético de la muestra para las variantes genéticas reportadas. No debe utilizarse con propósitos de prevención, diagnóstico o tratamiento de condiciones médicas sin la participación de un profesional de la Salud.

*** N·GENE no garantiza la precisión o fiabilidad de los genotipos si estos han sido importados de un archivo RAW. N·GENE no se hace responsable de posibles errores o inexactitudes del informe que pudieran derivarse de emplear los resultados de un archivo externo.*

Modificaciones implementadas en la versión 3.0 de nuestro Informe Genético de Longevidad

Este novedoso informe de longevidad es un documento dinámico y en constante evolución. Colaboramos estrechamente con hospitales y expertos en biología molecular para garantizar que cada dato aporte el máximo valor clínico.

Por este motivo, el informe se actualiza periódicamente, para evolucionar de forma significativa en la integración de los componentes clave que afectan a la longevidad.

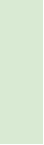
Los cambios de esta versión incluyen:

- **Claridad para los "pacientes frontera":** Hemos refinado tanto la figura como el algoritmo de nuestra matriz de resultados para definir con exactitud aquellos casos que anteriormente se situaban en el límite entre cuadrantes. Esta delimitación es fundamental de cara a las recomendaciones preventivas.
- **Ajuste del peso de APOE:** En esta versión hemos actualizado la relevancia del haplotipo APOE, una variante clave relacionada estrechamente tanto con la salud cardiovascular como con el riesgo de Alzheimer. Al recalibrar su peso dentro del análisis global, logramos una estimación más precisa del potencial de longevidad cognitiva.

Debido a las actualizaciones en nuestros algoritmos, los resultados pueden haber evolucionado. Para garantizar la máxima precisión, le sugerimos obtener la versión más actualizada de los informes.

ÍNDICE

Informe Genético de Longevidad

Objetivo del informe	3
Matriz de resultados	4
 El manejo del estrés oxidativo celular (SNP en <i>SOD2</i> , <i>CAT</i> , <i>NQO1</i> y <i>GPX</i>)	6
 Inflamación sistémica crónica (SNP en <i>IL-6</i> y <i>TNF-α</i>)	11
 Variantes protumorales (SNP en <i>TP53</i> , <i>TERT</i> , <i>WRN</i> y <i>MDM2</i>)	16
 Enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer) (haplotipo <i>APOE</i> + SNP en <i>CLU</i>)	21
 Reloj biológico GrimAge (envejecimiento biológico y metilación)	26

Informe Genético de Longevidad

Objetivo del informe

La longevidad humana es el resultado de una compleja interacción entre genes, ambiente y estilo de vida. Diversos estudios estiman que los factores genéticos podrían explicar aproximadamente 20–30% de la variabilidad en la duración de la vida.

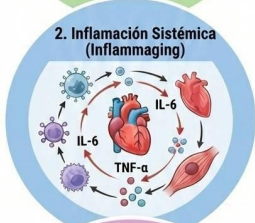
El objetivo de este informe genético de longevidad es identificar y explicar las variantes genéticas del individuo que pueden influir en su proceso de envejecimiento, ya sea confiriendo resiliencia al envejecimiento (protección frente al deterioro asociado a la edad) o aumentando el riesgo de factores relacionados con la edad. En términos prácticos, el informe brinda al profesional de la salud una síntesis del perfil genético del paciente en cuanto a su potencial de envejecimiento saludable y variantes genéticas asociadas con diversos factores característicos de la edad avanzada, aportando información útil para la medicina preventiva y la planificación de cuidados personalizados.

Genes evaluados y características analizadas

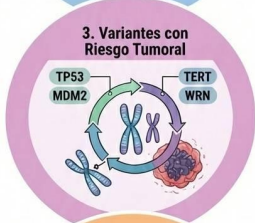
Este análisis genético se centra en genes cuyo papel en la longevidad y en las enfermedades asociadas al envejecimiento ha sido evidenciado por la investigación científica. Se abordan polimorfismos genéticos comunes en genes clave relacionados con el envejecimiento.



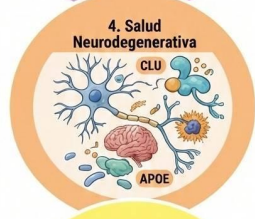
Muchas de estas variantes han sido vinculadas con vidas más longevas en estudios poblacionales. A diferencia de mutaciones raras causantes de enfermedades monogénicas, estos polimorfismos comunes suelen tener efectos modestos en lo individual, pero combinados pueden modular significativamente la salud en la vejez.



En este informe analizamos variantes genéticas asociadas con:



1. El manejo del **estrés oxidativo celular** centrando el análisis en SNP localizados en *SOD2*, *CAT*, *NQO1* y *GPX*



2. **Inflamación sistémica** crónica centrando el análisis en variantes localizadas en el gen *IL-6* y *TNFalpha*



3. **Variantes con riesgo tumoral** observadas en *TP53*, *TERT* y *WRN* y *MDM2*

4. **Enfermedades neurodegenerativas** como el Alzheimer; incluyendo el Haplotipo *APOE*

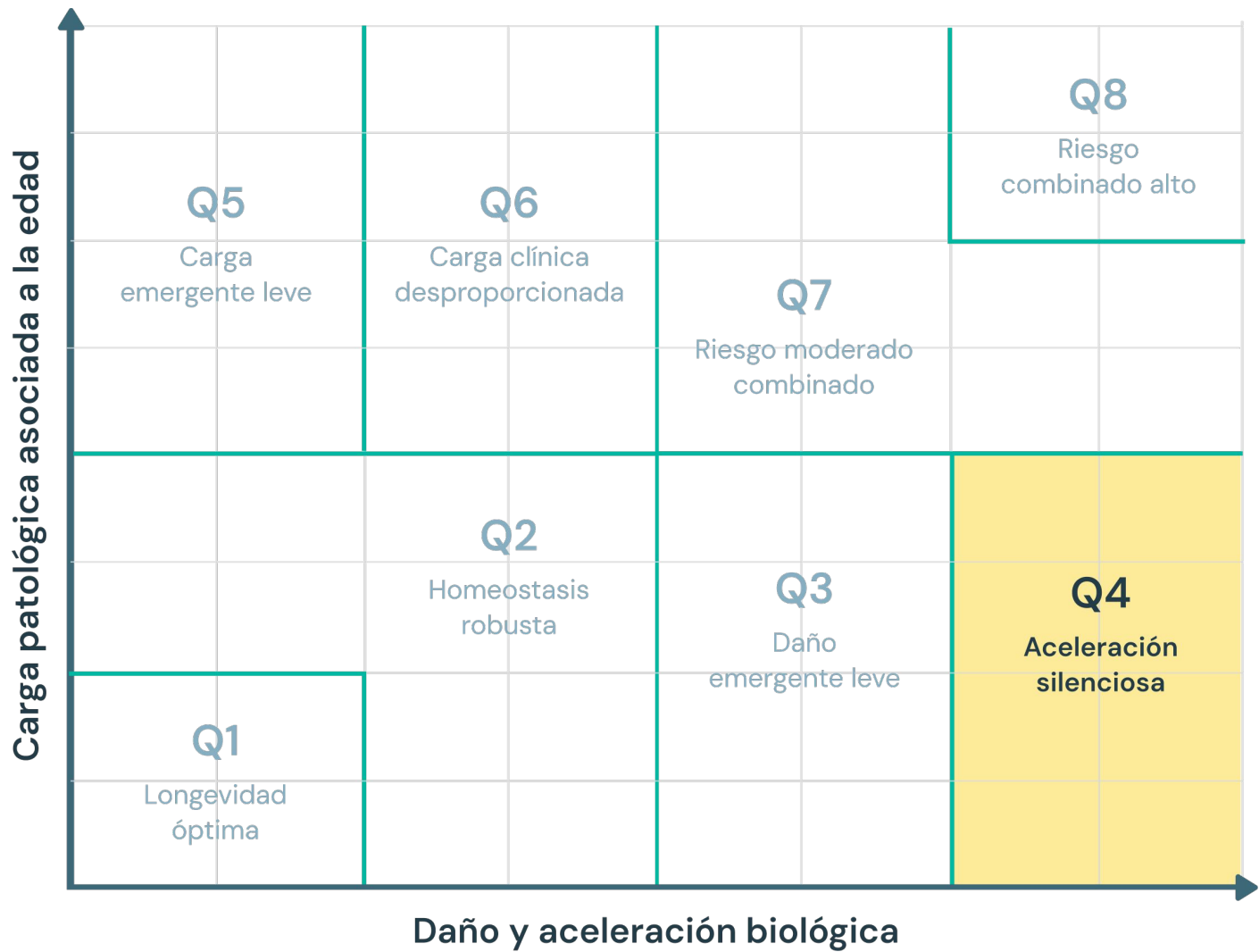
5. **Variantes genéticas asociadas con el reloj biológico GrimAge:** envejecimiento biológico basado en variantes genéticas que afectan a patrones de metilación. Los genes evaluados incluyen aquellos involucrados en el mantenimiento celular básico (p. ej. reparación del ADN, integridad de los telómeros y defensa ante el estrés oxidativo), así como genes que influyen en factores fisiológicos clave para un envejecimiento saludable.

Interpretación general del resultado genético del paciente

Para facilitar la interpretación clínica, los resultados genéticos individuales se sintetizan en una matriz de ocho cuadrantes definida por dos ejes:

Ejes de la matriz de longevidad		Componentes incluidos	Racional
X	"Daño y aceleración biológica"	• Manejo del estrés oxidativo celular • Variantes genéticas asociadas con relojes biológicos como GrimAge	Ambos reflejan la tasa intrínseca de envejecimiento a nivel molecular . Un mal control del estrés oxidativo aumenta el daño en biomoléculas, y el riesgo genéticos de los relojes biológicos indican tu predisposición a "llevar" años de ventaja o retraso respecto a tu edad cronológica.
Y	"Carga patológica asociada a la edad"	• Inflamación sistémica crónica • Variantes con riesgo tumoral • Enfermedades neurodegenerativas	Miden cómo ese daño molecular se traduce en manifestaciones clínicas: inflamm-aging, predisposición a cáncer y deterioro neurológico. Juntos describen la carga de enfermedad (o riesgo) acorde a tus predisposiciones genéticas

Perteneces al cuadrante Q4 – Aceleración silenciosa

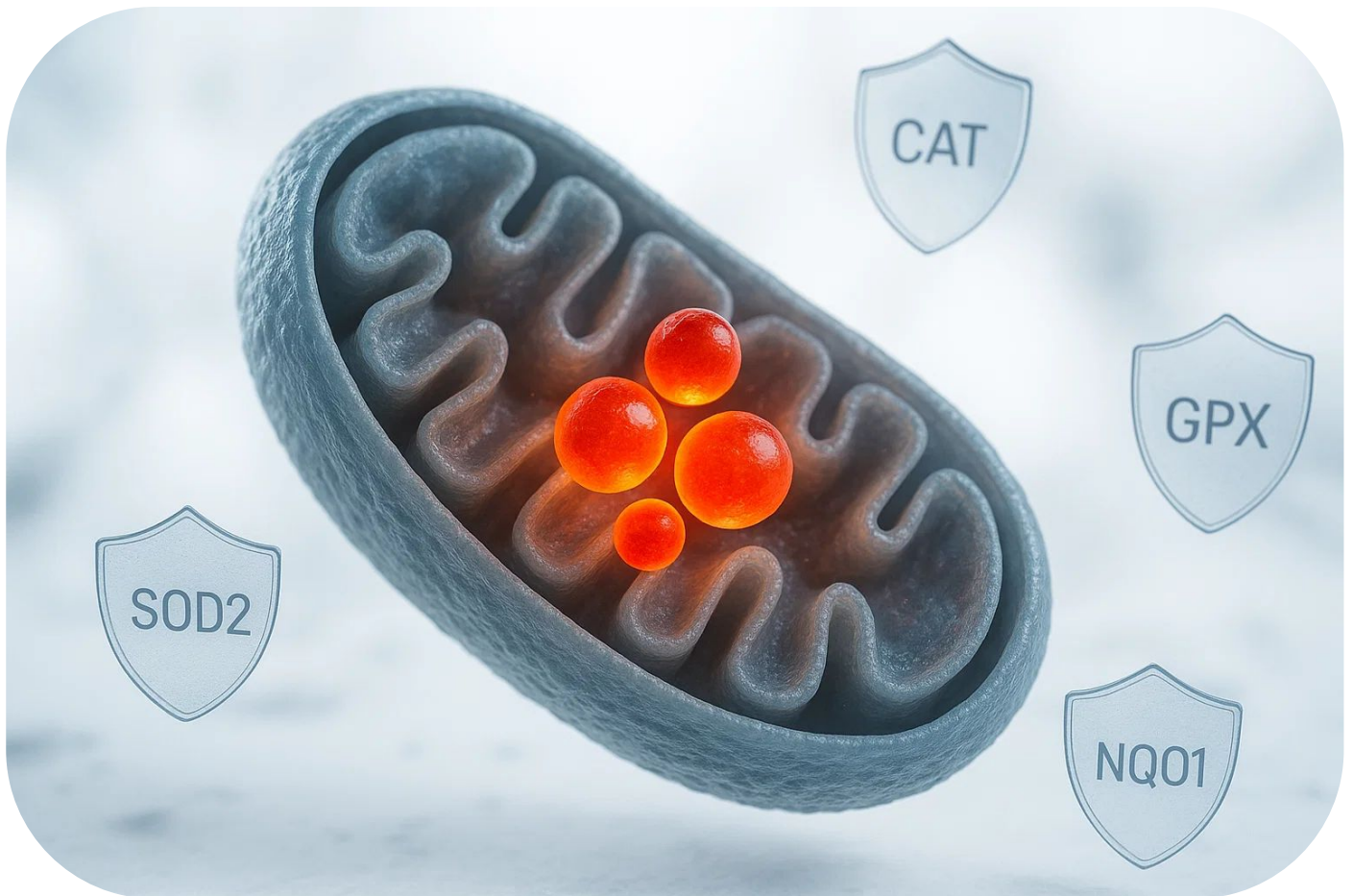


NOTA: Factores externos como el tabaquismo, el sedentarismo, la obesidad o el aislamiento social pueden modular tu riesgo genético potenciando el envejecimiento prematuro.

¿Qué significan los resultados de la matriz?

Zona	Porcentaje de la población	Nombre lógico	Significado clínico	Implicaciones prácticas
Q1	1.6%	Longevidad óptima	Envejecimiento lento y mínima predisposición a patologías	Mantener hábitos saludables para preservar este estado de excelencia biológica a largo plazo
Q2	19.1%	Homeostasis robusta	Equilibrio saludable con desgaste biológico muy controlado	Reforzar hábitos positivos para asegurar que el sistema siga compensando el desgaste natural
Q3	13.9%	Daño emergente leve	Signos iniciales de daño biológico con bajo riesgo de enfermedad	Incrementar el consumo de antioxidantes y ajustar el descanso para frenar el desgaste prematuro
Q4	6.2%	Aceleración silenciosa	Daño biológico acelerado que requiere atención preventiva a pesar de no tener una carga patológica alta	Implementar intervenciones antienviejecimiento (ejercicio de fuerza, antioxidantes,...) para ralentizar el daño biológico
Q5	8.1%	Carga emergente leve	Envejecimiento celular lento pero con predisposición genética	Priorizar una dieta antiinflamatoria y chequeos preventivos enfocados en las patologías de riesgo detectadas
Q6	23.4%	Carga clínica desproporcionada	Desequilibrio entre un daño biológico moderado y una carga patológica significativamente alta	Enfocar los seguimientos médicos en la detección precoz de los puntos críticos detectados
Q7	25.8%	Riesgo moderado combinado	Punto intermedio que requiere atención activa en ambos ejes	Equilibrar la reducción del estrés oxidativo junto con un seguimiento médico regular de los puntos críticos
Q8	1.8%	Riesgo combinado alto	Aceleración biológica notable junto a una alta carga patológica	Cambios integrales en el estilo de vida y supervisión médica para mitigar riesgos

NOTA: Factores externos como el tabaquismo, el sedentarismo, la obesidad o el aislamiento social **pueden modular tu riesgo genético potenciando el envejecimiento prematuro.**



Estrés oxidativo celular

1. Introducción: ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo es una condición resultante del desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad del organismo para neutralizarlas mediante sistemas antioxidantes. Este fenómeno se considera uno de los pilares fundamentales del envejecimiento celular, ya que el daño oxidativo sostenido afecta lípidos, proteínas y ADN, contribuyendo a la disfunción mitocondrial, la senescencia y la inflamación crónica.

La capacidad individual para manejar el estrés oxidativo depende en gran parte de factores genéticos que regulan la expresión y funcionalidad de enzimas antioxidantes clave. Este informe analiza variantes comunes (SNPs) en genes que codifican para algunas de estas enzimas, con énfasis en su impacto sobre el envejecimiento saludable y la longevidad.

2. Genes evaluados: función biológica

SOD2 – Superóxido dismutasa 2

- *Función:* SOD2 es una enzima mitocondrial que convierte el radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), un paso crucial para limitar el daño oxidativo intracelular.
- *Importancia clínica:* Existen variantes genéticas que afectan el direccionamiento mitocondrial y la actividad antioxidante de la enzima. Una menor eficiencia enzimática se han vinculado con mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, incluyendo enfermedades cardiovasculares, cáncer y declive neurocognitivo.
- *Relevancia en longevidad:* Un sistema SOD2 eficiente protege la integridad mitocondrial, reduciendo la acumulación de ROS y retrasando la aparición de fenotipos asociados con el envejecimiento.

CAT – Catalasa

- *Función:* Esta enzima cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en agua y oxígeno, previniendo la generación secundaria de radicales hidroxilo ($\bullet OH$), altamente tóxicos.
- *Importancia clínica:* La actividad catalasa está regulada por varios factores, incluidos polimorfismos genéticos, que influyen sobre la expresión génica en diversos tejidos.
- *Relevancia en longevidad:* Una actividad catalasa elevada se ha asociado con envejecimiento saludable en estudios de centenarios, posiblemente debido a una mayor capacidad de desintoxicación peroxisomal.

NQO1 – NAD(P)H: Quinona deshidrogenasa 1

- *Función:* Se trata de una enzima detoxificante que reduce quinonas y previene la generación de ROS mediante el ciclo redox. También regula la estabilidad de la proteína p53, una proteína altamente importante en el control de la división y destrucción de las células.
- *Importancia clínica:* Variantes genéticas asociadas con la capacidad enzimática se han visto relacionadas con un mayor riesgo de ciertos tumores y enfermedades cardiovasculares.
- *Relevancia en longevidad:* Niveles bajos de NQO1 pueden comprometer la respuesta antioxidante celular y alterar la función mitocondrial, contribuyendo a un envejecimiento más acelerado.

GPX1 – Glutación peroxidasa 1

Función: GPX1 es una enzima clave en la neutralización del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y de peróxidos lipídicos, usando glutación reducido (GSH) como cofactor. Es especialmente importante en la protección de las membranas celulares y del ADN frente a la oxidación.

Importancia clínica: Variantes genéticas que pueden alterar la eficiencia catalítica de la enzima se han asociado a enfermedades cardiovasculares, cáncer y diabetes tipo 2, entre otras.

Relevancia en longevidad: Una menor capacidad de GPX1 para eliminar ROS podría favorecer el daño acumulativo en células postmitóticas como las neuronas y contribuir al envejecimiento acelerado. Por el contrario, variantes con actividad conservada o aumentada podrían asociarse a perfiles metabólicos más saludables y mayor esperanza de vida libre de enfermedad.

3. Impacto clínico, relación con longevidad y estudio de referencia

A continuación, se describen las variantes genéticas analizadas en esta sección, junto con su relevancia funcional, su asociación con la capacidad antioxidante celular y su posible implicancia en la longevidad. Estas variantes no determinan por sí solas la aparición de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, pero pueden modular la susceptibilidad individual al daño oxidativo y representar factores de riesgo o protección en el contexto del envejecimiento biológico global.

SOD2 – rs4880 p.(Ala16Val)

- *Función:* Esta variante codifica un cambio de alanina por valina en la señal de importación mitocondrial de la enzima SOD2. La forma valina (alelo A) reduce la eficiencia del transporte de la enzima a la mitocondria, donde ejerce su función antioxidante.
- *Implicaciones clínicas:* Individuos con el genotipo A/A presentan una actividad mitocondrial de SOD2 reducida, lo que favorece la acumulación de radicales superóxido. Esto se ha vinculado a mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, degeneración neuronal y cánceres sensibles al estrés oxidativo.
- *Relación con longevidad:* Una menor capacidad para eliminar ROS en la mitocondria conlleva mayor daño acumulativo en tejidos con alta demanda energética, como cerebro y corazón, acelerando el envejecimiento funcional.

→ Estudio de referencia: [National Center for Biotechnology Information](#)

CAT – rs1001179

- **Función:** Variante localizada en la región promotora del gen *CAT*, que regula la expresión de catalasa, una enzima esencial en la neutralización del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) intracelular.
- **Implicaciones clínicas:** El alelo T se ha asociado a una menor actividad catalasa en tejidos periféricos, lo cual eleva la susceptibilidad al daño oxidativo inducido por peróxido. Estudios lo relacionan con riesgo aumentado de diabetes tipo 2, complicaciones vasculares y estados proinflamatorios.
- **Relación con longevidad:** Una actividad reducida de catalasa puede favorecer un entorno celular más oxidante, acelerando la aparición de patologías crónicas relacionadas con la edad y acortando la expectativa de vida saludable.

→ Estudio de referencia: [National Center for Biotechnology Information](#)

NQO1 – rs1800566 (C609T)

- **Función:** Esta variante produce un cambio en la estructura de la enzima NQO1 que resulta en actividad reducida o nula (especialmente en homocigotos A/A), afectando la detoxificación de quinonas y la estabilización de proteínas como p53.
- **Implicaciones clínicas:** Portadores del alelo A presentan menor capacidad para neutralizar radicales libres derivados de quinonas, con mayor riesgo de toxicidad debido a la regulación del ciclo redox y cáncer, particularmente en tejidos altamente expuestos como el pulmón.
- **Relación con longevidad:** La falta de función NQO1 puede traducirse en mayor daño oxidativo acumulado, pérdida de vigilancia genómica y mayor predisposición a enfermedades degenerativas o tumorales, afectando negativamente el envejecimiento saludable.

→ Estudio de referencia: [National Center for Biotechnology Information](#)

GPX1 – rs1050450 (Pro198Leu)

- **Función:** Esta variante provoca una sustitución de prolina por leucina en la posición 198 de la enzima GPX1, lo que puede modificar su conformación y reducir su eficiencia catalítica en la detoxificación de peróxidos.
- **Implicaciones clínicas:** El alelo A (Leu) se ha vinculado con una actividad reducida de GPX1, lo que puede comprometer la defensa antioxidante intracelular. Se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, varios tipos de cáncer y disfunción metabólica.
- **Relación con longevidad:** La disminución en la capacidad de eliminar peróxidos lipídicos puede acelerar el deterioro celular y contribuir a una trayectoria de envejecimiento más acelerada, especialmente en presencia de otros factores pro-oxidantes.

→ Estudio de referencia: [National Center for Biotechnology Information](#)

Tabla Resumen para la muestra:

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Código muestra: G001

Tipo muestra: SALIVA

Género: ♀F

Fecha informe: 05/03/2026

Gen y descripción	Variante de efecto	Genotipo muestra	Interpretación del genotipo (Revisa la columna que coincide con la información "Genotipo de la muestra")		
CAT <i>Descompone peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno.</i>	rs1001179 → T	TC	TT Menor expresión de catalasa; mayor riesgo oxidativo y metabólico.	TC o CT Actividad moderada. Riesgo intermedio.	CC Expresión normal de catalasa. Riesgo reducido.
GPX1 <i>Detoxificación de peróxidos lipídicos; protege membranas celulares.</i>	rs1050450 → A	AA*	AA Disminución significativa de la actividad enzimática; asociado a cáncer y envejecimiento acelerado.	AG o GA Actividad parcialmente reducida.	GG Actividad GPX1 conservada. Riesgo bajo.
NQO1 <i>Detoxifica quinonas y regula la estabilización de p53.</i>	rs1800566 → A	GG	AA Ausencia de actividad NQO1. Menor protección frente a estrés oxidativo. Mayor riesgo oncológico.	AG o GA Actividad reducida. Riesgo moderado.	GG Función enzimática normal. Mayor protección celular.
SOD2 <i>Mitocondrial; convierte radical superóxido en peróxido de hidrógeno.</i>	rs4880 → A	AA	AA Menor importación mitocondrial y menor actividad antioxidante. Aumenta riesgo cardiovascular y neurodegenerativo.	AG o GA Actividad intermedia; estrés oxidativo moderado.	GG Importación eficiente y protección antioxidante adecuada.

*La presencia de un asterisco en el genotipo indica que esa variante genética ha sido imputada. La imputación en genética se refiere a la inferencia estadística de genotipos no observados con una fiabilidad en población europea del 98% o superior.

Interpretación para la práctica clínica

- **SOD2 y estrés mitocondrial:** Portadores del alelo A de SOD2 rs4880 presentan una menor eficiencia en la eliminación de radicales superóxido a nivel mitocondrial. En individuos con antecedentes de enfermedad cardiovascular, neurodegenerativa o fatiga crónica, este patrón puede justificar intervenciones orientadas a reforzar la función mitocondrial (ej. coenzima Q10, ejercicio aeróbico moderado, dieta antioxidante).
- **Capacidad global antioxidante:** La combinación de alelos de riesgo en CAT rs1001179, GPX1 rs1050450 y NQO1 rs1800566 puede indicar un perfil genético menos eficiente para neutralizar peróxidos y radicales libres, especialmente en situaciones de estrés ambiental, inflamación o metabolismo acelerado. En estos casos, conviene evitar sobrecargas oxidativas (tabaco, alcohol, exposición a contaminantes) y considerar estrategias de soporte antioxidante personalizado.
- **Reducción funcional enzimática acumulada:** Individuos que presentan genotipos de riesgo homocigoto en dos o más de estos genes (por ejemplo: A/A en SOD2, A/A en GPX1 o NQO1) podrían tener una capacidad comprometida para controlar el daño oxidativo crónico. Esto sugiere un riesgo mayor de envejecimiento acelerado y puede justificar un enfoque clínico más preventivo en áreas como salud cardiovascular, neuroprotección o control glucémico.



Inflamación sistémica

1. Introducción: INFLAMACIÓN SISTÉMICA

La inflamación sistémica crónica de bajo grado—conocida como inflammaging—es una característica distintiva del envejecimiento biológico. Este estado proinflamatorio persistente, aunque sutil, contribuye a la disfunción de múltiples sistemas: deterioro cardiovascular, sarcopenia, neurodegeneración, insulino-resistencia, entre otros.

A diferencia de la inflamación aguda, el inflammaging no responde a una amenaza inmediata, sino que refleja una activación continua del sistema inmune innato, asociada a la acumulación de células senescentes, disbiosis intestinal, y alteraciones en la inmunorregulación.

Genes clave del sistema inmunológico como *IL6* y *TNF-alpha* codifican citocinas proinflamatorias centrales en esta respuesta. Variantes genéticas comunes en sus regiones reguladoras influyen en el nivel basal de expresión de estas moléculas, modulando así el tono inflamatorio crónico del organismo y afectando la longevidad.

2. Genes evaluados: función biológica

IL6 – Interleucina 6

- *Función:* IL-6 es una citocina pleiotrópica producida por células inmunes, endoteliales y musculares. Entre otras vías activa las vías JAK/STAT e influye en la respuesta aguda, el metabolismo energético, la reparación tisular y el envejecimiento inmunológico.
- *Relevancia clínica:* La IL-6 es un biomarcador central de inflammaging. Niveles elevados se asocian con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, fragilidad, deterioro cognitivo y mortalidad.
- *Genética:* Polimorfismos en la región promotora, como rs1800795 y rs1800796, alteran la expresión de *IL-6*. Los alelos que producen una sobreexpresión de IL-6 se han asociado con niveles elevados en plasma y mayor riesgo de enfermedades inflamatorias y relacionadas con la edad.

TNFα – Factor de Necrosis Tumoral α

- *Función:* TNF-α es una citocina proinflamatoria fundamental, secretada principalmente por macrófagos. Participa en la regulación de la apoptosis, el control de patógenos y la señalización inflamatoria sistémica.
- *Relevancia clínica:* TNF-α está implicado en procesos crónicos como aterosclerosis, diabetes tipo 2, sarcopenia y Alzheimer. Su elevación sostenida favorece un entorno tisular catabólico.
- *Genética:* Variantes como rs1800629 y rs1799724, localizadas en la región promotora del gen *TNF-α*, modulan la expresión basal de la citocina. Los alelos que producen una elevada expresión de esta proteína se asocian con estados inflamatorios crónicos y menor longevidad.

3. Impacto clínico, relación con longevidad y estudio de referencia

A continuación, se describen las variantes genéticas analizadas en esta sección, destacando su influencia sobre la expresión de citocinas proinflamatorias clave, su asociación con enfermedades crónicas vinculadas al envejecimiento y su posible implicancia en la longevidad. Estas variantes no determinan por sí solas el desarrollo de enfermedades inflamatorias, pero modulan el grado basal de inflamación sistémica, influyendo en la vulnerabilidad individual a procesos degenerativos relacionados con la edad.

IL6 – rs1800795 (–174 G>C)

- *Función:* Este polimorfismo se encuentra en la región promotora del gen *IL6* y afecta la transcripción génica. El alelo G está asociado con una mayor expresión basal de IL-6 en circulación.
- *Implicaciones clínicas:* Portadores del alelo G presentan niveles plasmáticos más altos de IL-6, lo que se ha relacionado con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, artritis reumatoide y síndrome metabólico.

Homocigoto de riesgo (G/G): Tener dos copias del alelo G conlleva expresión basal aumentada de IL-6, favoreciendo un estado proinflamatorio persistente. Esto se ha vinculado con inflamación crónica sistémica, mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares e incluso con menor longevidad en algunos estudios poblacionales (se ha observado que genotipos GG son menos frecuentes en varones centenarios) genomics.senescence.info. En suma, el genotipo G/G predispone a un riesgo elevado de patologías asociadas a niveles altos de IL-6.

Homocigoto no riesgo (C/C): Este genotipo suele asociarse a menor expresión de *IL-6*, resultando en un perfil inflamatorio más bajo (alelo C contrarresta la sobreexpresión). Se considera la condición protectora en cuanto a inflamación crónica, con predisposición reducida a enfermedades vinculadas a *IL-6*. De hecho, en ciertos contextos el alelo C mostró efectos benéficos; por ejemplo, se asoció a menor incidencia de artritis reumatoide juvenil en un estudio. En general, C/C conlleva un perfil de riesgo inflamatorio más bajo que contribuye a un estado fisiológico más favorable.

Relación con longevidad: Un nivel crónicamente elevado de IL-6 puede favorecer el deterioro funcional asociado al envejecimiento. El alelo G ha sido vinculado con menor longevidad en estudios poblacionales, especialmente en hombres mayores.

→ **Estudios de referencia:**

[Frontiers in Aging Neuroscience](#)

[Genomics senescence](#)

IL6 – rs1800796 (–572 G>C)

- **Función:** Localizado también en la región promotora del gen *IL6*, esta variante modula la actividad transcripcional en respuesta a estímulos inflamatorios.
- **Implicaciones clínicas:** Alelo de riesgo: C. En la posición –572 del promotor, el alelo C (minoritario en varias poblaciones) aumenta la actividad transcripcional del gen *IL6*, elevando la producción de IL-6. Este alelo de alta expresión se ha asociado con respuestas inflamatorias exacerbadas y mayor incidencia de patologías relacionadas con inflamación sistémica. Por ejemplo, se ha reportado que C es el alelo de riesgo en aneurisma aórtico abdominal. Asimismo, meta-análisis han encontrado que este polimorfismo se vincula con mayor susceptibilidad a diversos cánceres (pulmón, próstata, colorrectal, entre otros) en ciertas poblaciones sugiriendo que la sobreproducción de *IL-6* por el alelo C puede favorecer procesos pro-aterogénicos y pro-tumorales.
- **Relación con longevidad:** Al igual que rs1800795, esta variante puede contribuir al estado proinflamatorio sostenido propio del inflammaging. Se ha vinculado con mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y envejecimiento biológico acelerado.

→ **Estudio de referencia:** [National Center for Biotechnology Information](#) y [National Center for Biotechnology Information](#)

TNF- α – rs1800629 (–308 G>A)

- **Función:** Este SNP afecta el promotor del gen *TNF- α* , con el alelo A asociado a una mayor expresión basal de *TNF- α* .
- **Implicaciones clínicas:** El alelo A ha sido relacionado con riesgo elevado de enfermedades inflamatorias crónicas (enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovascular, lupus, artritis reumatoide). Se ha identificado como un modulador de la gravedad en infecciones y procesos autoinmunes.
- **Relación con longevidad:** Un aumento persistente de *TNF- α* puede acelerar la degradación de tejidos, reducir la reserva fisiológica y aumentar la vulnerabilidad a eventos agudos en la vejez. Algunos estudios han encontrado una menor frecuencia del alelo A en individuos longevos.

→ **Estudio de referencia:** [National Center for Biotechnology Information](#)

TNF – rs1799724 (–857 C>T)

- **Función:** Otra variante promotora de *TNF- α* , donde el alelo T se ha vinculado con mayor actividad transcripcional y niveles circulantes más elevados de la citocina.
- **Implicaciones clínicas:** Asociada con un aumento en el riesgo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias (esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal). El alelo T puede contribuir a una sobreexpresión patológica de *TNF- α* .
- **Relación con longevidad:** La hiperexpresión de *TNF- α* asociada al alelo T puede interferir con los mecanismos de reparación tisular y favorecer la sarcopenia y la fragilidad. Su asociación con inflamación crónica puede reducir la probabilidad de un envejecimiento saludable.

→ **Estudio de referencia:** [National Center for Biotechnology Information](#) y [National Center for Biotechnology Information](#)

Tabla Resumen para la muestra:

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Código muestra: G001

Tipo muestra: SALIVA

Género: ♀F

Fecha informe: 05/03/2026

Gen y descripción	Variante de efecto	Genotipo muestra	Interpretación del genotipo (Revisa la columna que coincide con la información "Genotipo de la muestra")		
TNF-α Codifica TNF-α; citocina proinflamatoria clave en procesos crónicos y autoinmunes.	rs1799724 → T	CC	TT Elevación sostenida de TNF-α; asociada a enfermedades autoinmunes e inflamación de bajo grado.	TC o CT Moderada sobreexpresión.	CC Regulación fisiológica; menor predisposición inflamatoria.
TNF-α Codifica TNF-α; citocina proinflamatoria clave en procesos crónicos y autoinmunes.	rs1800629 → A	GG	AA Sobreexpresión de TNF-α; vinculado a mayor inflamación, riesgo autoinmune y envejecimiento acelerado.	AG o GA Expresión intermedia.	GG Expresión basal; menor riesgo inflamatorio.
IL6 Codifica interleucina-6; citocina central en respuesta inflamatoria y envejecimiento.	rs1800795 → G	GC	GG Mayor expresión basal de IL-6; asociado a inflamación crónica, enfermedad cardiovascular y menor longevidad.	GC o CG Expresión intermedia de IL-6; riesgo moderado.	CC Menor expresión; perfil inflamatorio más bajo.
IL6 Codifica interleucina-6; citocina central en respuesta inflamatoria y envejecimiento.	rs1800796 → C	GC	CC Mayor expresión de IL-6; riesgo elevado de arteriosclerosis, cáncer e inflamación sistémica.	CG o GC Actividad transcripcional moderada.	GG Expresión conservada; menor riesgo inflamatorio.

*La presencia de un asterisco en el genotipo indica que esa variante genética ha sido imputada. La imputación en genética se refiere a la inferencia estadística de genotipos no observados con una fiabilidad en población europea del 98% o superior.

Interpretación para la práctica clínica

- **IL-6 y tono inflamatorio basal:** Portadores del alelo G de **IL6 rs1800795** y del alelo C de **rs1800796** pueden presentar una expresión aumentada de IL-6 en reposo. Este perfil favorece un estado inflamatorio crónico de bajo grado (*inflammaging*), especialmente relevante en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, deterioro funcional o fragilidad inmunológica. En estos casos, puede ser recomendable priorizar intervenciones antiinflamatorias no farmacológicas como el ejercicio de resistencia moderada, la dieta mediterránea y estrategias de manejo del estrés.
- **TNF-α y reactividad inmunológica:** La presencia de los alelos A en **TNF rs1800629** y T en **rs1799724** se ha asociado a una mayor expresión de TNF-α, con mayor riesgo de autoinmunidad, inflamación crónica y enfermedades degenerativas. En individuos con estos alelos, puede justificarse una vigilancia clínica más estrecha en relación con marcadores inflamatorios (PCR, IL-6) y condiciones asociadas como sarcopenia, insulinoresistencia o deterioro cognitivo precoz.
- **Perfil inflamatorio acumulativo:** Individuos con genotipos de riesgo homocigoto en dos o más de estas variantes (por ejemplo: G/G en **IL6 rs1800795** y A/A en **TNF rs1800629**) pueden tener una predisposición genética marcada a la inflamación sostenida. En estos casos, podría valorarse un enfoque preventivo más intensivo: intervenciones nutricionales específicas (por ejemplo, polifenoles, ácidos grasos omega-3), control riguroso de comorbilidades inflamatorias y, en ciertos contextos clínicos, biomonitorio regular del estado inflamatorio sistémico.



Variantes Genéticas con Riesgo Tumoral

Variantes Genéticas con Riesgo Tumoral y su Relación con la Longevidad

1. Introducción

El envejecimiento es un proceso biológico complejo caracterizado, entre otros aspectos, por una acumulación progresiva de daño molecular y celular. Uno de los riesgos más relevantes asociados a la edad avanzada es el desarrollo de alguna neoplasia, también llamada cáncer esporádico, que es el resultado de la acumulación de variantes somáticas genéticas que afectan procesos clave como la reparación del ADN, la proliferación celular y la apoptosis.

Algunas variantes genéticas comunes pueden predisponer a una mayor inestabilidad genómica o alterar los procesos fisiológicos normales, conduciendo al desarrollo de células potencialmente tumorales. Por lo tanto, su presencia no solo impacta en el riesgo oncológico a lo largo de la vida, sino también en la posibilidad de mantener una longevidad saludable.

Este informe se enfoca en el análisis de polimorfismos frecuentes (SNPs) en genes reconocidos por su papel en la supresión tumoral, la regulación del ciclo celular y el mantenimiento de la actividad fisiológica celular. Las variantes seleccionadas se han asociado con modificaciones en la actividad de estos genes, modulando así el equilibrio entre envejecimiento fisiológico y riesgo tumoral.

2. Genes Evaluados: Función Biológica

A continuación, se describen los genes incluidos en este apartado del informe, seleccionados por su papel central en los mecanismos celulares que relacionan envejecimiento, reparación del daño y tumorigénesis:

TP53: Tumor Protein 53

Conocido como “el guardián del genoma”, el gen *TP53* codifica una proteína central en la respuesta al daño en el ADN. Activa la detención del ciclo celular, la reparación del ADN o la apoptosis, según la magnitud del daño. Alteraciones funcionales en *TP53* pueden conducir a la proliferación descontrolada de células que presentan variantes en este gen, lo que contribuye al desarrollo de cáncer. Se han identificado variantes en este gen que se han correlacionado con un mayor riesgo de desarrollo de tumores además de con la longevidad.

TERT: Telomerase Reverse Transcriptase

El gen *TERT* codifica la subunidad catalítica de la telomerasa, una enzima responsable de mantener la longitud de los telómeros. Su actividad está regulada por procesos complejos cuya desregulación pueden conducir a: una activación excesiva puede facilitar la inmortalización celular, sobre todo después de cada ciclo de división celular (característica de las células tumorales), mientras que su baja actividad puede contribuir a la senescencia prematura o muerte celular. Variantes en el gen *TERT* pueden modificar esta actividad, con impacto tanto en la biología tumoral como en el envejecimiento celular.

WRN: WRN RecQ Like Helicase

El gen *WRN* codifica una enzima que participa en la reparación del ADN y en el mantenimiento de la estabilidad genómica. Variantes patogénicas causan el síndrome de Werner, un trastorno poco frecuente de envejecimiento acelerado. Polimorfismos comunes en este gen podrían modular mediante un patrón de herencia autosómico recesivo la eficiencia de reparación del ADN, lo que se correlaciona con la longevidad y la susceptibilidad tumoral.

El gen *MDM2* codifica una proteína que regula negativamente a *TP53*, promoviendo su degradación. Una sobreexpresión o la presencia de variantes que afectan a la función del gen *MDM2* pueden disminuir la respuesta celular ante el daño genético, promoviendo la acumulación de mutaciones. Por su interacción directa con *TP53*, las variantes en este gen tienen un impacto relevante tanto en el riesgo de cáncer como en la regulación de la senescencia.

3. Impacto clínico, relación con longevidad y estudio de referencia

A continuación, se describen las variantes genéticas analizadas en esta sección, junto con su relevancia funcional, su asociación con riesgo tumoral y su posible implicancia en la longevidad. Estas variantes no determinan por sí solas la aparición de enfermedades, pero pueden modular la susceptibilidad individual y representar factores de riesgo o protección dentro del contexto genético global.

TP53 – rs1042522 (Arg72Pro)

- *Función:* Esta variante codifica un cambio de aminoácido en la proteína p53 (arginina por prolina en la posición 72), afectando su capacidad para inducir apoptosis.
- *Implicaciones clínicas:* La variante que se asocia con la síntesis de Arginina (G) en la posición 72 de la proteína ha demostrado tener mayor capacidad pro-apoptótica que la variante con prolina (C), lo que podría influir en la eficiencia con que el organismo elimina células dañadas. Se ha asociado con variaciones en el riesgo de distintos tipos de cáncer, aunque los efectos pueden variar por población y tipo tumoral.
- *Relación con longevidad:* Una mayor actividad pro-apoptótica podría conferir protección frente a procesos tumorales, mientras que una menor podría favorecer una proliferación celular anómala. Algunos estudios han observado una distribución diferencial de estas variantes en personas centenarias, sugiriendo un papel modulador en la longevidad, especialmente en la mujer.

→ Estudio de referencia: [National Center for Biotechnology Information](#)

TERT – rs2736100

- *Función:* Esta variante se encuentra en una región reguladora del gen *TERT* y se ha asociado con diferentes niveles de expresión de la telomerasa.
- *Implicaciones clínicas:* Las variantes alélicas en la posición rs2736100 se han asociado con un mayor riesgo de distintos tipos de cáncer (como glioma, leucemia, cáncer de pulmón), al facilitar la activación de la telomerasa y promover una mayor replicación celular.
- *Relación con longevidad:* La regulación de la telomerasa es crítica para favorecer el equilibrio entre renovación celular y senescencia. Aunque su activación excesiva puede favorecer procesos oncológicos, niveles moderadamente conservados podrían proteger del envejecimiento prematuro, situando esta variante como un modulador dual entre longevidad y riesgo tumoral.

→ Estudio de referencia: [National Center for Biotechnology Information](#)

WRN – rs1346044

- *Función:* Codifica un cambio sinónimo (Leu1074Leu), que puede tener efectos sobre el proceso de splicing de ARN mensajero o la regulación post-transcripcional.
- *Implicaciones clínicas:* Esta variante se ha estudiado en relación con el riesgo de varios tipos de cáncer y con el envejecimiento acelerado. Aunque sus efectos son más sutiles que mutaciones patogénicas en *WRN*, podría impactar en la eficiencia de la reparación del ADN.
- *Relación con longevidad:* *WRN* es esencial para el mantenimiento genómico a largo plazo. Las variantes identificadas en el gen *WRN* que reducen su funcionalidad, aunque de forma leve, podrían contribuir a una mayor tasa de daño acumulado, acortando la expectativa de vida saludable.

→ Estudio de referencia: [National Center for Biotechnology Information](#)

MDM2 – rs2279744* (c.14+309 T>Ap)

- *Función:* Esta variante se localiza en el promotor del gen *MDM2*. El alelo G crea un sitio adicional de unión para la proteína de respuesta a estrógenos (Sp1), lo que incrementa la transcripción de *MDM2*. El exceso de proteína MDM2 favorece la ubiquitinación y degradación de p53, atenuando la respuesta de detención del ciclo celular y apoptosis ante daño en el ADN.
- *Implicaciones clínicas:* El aumento basal de MDM2 se ha asociado a un inicio más temprano y a mayor riesgo de diversos tumores sólidos (pulmón, gástrico, mama) y hematológicos, especialmente en mujeres y en portadores simultáneos de variantes asociadas a menor expresión del gen p53 (p-Arg72Pro).
- *Relación con longevidad:* Al acelerar la formación tumoral —sobre todo cuando coexiste con la variante Pro del p53—, el alelo G puede reducir la expectativa de vida saludable. Sin embargo, su efecto depende del contexto genético global y de exposiciones ambientales; no se han observado vínculos consistentes con otros rasgos geriátricos distintos al riesgo oncológico.

→ Estudios de referencia: [BMJ Journals](#)

*Nota aclaratoria: la mayoría de los trabajos clásicos (p. ej., Bond et al., *Nat Cell Biol.* 2004) se refieren a este mismo polimorfismo usando la nomenclatura SNP 309; su identificador en dbSNP es justamente rs2279744.

Tabla Resumen para la muestra:

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Código muestra: G001

Tipo muestra: SALIVA

Género: ♀F

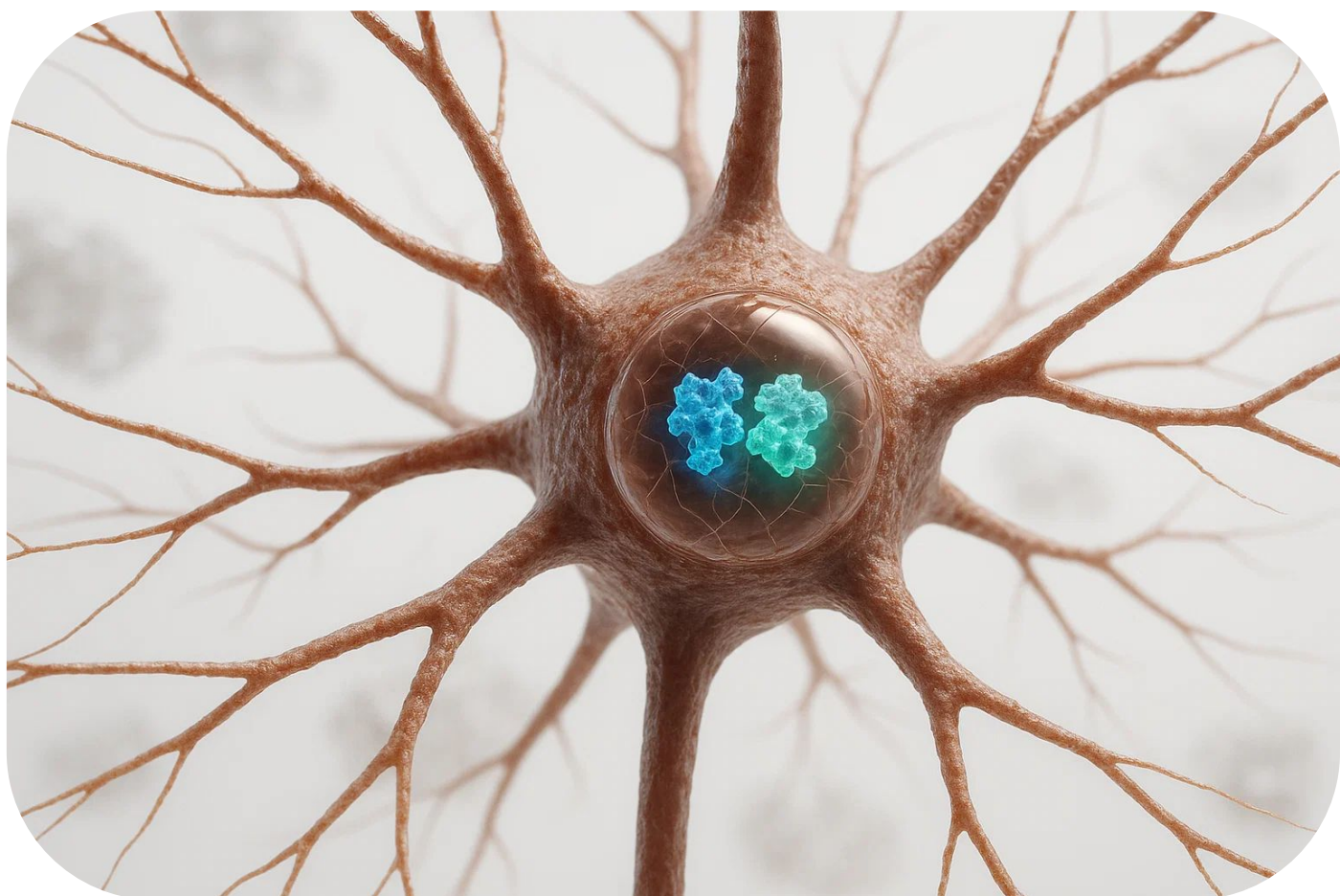
Fecha informe: 05/03/2026

Gen y descripción	Variante de efecto	Genotipo muestra	Interpretación del genotipo (Revisa la columna que coincide con la información "Genotipo de la muestra")		
TP53 <i>Regula el ciclo celular, apoptosis y respuesta al daño en el ADN.</i>	rs1042522 → C	CG	CC Menor capacidad pro-apoptótica, mayor riesgo de cáncer.	CG o GC Efecto intermedio sobre apoptosis y riesgo.	GG Mayor capacidad pro-apoptótica, menor riesgo de cáncer.
WRN <i>Participa en la reparación del ADN y mantenimiento de la estabilidad genómica.</i>	rs1346044 → C	TC	CC Reducción en reparación del ADN, asociado a envejecimiento prematuro.	CT o TC Efecto intermedio sobre estabilidad genómica.	TT Función normal de reparación del ADN.
MDM2 <i>Proto-oncogén que codifica un regulador negativo de p53; aumenta la ubiquitinación y degradación de p53, atenuando la respuesta ante daño en el ADN.</i>	rs2279744 → G	TT*	GG Sobreexpresión de MDM2 → supresión fuerte de p53 y mayor riesgo de cáncer (inicio más temprano en portadores GG).	GT o TG Expresión intermedia de MDM2 → riesgo moderado.	TT Expresión basal de MDM2 → menor impacto sobre p53 y riesgo tumoral más bajo.
TERT <i>Cataliza la elongación de los telómeros, relacionado con longevidad y cáncer.</i>	rs2736100 → C	AC	CC Mayor expresión de TERT, asociado a mayor riesgo de cáncer.	CA o AC Efecto intermedio sobre TERT y riesgo.	AA Menor expresión de TERT, menor riesgo de cáncer.

*La presencia de un asterisco en el genotipo indica que esa variante genética ha sido imputada. La imputación en genética se refiere a la inferencia estadística de genotipos no observados con una fiabilidad en población europea del 98% o superior.

Interpretación para la práctica clínica

- **Sinergias p53–MDM2:** La presencia conjunta de *TP53* rs1042522 (Pro) y *MDM2* rs2279744 (G) puede disminuir la actividad de control del ciclo celular, elevando el riesgo tumoral a edades avanzadas. Una vigilancia más estrecha (p. ej. cribado oncológico temprano) es aconsejable en portadores de este patrón.
- **Telomerasa y riesgo oncológico:** Personas con el alelo C de **TERT rs2736100** podrían beneficiarse de intervenciones que minimicen otros factores pro-proliferativos (tabaco, exposiciones carcinogénicas), ya que el aumento basal de telomerasa potencia la inmortalización celular.
- **Mantenimiento del genoma:** La variante **WRN rs1346044** muestra un perfil más favorable; la presencia del Alelo "T" puede mitigar parte del riesgo acumulativo de daño ADN, aunque no exime de revisiones periódicas.



Enfermedades Neurodegenerativas y Alzhéimer

Enfermedades Neurodegenerativas y Alzheimer

Envejecimiento cerebral y enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia en personas mayores, encuadrada dentro de las enfermedades neurodegenerativas. Su prevalencia aumenta exponencialmente con la edad avanzada, que es el principal factor de riesgo conocido (ver: alzheimers.org.uk). Por ejemplo, se estima que aproximadamente *1 de cada 10* individuos mayores de 65 años padece Alzheimer, proporción que asciende a cerca de *1 de cada 3* entre los mayores de 90 años. Este fuerte vínculo con la edad sugiere que los procesos biológicos del envejecimiento cerebral predisponen al desarrollo de la patología de Alzheimer.

A nivel celular y molecular, el envejecimiento conlleva una pérdida progresiva de la homeostasis neuronal. Con la edad se acumulan daños oxidativos en moléculas, lesiones en el ADN y disfunción mitocondrial, a la par que aumenta la tendencia a la senescencia celular y la inflamación crónica de bajo grado. En el cerebro de pacientes con Alzheimer se observan las lesiones histopatológicas características: depósitos extracelulares de placas de β -amiloide ($A\beta$) y agregados intraneuronales de proteína tau hiperfosforilada (ovillos neurofibrilares). Estas proteínas tóxicas, al acumularse, generan estrés y respuesta inflamatoria local, exacerbando el ciclo de daño neuronal.

Genética de la enfermedad de Alzheimer

Además de la edad, los factores genéticos tienen una influencia significativa en la susceptibilidad al Alzheimer. Existen algunas formas hereditarias de Alzheimer de inicio precoz, que están causadas por variantes en algunos genes mediante un patrón de herencia autosómico dominante. En contraste, la gran mayoría corresponde a Alzheimer *esporádico* de inicio tardío, de herencia compleja y multifactorial. En este tipo común de Alzheimer, múltiples variantes genéticas de riesgo (ninguna por sí sola determinante) interactúan con el proceso de envejecimiento y con factores ambientales para modular el riesgo individual. Esta interacción se captura muy bien en un modelo predictivo reciente que ha desarrollado el equipo de NGENE ([PMID: 40282337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40282337/)).

Entre los genes asociados a la susceptibilidad del Alzheimer tardío, el *APOE* es el más destacado y de mayor impacto clínico (ver: [pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/100000000/)). De hecho, la presencia de ciertas variantes del gen *APOE* puede hacer que una persona tenga *hasta cuatro veces más* probabilidad de desarrollar Alzheimer comparada con quienes no poseen dichas variantes. No obstante, a diferencia de los genes familiares mencionados, las variantes de riesgo comunes no garantizan que la enfermedad ocurra, sino que aumentan o disminuyen la propensión. Además del gen *APOE*, estudios de asociación genómica a gran escala (GWAS) han identificado otros loci genéticos implicados en la Enfermedad de Alzheimer esporádica, cada uno con efectos modestos sobre el riesgo. Entre ellos el gen *CLU* que codifica la proteína clusterina, es el que parece tener un mayor impacto en la estimación del riesgo del Alzheimer.

A continuación, se ofrece una explicación funcional de los genes *APOE* y *CLU*, dado su especial relevancia en los informes genéticos de longevidad cognitiva.

Gen *APOE* y Haplotipo

El gen *APOE* (apolipoproteína E), localizado en el cromosoma 19, codifica una proteína clave en el metabolismo lipídico cerebral. La ApoE es producida principalmente por astrocitos en el sistema nervioso central y actúa como transportador principal de colesterol en el cerebro, entregándolo a las neuronas mediante receptores de la familia LDL. También participa en la reparación y mantenimiento de las membranas neuronales, al facilitar el recambio de lípidos y apoyar la plasticidad sináptica. Estas funciones son esenciales para la salud cerebral, pero ciertas variantes de *APOE* alteran la eficacia de dichos procesos.

APOE es altamente polimórfico en la población: presenta tres alelos principales denominados $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, determinados por un haplotipo de dos SNP (rs429358 y rs7412) que provocan cambios de aminoácido en las posiciones 112 y 158 de la proteína.

Desde el punto de vista clínico, *APOE- $\epsilon 4$* es el principal factor genético de riesgo para Alzheimer de inicio tardío. Los portadores del alelo $\epsilon 4$ presentan una probabilidad significativamente mayor de desarrollar la enfermedad a lo largo de la vida, con un efecto dosis-dependiente. En población caucásica, tener una copia $\epsilon 4$ (genotipo $\epsilon 3/\epsilon 4$) aproximadamente triplica el riesgo comparado con el genotipo común $\epsilon 3/\epsilon 3$, mientras que ser homocigoto $\epsilon 4/\epsilon 4$ puede elevar el riesgo en un orden de magnitud ($\sim 10-12$ veces más alto). Esta variante también se asocia con una edad de inicio más temprana del deterioro cognitivo en aquellos que desarrollan la enfermedad. Por el contrario, el alelo *APOE- $\epsilon 2$* parece conferir un efecto protector: se asocia a menor riesgo de Alzheimer y, en caso de ocurrir la enfermedad, a una aparición más tardía. Cabe destacar que, aunque $\epsilon 4$ incrementa la susceptibilidad, no es determinista; muchas personas con $\epsilon 4$ nunca desarrollan demencia, y factores adicionales (otros genes protectores, estilo de vida, etc.) modulan su impacto.

La determinación del haplotipo *APOE* (rs429358, rs7412) es de gran interés clínico: proporciona información pronóstica sobre la vulnerabilidad de un individuo a la EA y orienta estrategias preventivas personalizadas en el contexto de la longevidad cerebral.

Gen *CLU* y Polimorfismo más relevante

El gen *CLU* codifica la clusterina, también conocida como apolipoproteína J. Se trata de una proteína *chaperona* extracelular ampliamente expresada, incluyendo en cerebro, donde cumple funciones de tipo homeostático en el espacio intercelular. Una de sus acciones relevantes es unirse a proteínas mal plegadas o agregadas, facilitando su eliminación y protegiendo a las células del daño. Asimismo, se ha implicado a la clusterina en la regulación de la inflamación neural y en el transporte de lípidos en el cerebro, procesos que son perturbados durante la neurodegeneración.

El interés en el gen *CLU* surgió cuando los estudios GWAS de Alzheimer identificaron variantes en este gen asociadas con el riesgo de la enfermedad. En particular, el polimorfismo rs11136000 en *CLU* se identificó como uno de los locus de susceptibilidad más significativos después de *APOE* pmc.ncbi.nlm.nih.gov. Diversos análisis de asociación genética han confirmado que rs11136000 modula el riesgo de Alzheimer en distintas poblaciones pmc.ncbi.nlm.nih.gov.

Funcionalmente, este SNP se localiza en una región intrónica de *CLU*, pudiendo influir en los niveles de expresión de la proteína. De hecho, un estudio reciente sugiere que las variantes en la posición rs11136000 afectan cuánto y dónde se expresa la clusterina en el cerebro: por ejemplo, el alelo de protección parece reducir la expresión de *CLU* en tejidos cerebrales sanos, pero podría elevarla en ciertas regiones afectadas por Alzheimer, como la corteza temporal, quizás como respuesta compensatoria [pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). Además, se ha observado que los niveles de expresión de la clusterina están alterados en el tejido cerebral en pacientes con Enfermedad del Alzheimer en comparación con controles, reflejando su participación en la enfermedad [pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).

Desde el punto de vista epidemiológico, el SNP rs11136000 en el gen *CLU* presenta dos alelos frecuentes, denominados C y T. Los estudios indican que el alelo T confiere un efecto protector ligero frente a Alzheimer, mientras que el alelo C se asocia a un incremento leve del riesgo. En términos cuantitativos, portar al menos un alelo T se relaciona con una reducción del riesgo alrededor del 16% respecto al genotipo C/C (odds ratio $\approx 0,84$). Dicho de otra forma, el alelo C sería el alelo de "riesgo" y es ligeramente más frecuente en pacientes, mientras que el T sería un alelo protector más común en individuos sin la enfermedad. Cabe resaltar que el impacto de las variantes en el gen *CLU* es mucho más modesto que el de *APOE*; sin embargo, dado su mecanismo de acción como chaperona de A β , este gen aporta información valiosa sobre las vías alternas implicadas en la resistencia o susceptibilidad al Alzheimer. Por ejemplo, en portadores del alelo de riesgo *CLU* (C), se han detectado sutiles diferencias en la integridad de la sustancia blanca cerebral décadas antes de la edad típica de inicio de la EA, lo cual sugiere que estas variantes podrían influir en la resiliencia neuronal a largo plazo.

En conjunto, tanto el gen *APOE* como el gen *CLU* juegan un papel importante en la susceptibilidad genética a desarrollar Alzheimer y por tanto en la longevidad cognitiva. *APOE* representa un factor de riesgo mayor, que altera directamente el manejo cerebral de lípidos y de la acumulación de A β , mientras que *CLU* refleja un factor de riesgo menor que opera en las fases de calidad del entorno extracelular.

Conocer el perfil de alelos *APOE* ($\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$) y la variante *CLU* de un individuo puede ayudar a estimar su riesgo relativo de Alzheimer y orientar recomendaciones de seguimiento neurológico y medidas preventivas y personalizadas.

Tabla Resumen para la muestra:

INFORMACIÓN DEL PACIENTE
Código muestra: G001
Tipo muestra: SALIVA
Género: ♀F
Fecha informe: 05/03/2026

RESULTADO DEL HAPLOTIPO APOE

Gen	Descripción del gen	Variante analizada (rsID)	Genotipo *	Haplotipo APOE
APOE	Asociado al riesgo de Alzheimer y metabolismo cerebral y del colesterol	rs429358	TT*	e3e3
		rs7412	CC	

Tu resultado	Haplotipos APOE	Riesgo de Alzheimer y enfermedad cardiovascular	Frecuencia poblacional (EUR)
-	ε2/ε2	Menor	0.24%
-	ε2/ε3	Menor	9.69%
→	ε3/ε3	Normal	40.59%
-	ε2/ε4	Ligeramente mayor	4.93%
-	ε3/ε4	Ligeramente mayor	41.51%
-	ε4/ε4	Mayor	2.94%

Descripción del gen	Variante de efecto	Genotipo muestra	Interpretación del genotipo (Revisa la columna que coincide con la información "Genotipo de la muestra")		
			CC	CT o TC	TT
CLU Participa en neuroprotección y riesgo de Alzheimer	rs11136000 → C	TT	Capacidad normal de eliminar Aβ, riesgo medio de Alzheimer.	Efecto ligeramente favorable: ligera protección ante Alzheimer dependiente de otros factores genéticos y ambientales.	Perfil más favorable: mayor eficiencia en función chaperona, menor riesgo de Alzheimer y mayor potencial de longevidad cognitiva.

*La presencia de un asterisco en el genotipo indica que esa variante genética ha sido imputada. La imputación en genética se refiere a la inferencia estadística de genotipos no observados con una fiabilidad en población europea del 98% o superior.



Reloj biológico GrimAge y genética

Reloj biológico GrimAge y genética

Introducción

GrimAge es un reloj epigenético “de 2.ª generación” entrenado para predecir riesgo de mortalidad: combina perfiles de metilación en 1 030 CpGs que actúan como firmas de exposición al tabaco y de siete proteínas plasmáticas asociadas a longevidad. Su precisión para anticipar años de vida perdidos supera a los relojes de primera generación y a PhenoAge. Aunque la edad GrimAge deriva de metilación, los GWAS han demostrado que parte de su variabilidad ($h^2 \approx 15-20\%$) depende de variantes comunes en genes que modulan la inflamación, el metabolismo y la dinámica telomérica.

En este informe se emplea un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) diseñado para identificar variantes genéticas relacionadas con biomarcadores epigenéticos del envejecimiento, incluyendo los relojes epigenéticos de Horvath, Hannum, PhenoAge y GrimAge. A partir de estos hallazgos, se construye un puntaje de riesgo poligénico (PRS) que actúa como un indicador genético indirecto del ritmo de envejecimiento biológico. A continuación se describen brevemente dos genes particularmente representativos dentro de ese PRS.

→ **Estudio de referencia:** genomebiology.biomedcentral.com.

SOCS2 – rs73218878

- *Función:* SOCS2 (*Suppressor Of Cytokine Signaling 2*) es un inhibidor clásico de la vía JAK/STAT. Regula la señalización de hormonas de crecimiento y de citocinas proinflamatorias, equilibrando procesos anabólicos e inmunitarios.
- *Implicaciones clínicas:* La variante rs73218878 alcanzó significancia estadística ($p \approx 2.9 \times 10^{-8}$) como factor de aceleración de GrimAge; el alelo de riesgo se asocia a un ritmo de envejecimiento más rápido, posiblemente vía mayor inflamación sistémica y alteraciones del eje GH/IGF-1 pmc.ncbi.nlm.nih.gov. Además, este SNP ha mostrado relación con estatura y con perfiles metabólicos, lo que refuerza su papel pleiotrópico en crecimiento y envejecimiento.
- *Relación con longevidad:* Alelos de efecto del gen SOCS2 pueden reducir la actividad GH/IGF-1 (hormona de crecimiento y factor de crecimiento de insulina 1), un eje cuyo descenso moderado suele favorecer vida larga en modelos animales; sin embargo, la misma variante parece potenciar la inflamación de bajo grado, asociada a mortalidad. El balance entre ambos efectos puede explicar por qué algunos portadores envejecen más rápido a nivel biológico.

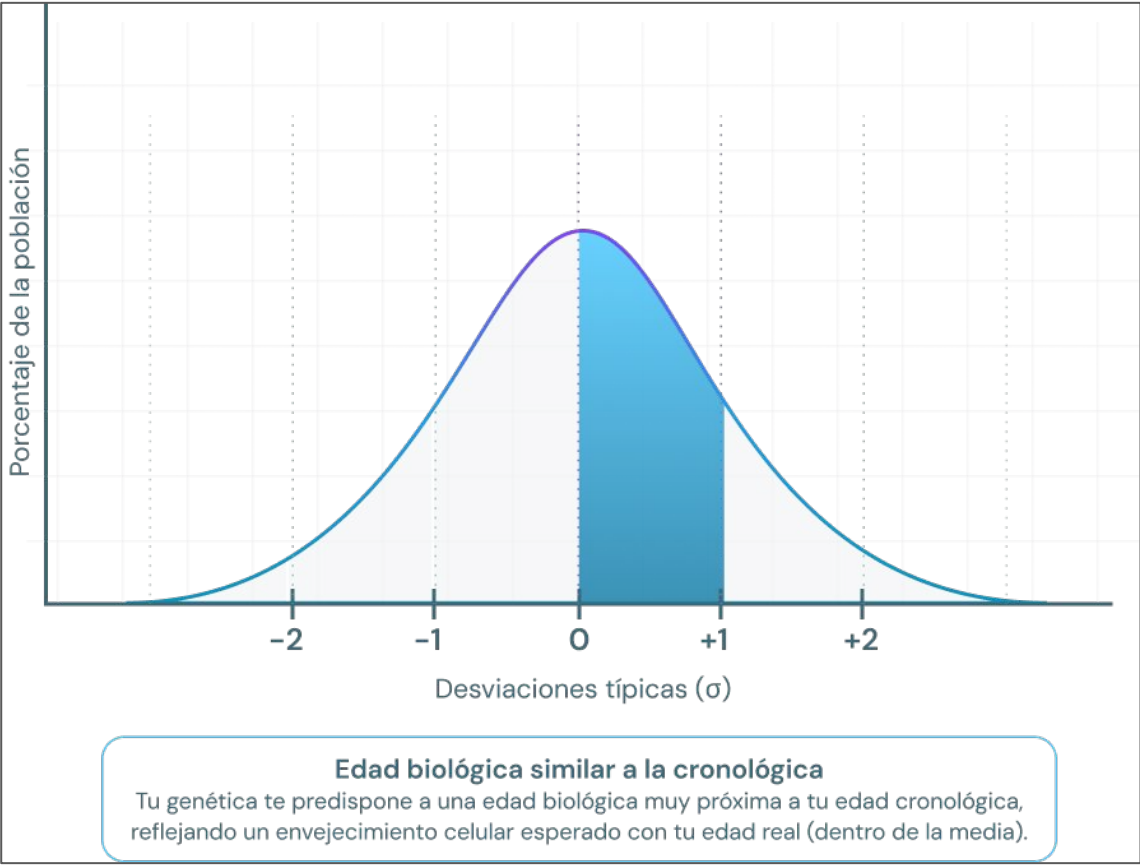
TERT – rs2736100

- *Función:* El gen TERT codifica la subunidad catalítica de la telomerasa, responsable de añadir repeticiones TTAGGG a los extremos de los cromosomas y preservar la integridad telomérica.
- *Implicaciones clínicas:* El alelo C en la posición rs2736100 se ha vinculado con telómeros más largos o que se acortan menos tras cada ciclo de división celular pero también con mayor riesgo de varios cánceres.
- *Relación con longevidad:* Si bien telómeros largos se asocian a menor senescencia celular, la activación excesiva de TERT favorece inestabilidad genómica y carcinogénesis. La variante rs2736100 ejemplifica este “trade-off”: telómeros más extensos pero envejecimiento epigenético acelerado y mayor susceptibilidad tumoral, con impacto negativo neto sobre la supervivencia a muy largo plazo.

Tabla Resumen para la muestra:

INFORMACIÓN DEL PACIENTE
Código muestra: G001
Tipo muestra: SALIVA
Género: ♀F
Fecha informe: 05/03/2026

Rasgo analizado	Resultado	Resultado <=1 (10% de la población)	Resultado entre 1 y -1 (81% de la población)	Resultado >= 1 (9% de la población)
PRS envejecimiento biológico	0.6681	Tu genética te predispone a una menor edad biológica que cronológica lo cual está asociado con un mejor envejecimiento celular	Tu genética te predispone a una edad biológica acorde a tu edad cronológica. Esto se asocia con un envejecimiento celular acorde a los años vividos	Tu genética te predispone a una mayor edad biológica que cronológica lo cual está asociado con un peor envejecimiento celular



Apéndice

Rsid	Alelo efecto	Frecuencia alélica global			Frecuencia alélica europea			Frecuencia alélica mexicana		
		Homocigoto efecto Heterocigoto Homocigoto no efecto			Homocigoto efecto Heterocigoto Homocigoto no efecto			Homocigoto efecto Heterocigoto Homocigoto no efecto		
rs1001179	T	2,6%	19,9%	77,5%	5,2%	36,6%	58,3%	3,1%	25%	71,9%
rs1042522	C	31,6%	45,4%	23%	50,3%	42,3%	7,4%	48,4%	40,6%	10,9%
rs1050450	A	5,2%	33%	61,7%	10,1%	46,9%	42,9%	4,7%	28,1%	67,2%
rs11136000	C	40%	44,4%	15,6%	37,4%	47,7%	14,9%	46,9%	35,9%	17,2%
rs1346044	C	4%	30,6%	65,5%	5,8%	41,7%	52,5%	0%	29,7%	70,3%
rs1799724	T	1,2%	17,4%	81,4%	1%	16,9%	82,1%	1,6%	37,5%	60,9%
rs1800566	A	8,8%	40,1%	51%	4,8%	32,6%	62,6%	15,6%	43,8%	40,6%
rs1800629	A	0,8%	16,5%	82,7%	1,2%	24,5%	74,4%	0%	10,9%	89,1%
rs1800795	G	76,6%	18,6%	4,8%	36%	44,9%	19,1%	73,4%	26,6%	0%
rs1800796	C	17,6%	27,6%	54,8%	0%	9,5%	90,5%	15,6%	37,5%	46,9%
rs2279744	G	17%	39,3%	43,7%	11,3%	48,3%	40,4%	31,2%	45,3%	23,4%
rs2736100	C	24,3%	48,4%	27,4%	26,6%	46,5%	26,8%	17,2%	53,1%	29,7%
rs4880	A	37,3%	43,2%	19,5%	29,4%	47,9%	22,7%	12,5%	45,3%	42,2%