

Medicent Electrón. 2017 oct.-dic.;21(4)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA

ARTÍCULO ORIGINAL

Alelos específicos de antígenos eritrocitarios ABO con posible asociación al fenotipo longevos según grupos étnicos

Specific alleles of ABO erythrocyte antigens with possible association to long-lived phenotype according to ethnic groups

Manuela Herrera Martínez¹, Douglas Fernández Caraballo¹, Mildrey Vales Almodóvar¹, Inti González-Herrera², Eglis Isidró Iglesias³, Isel Martínez Pérez⁴, Idalia Pérez Fumero⁴

1. Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: manuelahm@infomed.sld.cu
2. Universidad de Bordeaux, Francia
3. Servicio de Genética de Remedios. Villa Clara. Cuba.
4. Servicio de Genética de Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

RESUMEN

Introducción: los antígenos eritrocitarios ABO se han asociado a diversas enfermedades y a la longevidad humana. **Objetivos:** Identificar posible asociación alélica específica entre la longevidad y el locus del sistema antigénico ABO, considerando grupos étnicos.

Metodología: se realizó un estudio caso control, dirigido a la búsqueda de posible asociación alélica del fenotipo longevo a los alelos del locus del sistema ABO en 280 longevos de Villa Clara. Se probaron varias hipótesis, suponiendo asociación del fenotipo longevo al alelo A, al B o a ambos. Se evaluó si alguno de los alelos es más frecuente entre longevos que en donantes de sangre utilizados como controles. Los estudios de asociación se efectuaron por estratos según grupos étnicos.

Resultados: el alelo A fue más frecuente entre los longevos que en los donantes de sangre en el estrato no blanco. En los estudios de asociación alélica, en los individuos longevos no blancos, para modelos de dominancia y efecto favorecedor, la razón de productos cruzados para el alelo A fue superior a la unidad, sin significación estadística. En el modelo que prueba el efecto desfavorecedor, los alelos no B estuvieron asociados a la longevidad ($p = 0,02$). En la muestra de blancos, el alelo más frecuente en los longevos fue el B.

Conclusiones: se encontró asociación alélica de alelos no B a la longevidad en el estrato no blanco.

DeCS: alelos, antígenos de grupos sanguíneos, sistema del grupo sanguíneo ABO, longevidad, grupos étnicos.

ABSTRACT

Introduction: ABO erythrocyte antigens have been associated with various diseases and human longevity.

Objectives: to identify possible specific allelic association between longevity and the locus of the ABO antigenic system, considering ethnic groups.

Methodology: a control case study was conducted, aimed at searching for possible allelic association of the longevity phenotype to the locus alleles of the ABO system in 280 elders of Villa Clara. Several hypotheses were tested, assuming the association of the longevity phenotype with the allele A, B or both. We evaluated whether any of the alleles was more frequent among elders than in blood donors who were used as control. The association studies were conducted by strata depending on ethnic groups.

Results: allele A was more frequent among elders than in blood donors in the non- white stratum. In allelic association studies, in non-white elders, for dominance models and favoring effect, the cross-product ratio for allele A was greater than unity, with no statistical significance. In the model that tested the unfavorable effect, non-B alleles were associated with longevity ($p = 0.02$). In the sample that included white people, the most frequent allele in the elders was the B.

Conclusions: allelic association of non-B alleles in elders of the non-white stratum was found.

DeCS: alleles, blood group antigens, ABO blood-group system, longevity, ethnic groups.

INTRODUCCIÓN

Los estudios de asociación de marcadores genéticos y fenotipos humanos son ampliamente referenciados en la literatura, ya que estos se han podido mostrar como mecanismo de acción de la selección natural en el mantenimiento de sistemas genéticos polimórficos y, en específico, las enfermedades humanas idóneas para este tipo de investigaciones resultan las epidemias recurrentes, las infecciones crónicas, las infecciones intestinales, sobre todo en la infancia, y las enfermedades tropicales.¹

Un polimorfismo genético es un sistema, en el cual existen varios alelos en la población, todos con una frecuencia relativamente alta, de modo que el alelo menos probable está presente al menos en el 1 % de los individuos de la población.

El mantenimiento de un polimorfismo se ha explicado sobre la base de las siguientes teorías: selectivas, estratificación étnica, desequilibrio de ligamiento y neutras.²

El grupo sanguíneo O, determinado por el alelo del mismo nombre, resultó de una mutación por delección de una base nitrogenada del alelo ancestral A, que provoca un corrimiento del marco de lectura que,³ sin embargo, ha llegado a alcanzar las frecuencias más elevadas entre los alelos del sistema ABO en todos los países del mundo, lo que sugiere que pudiera haber conferido alguna ventaja selectiva de mucha importancia en el pasado, en el presente, o en ambos.³

Los antígenos del sistema de grupo sanguíneo ABO (A, B y H) descubiertos en 1901, por Karl Landsteiner, son moléculas de carbohidratos complejos en la superficie extracelular de las células rojas de la sangre. Pero estos antígenos son fuertemente expresados en una gran variedad de células y tejidos humanos, incluidos epitelios, neuronas sensoriales, plaquetas y endotelio vascular. El significado clínico del sistema ABO se extiende de la transfusión de sangre a un importante involucramiento en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, oncológicas y otras. En particular, un número de estudios y revisiones han documentado una positiva asociación entre grupos no-O y el riesgo de desarrollar procesos venosos y arteriales trombóticos. Aunque el mecanismo molecular no está completamente comprendido, la relación se piensa está mediada por modificaciones que efectúan los carbohidratos ABO al factor de von Willebrand (VWF, por sus siglas en inglés) resultando en su proteólisis y altos niveles del factor VWF y, consecuentemente, altos niveles de factor VIII en plasma de individuos con sangre de tipo no-, respecto a los individuos con fenotipo O. Considerando esta asociación con los hallazgos independientes de que la mortalidad cardiovascular es la primera causa de muerte en el hombre, no es sorprendente que

numerosas investigaciones publicadas correlacionen el grupo sanguíneo ABO con la expectativa de vida. No obstante, esas investigaciones tienen resultados contradictorios,⁴ los que podrían estar en relación con calidad de los registros, causa principal de muerte considerada, seguridad de incluir solo las causas de muertes naturales, diseños de estudio que poseen gran complejidad relacionada con la dificultad de encontrar controles en un fenotipo que se alcanza en la ontogenia y, por tanto, resulta difícil asegurar que un individuo no será en el futuro un longevo, o ser debidos a diferencias reales entre poblaciones humanas.⁴

Murray fue el primero que publicó el hallazgo del incremento del grupo A entre longevos; ocho años más tarde, un estudio en habitantes de Turquía de más de 90 años no encontró correlación. En una revisión de médicos alemanes de >75, el grupo O apareció asociado con larga expectativa de vida. Mientras Shimizu y colaboradores encontraron que el tipo B estaba asociado con longevidad, Mengoli y colaboradores, y Brecher y Hay concluyeron que grupo B estaba inversamente correlacionado con la edad. Además, existen informes aislados, de que el grupo A y el grupo O están asociados a longevidad. Finalmente, ni Vasto y colaboradores ni Sturgen y colaboradores encontraron correlación entre expectativa de vida y sistema ABO.⁵

La distribución del grupo sanguíneo ABO en la población humana no es uniforme. El más común es O, mientras que el más escaso es AB. Además, hay variaciones en la distribución en las distintas subpoblaciones humanas.¹ En este sentido, es de señalar que si bien la raza humana es una sola (*homo sapiens sapiens* - hombre que sabe que sabe), y que las diferencias generales entre individuos de distintos continentes no superan el 15 al 20 %, siendo en lo fundamental diferencias en genes no esenciales, existen diferencias de frecuencias, a nivel de polimorfismos genéticos, que caracterizan y tipifican la variabilidad individual humana y permiten caracterizar a determinadas etnias o grupos poblacionales concretos, así está demostrado que la población de Villa Clara es genéticamente heterogénea, con estratos raciales bien definidos, según estudio de más de diez sistemas genéticos polimórficos eritrocitarios, leucocitarios y séricos.⁶

El locus ABO en 9q34 es el más importante determinante genético de los niveles plasmáticos del complejo VWF-FVIII después de los genes VWF (12p12) y F8 (Xq28). Los niveles en plasma de VWF son 25-35 % más bajos en sujetos con grupo O que en individuos con grupo no-O. Algunos investigadores han estudiado las implicaciones clínicas de esa interacción biológica, incluyendo la influencia del grupo ABO en el riesgo de desarrollar sangrados y complicaciones trombóticas.^{7,8}

En los últimos cien años, se han publicado muchos trabajos con la relación entre sistema ABO y la predisposición a enfermedades, como anemia perniciosa, cáncer gástrico y pancreático, trombosis venosa, enfermedad arterial coronaria, úlcera duodenal, infarto del miocardio, angina pectoral y otros procesos isquémicos; a pesar de la era del estudio de los genes; el grupo sanguíneo ABO no pierde interés genético.⁹

Los genes que deben ser estudiados porque tienen plausibilidad biológica para intervenir en las vías y mecanismos de la longevidad, pueden ser separados en las siguientes categorías: inflamatorios, relacionados con inmunidad, elementos de respuesta al estrés, mediadores del metabolismo de glucosa y lípidos, reparación del DNA, componentes de proliferación celular, haplogrupos de DNA. En los estudios que han relacionado la esperanza de vida con polimorfismo de simple nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés), los efectos poligénicos pueden explicar una parte importante de cómo se produce la influencia genética.¹⁰

La forma concreta en que los posibles genes de envejecimiento o longevidad realizan su función no está todavía precisada; así, la aparición y evolución de los genes reguladores que mantienen los procesos vitales de la vida por más tiempo suministran una ventaja selectiva para las especies, si bien la forma específica en que actúan no es completamente comprendida.

Los estudios de epidemiología genética están destinados, en lo fundamental, a la búsqueda –mediante métodos específicos de esta área del conocimiento– de los factores genéticos y ambientales que están en la base de las enfermedades complejas. Entre estos métodos; los estudios de asociación alélicas, analizados en esta investigación, tienen un peso importante, sobre todo, en un fenotipo complejo como la longevidad humana.

En esta investigación se diseña un estudio con el objetivo de identificar la posible asociación de determinados alelos ABO a la longevidad, y analizar dicho comportamiento por estratos étnicos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles; se consideraron como casos aquellos individuos longevos de más de 75 años provenientes de familias de excepcional larga vida, registradas en la provincia de Villa Clara entre enero de 2012 y diciembre de 2016.

La muestra del estudio de asociación de alelos de antígeno ABO al fenotipo longevo fueron 280 individuos longevos procedentes de un universo de 340 familias registradas, que fueron aquellos donde fue posible obtener una muestra de sangre total. De ellos, 165 (58,93 %) pertenecían al sexo femenino, y 54 (19,28 %) eran no blancos.

Para la muestra control, se utilizaron estudios anteriores en la caracterización genética de la población de Villa Clara, lo que permitió disponer de la información de las frecuencias alélicas del fenotipo antigénico ABO de una muestra numerosa de individuos supuestamente sanos, adultos jóvenes donantes voluntarios de sangre, integrada por 478 individuos; de ellos, 323 eran no blancos, cuyo fenotipo ABO fue determinado con la misma técnica y las frecuencias génicas calculadas con igual metodología; como los fenotipos antigénicos son marcadores génicos estables, se considera válida la utilización de esta muestra control, la cual es considerada la caracterización genética de la provincia central del país.⁶

Para los análisis de las frecuencias alélicas en la muestras de estudio, se realizó una clasificación en grupos étnicos, considerando los grupos blancos y no blancos en base a criterios de tipo morfológico.¹¹

Los investigadores visitaron los hogares de los ancianos con longevidad satisfactoria. En aquellos casos que expresaron su consentimiento, después del llenado de la encuesta, se procedió a la extracción de muestra de sangre total anticoagulada en heparina por un personal capacitado y autorizado, con el fin de realizar estudio del Antígeno ABO. Se trasladó la muestra al laboratorio de Epidemiología Genética de la Unidad de Investigaciones Biomédicas (UNIB), en condiciones adecuadas, y procesada antes de las 48 horas, según la técnica de aglutinación en láminas. La identificación de los fenotipos fue realizada por un personal con experiencia. Se empleó como reactivo el monoclonal murino de especificidad conocida, Anti A, Anti B, Anti A+B, método válido para la determinación cualitativa del antígeno A, B, o ambos, en sangre humana.

Para la determinación de la frecuencia génica de los alelos ABO, se empleó la técnica descrita para los sistemas genéticos con alelos múltiples, relaciones de dominancia completa y alelos con codominancia, para lo cual se determinó la frecuencia del alelo O, como la raíz cuadrada de su frecuencia fenotípica y mediante un sistema de ecuaciones derivada del trinomio $(p+q+r)^2=1$, donde p = frecuencia de A, q = frecuencia de B y r = frecuencia de O, se calculó la frecuencia génica del resto de los alelos² sabiendo que el total de alelos ABO en la muestra de longevos es $280 \times 2 = 560$ y que:

- Frecuencia Alelo A: Proporción en que aparece el alelo A entre los individuos con genotipo AA, AO y AB respecto al total de alelos de ese locus de todos los longevos.
- Frecuencia Alelo B: Proporción en que aparece el alelo B entre los individuos con genotipo BB, BO y AB respecto al total de alelos de ese locus de todos los longevos.
- Frecuencia Alelo O: Proporción en que aparece el alelo O entre los individuos con genotipo AO, BO y OO respecto al total de alelos de ese locus de todos los longevos.

Dada la existencia de dominancia, los genotipos no pueden ser identificados directamente de los fenotipos A y B, por lo que, para calcularlos, se partió de artificios matemáticos y del supuesto de equilibrio génico poblacional, lo que permitió encontrar las frecuencias alélicas.

Para comparar las frecuencias alélicas calculadas entre la muestra control y la de estudio, se utilizó la prueba de diferencias de proporciones de muestras independientes, usando el programa INFOSAT. A partir de la base de datos, se calculó la proporción de alelos, una vez que se había encontrado la frecuencia génica de la forma antes descrita; se procedió a hallar la frecuencia para los seis genotipos ABO (AA, AO, BB, BO, AB, OO) y conociendo entonces la frecuencia genotípica, se calcularon los alelos de cada tipo existentes en cada muestra.¹ Los análisis se hicieron por separado para estratos considerados, toda vez que está demostrado que la población de Villa

Clara es genéticamente heterogénea, con estratos étnicos bien definidos.⁶ Las frecuencias fenotípicas fueron comparadas en cada estrato entre los controles y los longevos, y en cada grupo muestral se compararon las frecuencias del mismo fenotipo entre estratos blanco y no blanco.

Para los análisis de asociación de los alelo A, B y O al fenotipo longevo, se realizó un diseño caso control no pareado para comparar la presencia de un alelo determinado entre donantes y longevos; la muestra empleada en el estudio en el estrato no blanco tuvo una proporción de controles a casos de 5,7. En el estrato blanco la proporción de controles a casos fue de 0,70.

Para evaluar los resultados de las asociaciones encontradas entre alelos específicos ABO al fenotipo longevo, se probaron tres hipótesis.¹²

En la primera, que asume un modelo de asociación de dominancia completa con efecto favorecedor sobre la longevidad del alelo dominante, se probó de forma independiente si la presencia de, al menos un alelo A, se asocia con la longevidad; por tanto, se construyeron tablas de contingencia con celdas (AO, AA, AB) sobre (BB, BO, OO) o si la presencia de al menos un alelo B se asocia con la longevidad, donde las celdas fueron construidas para (BO, BB, AB) sobre (AA, AO, OO), comparando si algún alelo (A o B) estaba más frecuentemente asociado a los longevos que a los controles. Las evaluaciones se realizaron por estratos, considerando grupo étnico por separado, donde en cada estrato, tanto casos como controles, pertenecen al mismo grupo étnico, por lo que se eliminan las diferencias que existen en la distribución de las frecuencias alélicas en los estratos étnicos. Se trabajó con 758 individuos: 280 longevos y 478 controles, con un estrato no blanco de 377 y un estrato blanco de 381.

En el segundo grupo de hipótesis, se analizaron modelos de relación de dominancia para los alelos ABO de tipo detrimental, o sea, que la presencia de al menos un alelo A desfavorece la condición longeva; por tanto, se construyeron tablas de contingencia adecuadas a la situación en estudio con celdas (BB, BO, OO) sobre (AA, AO, AB) y para aquellas en las que se pruebe que la longevidad la desfavorece la presencia de al menos un alelo B y, por tanto, las tablas se construyeron de celdas con (AA, AO, OO) sobre (BB, BO, AB).

En el tercer grupo de hipótesis, se consideró que el alelo O es desfavorecedor para la longevidad; para ello, se probó un modelo recesivo, donde el efecto favorecedor de la longevidad está dado por la presencia de dos alelos A, o de dos alelos B, o de un alelo A y uno B (complementación). Por tanto, se construyeron tablas de contingencia adecuadas a la situación en estudio, con celdas (AA, AB) sobre (BB, AO, BO, OO) para la exploración de la condición de homocigosis favorecedora de A. Y tablas de contingencia para explorar la condición de homocigosis favorecedora de B, con celdas (BB, AB) sobre (BO; AO; OO; AA).

El cálculo de la razón de productos cruzados (RPC) y el intervalo de confianza al 90 % se realizaron con apoyo del Programa EPINFO. Mediante la prueba de Ji al cuadrado, bajo hipótesis de independencia, se determinó si existía asociación, y si alguno de los valores esperados era menor de 5 se usó la prueba de Fisher. Los estudios de asociación se efectuaron estratificando las muestras para los grupos étnicos blancos y no blancos.

Se trabajó con una confiabilidad del 90 %, y se consideró significativo todo resultado con $p < 0,10$.

RESULTADOS

La tabla 1 presenta los resultados de la frecuencia fenotípica y la frecuencia génica de los marcadores antigénicos ABO en las muestras de control y en longevos, por separado, según estratos étnicos asumidos, así como los resultados de la comparación efectuada para la frecuencia de dichos fenotipos y alelos en ambas muestras y estratos.

Las frecuencias fenotípicas en el estrato no blanco resultaron menores en los grupos AB y B en los longevos que en los controles, mientras el grupo A, presentó frecuencia de 42,6 % en los longevos y de 30 % en los controles, diferencia que resultó significativa. En el estrato blanco, las frecuencias fenotípicas de controles y longevos fueron similares.

Al efectuar la comparación entre los estratos en los controles, el grupo A representó el 30 % de los no blancos y el 38 % de los blancos, por lo que existió una diferencia estadística significativa. El fenotipo B fue menos frecuente en los blancos, pero sin diferencias significativas.

Al analizar la muestra de longevos, para los estratos, el comportamiento fue diferente: el grupo A estuvo más representado en los no blancos y el B lo fue más en los blancos. Las diferencias no resultaron significativas.

La frecuencia génica, en no blancos, muestra que el alelo B fue más frecuente en controles que en longevos de ese mismo grupo étnico, con una diferencia significativa ($p < 0,10$). En el estrato blanco, las frecuencias alélicas de controles y longevos fueron similares.

Al comparar las frecuencias génicas entre los estratos, considerando que en ambos estratos las frecuencias alélicas están distribuidas de forma homogénea, según la ley de Hardy Weinberg del equilibrio poblacional, puede apreciarse que, en la muestra usada como control, las frecuencias del fenotipo A y del alelo A fueron significativamente mayores en el estrato blanco.

Mientras que en la muestra de longevos, si bien el alelo A fue más frecuente en los no blancos, estas diferencias no fueron significativas. Lo contrario ocurrió en el grupo B, aunque la diferencia no alcanzó significación.

Tabla 1. Frecuencias fenotípicas y alélicas del sistema ABO en longevos y controles según la etnia.

Muestra	Donantes voluntarios de sangre			Longevos			Significación entre las muestras	
	No.	Frec. Fenot. (%)	Frec. génica ^b	No.	Frec. fenot. (%)	Frec. génica	Frec. fenot. (p)	Frec. génica (p)
Estrato no blanco								
AB	14	4,3	A(p)=0,1896 B(q)=0,1062 O(r)=0,7042	0	-	A(p)=0,2423 B(q)=0,0506 O(r)=0,7071	0,49	A=0,24 B=0,05* O=0,91
A	97	30,0		23	42,59		0,08*	
B	51	15,8		4	7,41		0,14	
O	161	49,8		27	50,00		0,88	
total	323			54	-			
Estrato blanco								
AB	4	2,58	A(p)=0,2303 B(q)=0,0704 O(r)=0,6995	9	3,98	A(p)=0,2243 B(q)=0,0781 O(r)=0,6977	0,57	A=0,86 B=0,78 O=0,99
A	59	38,1		81	35,84		0,66	
B	17	10,9		26	11,50		0,99	
O	75	48,4		110	48,67		0,98	
total	155			226	-			
Significac. entre estratos (p)		p	p		p	p		
AB	-	0,45	A=0,07* B=0,13 O=0,94	-	0,69	A=0,70 B=0,30 O=0,99		
A	-	0,09*		-	0,43			
B	-	0,16		-	0,47			
O	-	0,77		-	0,99			

Frec. Fenot.: Frecuencia fenotípica Frec. génica: Frecuencia génica Signif: Significación

La tabla 2 muestra el análisis realizado para evaluar la existencia de asociaciones específicas de alelos ABO que favorecen la longevidad, suponiendo una hipótesis de efecto tipo dominancia completa de A o de B.

Cuando se prueba la hipótesis de que el alelo A, con efecto dominante, se asocia a la longevidad –aunque en el estrato no blanco la proporción de longevos con el alelo A fue de 42,6% y en controles de 34,3 %–, el alelo A en condición dominante resultó más frecuente en longevos que en donantes, pero sin significación estadística. Cuando se prueba la hipótesis de que B dominante se asocia a la longevidad, la proporción de individuos con alelo B entre los longevos fue de 7,4% y en controles de 20,1 %, de modo que, en este estrato, el alelo B apareció más en los donantes de sangre que en los longevos: RPC = 0,32 (0,09-0,969) ($p < 0,05$); según este modelo, la presencia de alelos no B, se comporta como factor de protección de la longevidad en este estrato.

En el estrato blanco la proporción de longevos con alelo A fue 39,8 % y en controles de 40,6 %, sin diferencias. La proporción de longevos con alelo B fue 15,5 % y en controles de 13,5 %. Estas frecuencias no resultaron diferentes.

Tabla 2. Asociaciones de alelos ABO que favorecen al fenotipo longevo, según modelo dominante.

Estrato no blanco	Alelo A	No Alelo A	RPC (IC)	p
Longevo	23	31	1,42(0,76-2,65)	0,249
Control	111	212		
	Alelo B	No Alelo B		
Longevo	4	50	0,32 (0,09-0,96)	0,025 *
Control	65	258		
Estrato blanco	Alelo A	No Alelo A		
Longevo	90	136	0,97(0,62-1,50)	0,872
Control	63	92		
	Alelo B	No Alelo B		
Longevo	35	191	1,17(0,63-2,19)	0,600
Control	21	134		

Al analizar modelos de relación de dominancia para los alelos ABO de tipo desfavorecedor, o sea, que la presencia de al menos un alelo A no favorece la condición longeva, o que no la favorece la presencia de al menos un alelo B, los resultados aparecen en la tabla 3. En el estrato no blanco, los alelos no B estuvieron asociados a la longevidad ($p = 0,02$), aparecieron en el 92,6 % de los longevos y en el 79,9 % de los controles. No tener alelo B represento tres veces más probabilidad de alcanzar la longevidad.

En el estrato blanco, los alelos no A aparecieron en el 60,2 % de los longevos y en el 59,4 % de los controles de su mismo grupo étnico; las diferencias no fueron significativas. En este mismo estrato, los alelos no B aparecieron en el 84,5 % de los longevos y en el 86,4 % de los controles, sin diferencias.

Tabla 3. Asociaciones de alelos ABO que no favorecen al fenotipo longevo según modelo dominante.

Estrato no blanco	No alelo A	Alelo A	RPC (IC)	p
Longevo	31	23	0,71(0,38-1,32)	0,243
Control	212	111		
	No Alelo B	Alelo B		
Longevo	50	4	3,15 (1,04-10,66)	0,025 *
Control	258	65		
Estrato blanco	No Alelo A	Alelo A		
Longevo	136	90	1,03(0,67-1,60)	0,872
Control	92	63		
	No Alelo B	Alelo B		
Longevo	191	35	0,86(0,46-1,59)	0,600
Control	134	21		

En la tabla 4 se presenta la evaluación de asociaciones específicas de alelos ABO (A y B) a la longevidad, según una hipótesis que asume que los alelos A o B son favorecedores y los alelos O no favorecedores para el fenotipo; aquí los alelos A o B actúan solo en el fenotipo cuando están en estado homocigoto, como corresponde al estado recesivo, y aceptando complementación entre ellos; igualmente habría efecto favorecedor sobre la longevidad en el genotipo AB.

Se encontró que en el estrato blanco, el alelo B en estado homocigoto o complementándose con A, cuando se supuso para este alelo una asociación a la longevidad de tipo recesiva, fue más frecuente encontrarlo en longevos que en donantes; esta aparición del estado del alelo B, explorado como favorecedor de longevidad, aunque fue la única razón de frecuencia superior a la unidad, no se diferenció del comportamiento en los controles.

Tabla 4. Asociaciones de alelos ABO al fenotipo longevo según modelo recesivo.

Estrato no blanco	AA, AB	AO; BO; OO, BB	RPC (IC)	p
Longevo	4	50	0,95(0,27-3,05)	0,590
Control	25	298		
	BB, AB	AO, BO, OO, AA		
Longevo	2	52	0,69 (0,11-3,26)	0,470
Control	17	306		
Estrato blanco	AA, AB	AO; BO; OO, BB		
Longevo	19	207	1,00(0,45-2,23)	0,994
Control	13	142		
	BB, AB	AO, BO, OO, AA		
Longevo	11	215	1,27(0,42-3,95)	0,644
Control	6	149		

DISCUSIÓN

Respecto a las frecuencias fenotípicas y alélicas del sistema ABO en los longevos del estrato no blanco, el grupo A tuvo una frecuencia significativamente mayor. En este mismo estrato étnico, el alelo B fue significativamente menos frecuente en longevos. Dentro de los controles, el grupo A estuvo significativamente más representado en los blancos, y el alelo A significativamente más frecuente; el grupo B fue menos frecuente en los blancos, pero sin diferencias. Dentro de los

longevos, el grupo A estuvo más representado en los no blancos y el alelo A fue más frecuente; el grupo B, más representado en los blancos, pero no resultaron diferentes.

Estas diferencias por estratos étnicos, tanto en la población de donantes como de longevos, explican los hallazgos en las frecuencias alélicas en las dos muestras y avalan la necesidad de estudiar este polimorfismo estratificado por grupos étnicos. El alelo O se mantuvo con una frecuencia casi constante, entre longevos y donantes de ambos estratos y muy similares en los estratos.

En cambio, el alelo A fue más frecuente entre los longevos que en los adultos sanos donantes de sangre en los no blancos, lo que, como es lógico, refleja el incremento significativo de la frecuencia del fenotipo A en el estrato no blanco en la población longeva. Por su parte, el alelo B refleja una disminución en el estrato no blanco, consistente con el importante descenso de la frecuencia fenotípica en longevos de ese estrato. En el estrato blanco no se observaron diferencias importantes entre las frecuencias alélicas de donantes y longevos.

Este comportamiento diferente para los estratos podría indicar alguna diferencia entre estas dos subpoblaciones de longevos, lo que estaría en concordancia con una mayor longevidad descrita en los individuos de la etnia blanca, donde el alelo B es más frecuente, lo que podría estar interfiriendo de algún modo con las observaciones en subpoblaciones de longevos. De todas formas, la complejidad de los análisis y los criterios actuales de que los mecanismos de selección podrían ser multilocus dificulta llegar a conclusiones definitivas, pero el interés de estos análisis se mantiene con estos resultados.¹³

Al explorar una posible asociación alélica de alelos ABO como favorecedores de la longevidad, en una hipótesis de efecto tipo dominancia completa de A, o de B, en el estrato no blanco, A apareció más veces en longevos que en controles; el alelo B apareció más en los donantes de sangre que en los longevos. En el estrato blanco, las frecuencias de aparición de los alelos fueron similares.

En un modelo de relación de dominancia para alelos ABO de tipo no favorecedor, en el estrato no blanco, los alelos no B estuvieron asociados a la longevidad. En el estrato blanco, la frecuencia de aparición de estos alelos entre donantes y longevos no fue diferente.

En la hipótesis evaluada, que asume un modelo recesivo –donde los alelos A o B son favorecedores y los alelos O no favorecedores para el fenotipo–, en el estrato blanco, el alelo B –explorado como favorecedor de longevidad– aunque fue superior a la unidad, no se diferenció del comportamiento en los controles.

Un estudio no encontró el grupo B asociado a la longevidad y encuentra una correlación negativa para el grupo AB con la edad, aunque solo fue significativa en hembras, así como que la proporción de sujetos con el grupo A se incrementa con la edad, pero también solo significativa en hembras.⁴ Revisando 772 muertes en hospitales de Estados Unidos, Brecher y Hay concluyeron que el tipo B, más que estar asociado a la longevidad fue un marcador de muerte temprana.¹⁴ Como dato curioso en ese estudio, el 70 % de los sujetos de más de 99 años tenían grupo sanguíneo O. En nuestro estudio, en el estrato del grupo étnico no blanco, por el contrario, la frecuencia del grupo O disminuyó en los centenarios y se mantuvo estable en los blancos.

En este estudio, en el estrato del grupo étnico blanco, el alelo que apareció más en los longevos fue el B, aunque sin diferencias; ello se corresponde con lo que cabría esperar según algunos resultados de la literatura, pues se ha demostrado mayor riesgo de enfermedades complejas de la adultez; con alta morbilidad y mortalidad asociadas al grupo A; por tanto, es de suponer que el grupo B esté entonces asociado con la longevidad. Así se demostró que tanto el grupo A como los no O, en general, son un factor de riesgo de enfermedad arterial coronaria.¹⁵

En un estudio japonés, al comparar el grupo sanguíneo ABO en 269 centenarios con controles pareados, el grupo B fue más frecuente en centenarios ($\chi^2 = 8,41$, $p = 0,04$).⁵

Estos resultados coinciden con los del presente estudio en el estrato blanco.

En contraste, en el único estudio que tipifica molecularmente el locus, Vasto y colaboradores fallaron en encontrar diferencias significativas en 38 centenarios y controles del oeste de Sicilia.¹⁶

Otro estudio, para comprobar si el grupo B es un marcador de longevidad, al revisar los informes de pacientes que fallecieron en el 2004 en hospitales, encuentra que el porcentaje con el grupo B declina con la edad. La curva de supervivencia del grupo B es peor que la de los grupos A, O y AB. Concluyen que el grupo B, en su población, no es un marcador de longevidad y que podría ser un

marcador de muerte más temprana. Estos resultados coinciden con los del estrato no blanco de esta investigación.

En definitiva, los resultados en la literatura para este polimorfismo, con respecto a la longevidad humana, son contradictorios.

La asociación de los alelos ABO y la longevidad ha sido estudiada de forma indirecta por algunos autores, mediante la búsqueda de asociación a enfermedades que podrían explicar entonces la relación con la longevidad; existen numerosos resultados informados, algunos contradictorios. Hay evidencias de asociación a enfermedades cardiovasculares, trombóticas, cáncer, infecciones, preclampsia, enfermedades neurodegenerativas y muchas otras. Los hallazgos de que algunos alelos ABO (A y O) son más proclives a las enfermedades respiratorias agudas, podría explicar que dichos ancianos tengan una respuesta inmune defensiva diferencial a ellas, las que resultan muy graves en los adultos mayores.¹⁷ El riesgo de cáncer varía en personas con diferente tipo sanguíneo ABO, con elevado riesgo de cáncer de estómago asociado con tipo A y cáncer pancreático asociado con tipos no-O (A, B, y AB).¹⁸

Existen estudios que han informado evidencias de asociación entre antígeno ABO y varios tipos de cáncer, pero la relación con la supervivencia no está tan clara y se han sugerido diversos mecanismos, que incluyen inflamación, inmunosupervivencia de células malignas, adhesión intercelular y señales de membrana; se plantea que las glicosiltransferasas ABO desempeñen una función en la carcinogénesis, principalmente por afectación de la proliferación celular, invasión tumoral y metástasis.¹⁹

Se evaluó la relación entre grupo ABO y riesgo de enfermedad cardiovascular en la puntuación Cardiorisk, y los individuos con riesgo ≥ 20 , considerados con alto riesgo cardiovascular, fueron seguidos de forma evolutiva; de ellos, el 14,5 % desarrolló una complicación cardiovascular en los siguientes 5,3 años. En ese grupo, hubo asociación estadística significativa entre los tipos sanguíneos no-O y el riesgo de desarrollar una complicación cardiovascular, subclínica o clínica. Los autores sugieren la necesidad de incluir el grupo ABO en la puntuación Cardiorisk.²⁰

Del mismo modo, se ha publicado el hallazgo de precocidad de la enfermedad arterial coronaria en individuos con grupo sanguíneo O, lo que no ha sido corroborado en otros estudios provenientes de otras poblaciones humanas, estudiadas con similar metodología.²⁰

En algunos estudios de enfermedad arterial coronaria, se ha incluido el infarto del miocardio, y se considera que podría alterar los resultados de estudios de asociación con ABO; se hizo un análisis destinado a focalizar el infarto agudo del miocardio (IMA), y se tomaron 17 estudios de caso control y cohorte, y se reevaluaron. Los resultados combinados del metanálisis muestran que el riesgo de esta enfermedad fue significativamente más alto en el grupo A y más bajo en O, aun cuando el IMA fue removido de los análisis y se demostró que, tanto el grupo A como los no O, son un factor de riesgo para padecerla.¹⁵

Los estudios de asociación –con miras a encontrar explicaciones para mecanismos de selección natural– se han centrado en las enfermedades infecciosas, ya que cambios en la respuesta inmune del organismo, por diferente susceptibilidad a estas, puede causar mortalidad diferencial en los niños y los adolescentes;¹⁷ parece existir asociación de alelos ABO a enfermedades y, por ende, a longevidad diferencial, pero no necesariamente debe llevar al hallazgo de una diferencia en la frecuencia alélica en la subpoblación conformada por estos individuos, toda vez que son procesos que se verifican después de la etapa reproductiva.

Entre las posibles explicaciones, al no encontrar asociación significativa y existencia de discrepancias en los resultados, pueden estar presentes muchas causas; así se ha planteado que determinados resultados publicados pueden ser locales específicos, diferencias y errores metodológicos; uno de los que se han considerado es la existencia de estratificación racial real en las poblaciones con diferencias en los grupos étnicos, que parece estar presente en este trabajo, y que se resolvió a través de la estratificación de los análisis por grupos étnicos, ya que el grupo ABO puede tener diferencias en su distribución de 5 a 20 % entre grupos de un mismo país; de forma similar, errores de muestreo pueden llevar a diferencias hasta de 4 % entre muestras de hasta 1000 individuos. Desafortunadamente, las investigaciones entre el sistema ABO y ciertas enfermedades, con la expectativa de vida, son inconsistentes,⁹ y pueden estar presentes múltiples factores potenciales de confusión,²¹ tanto como errores metodológicos o diferencias étnicas reales.²²

CONCLUSIONES

Al establecer las frecuencias génicas de los alelos del sistema ABO para longevos, se contribuye a la caracterización genética del fenotipo. La complejidad de los análisis y los criterios actuales de que los mecanismos de selección podrían ser multilocus, dificulta llegar a conclusiones definitivas sobre la asociación, pero el interés de estos análisis se mantiene. Podría tratarse de un polimorfismo basado en la estratificación étnica, con efecto favorecedor de los alelos no B en los individuos no blancos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mueller RF, Young ID. Matemática y genética de poblaciones. En: Mueller RF, Young ID, Emery AEH. *Emery's Elements of Medical Genetics*. 10^a ed. Madrid España; MARBAN SL; 2001. p. 113-26.
2. Thompson MW, Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Genética de los trastornos con herencia compleja. En: *Genética en Medicina*. 5^a ed. Barcelona: Masson, SA; 2002. p. 337-50.
3. Franchini M, Bonfanti C. Evolutionary aspects of ABO blood group in humans. *Clin Chim Acta*. 2015;444:66-71.
4. Mengoli C, Bonfanti C, Rossi Ch, Franchin M. Blood group distribution and life-expectancy: a single-centre experience. *Blood Transfus*. 2015;13:313-7.
5. Favalaro EJ, Franchini M, Lippi G. Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age - a narrative review. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:621-33.
6. Hidalgo PC. Consideraciones sobre la constitución genética de la población cubana. *Rev Esp Antropol Biol*. 1998;19:5-20.
7. Dentali F, Sironi AP, Ageno W. Relationship between ABO blood group and hemorrhage: a systematic literature review and meta-analysis. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:72-82.
8. Dentali F, Sironi AP, Ageno W. ABO blood group and vascular disease: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:49-59.
9. Pasalic L, Favalaro EJ. More or less living according to your blood type. *Blood Transfus*. 2015;13:351-3.
10. Vargas-Alarcón G, Flores-Domínguez C. Detecting polymorphisms in human longevity studies: HLA typing and SNP genotyping by amplicon sequencing. *Methods Mol Biol*. 2013;1048:215-28.
11. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. Datos de la provincia de Villa Clara. Santa Clara: Comité Estatal de Estadísticas; 2013.
12. Khoury MJ, Flanders WD. Nontraditional epidemiologic approaches in the analysis of gene-environment interaction: case-control studies with no controls. En: Khoury MJ. *Genetics Epidemiolgy*. 4^a ed. Madrid: Harcourt; 2004. p. 654-62.
13. Dato S, Soerensen M, Lagani V, Montesanto A, Passarino G, Christensen K, et al. Contribution of genetic polymorphisms on functional status at very old age: a gene-based analysis of 38 genes (311 SNPs) in the oxidative stress pathway. *Exp Gerontol*. 2014 Apr.;52:23-9.
14. Brecher ME, Hay SN. ABO blood type and longevity. *Am J Clin Pathol* 2011;135:96-8.
15. Zhuo Ch, Sheng-Hua Y, Hao X, Jian-Jun L. ABO blood group system and the coronary artery disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep [internet]*. 2016 Mar. 18 [citado 19 jun. 2016];6:[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.readcube.com/articles/10.1038/srep23250>

16. Vasto S, Caruso C, Castiglia L. Blood group does not appear to affect longevity a pilot study in centenarians from Western Sicily. *Biogerontology*. 2011;12:467-71.
17. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY, Chan PK, Ng MH, et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2005 Mar. 23;293(12):1450-1.
18. Wenjie Suna B, Chi-Pang WD, Jie L, Wene CH, Xia P, Maosheng H, et al. ABO blood types and cancer risk-A cohort study of 339,432 subjects in Taiwan. *Cancer Epidemiol*. 2015 Apr.;39(2):150-6.
19. Franchini M, Liumbruno GM, Lippi G. The prognostic value of ABO blood group in cancer patient. *Blood Transfus*. 2016;14:434-40.
20. Capuzzo E, Bonfanti C, Frattini F, Montorsi P, Turdo R, Previdi MG, et al. The relationship between ABO blood group and cardiovascular disease: results from the Cardiorisk program. *Ann Transl Med* [internet]. 2016 May [citado 19 jun. 2016];4(10):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://atm.amegroups.com/article/view/9807/11124>
21. Alexander KS. ABO blood type, factor VIII, and incident cognitive impairment in the REGARDS cohort. *Neurology*. 2014;83:1271-6.
22. Yong-Han H, Xiang L, Li-Qin Y, Liang-You X, Qing-Peng K. Association of the insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) polymorphism with longevity in Chinese nonagenarians and centenarians. *Aging (Albany NY)* [internet]. 2014 Nov. [citado 19 jun. 2016];6(11):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4276788/>

Recibido: 10 de mayo de 2017

Aprobado: 30 de julio de 2017

Manuela Herrera Martínez. Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: manuelahm@infomed.sld.cu