



ENTREVISTA A MARIA BLASCO

Directora del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas

«VIVIMOS MÁS, PERO CON ENFERMEDADES»

Lucía Sapiña

Maria Blasco (Verdegàs, Alicante, 1965) dirige desde 2011 el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), donde también lidera el grupo de telómeros y telomerasa. Los telómeros son una especie de capuchones que protegen los extremos de los cromosomas y que se acortan a medida que la célula acumula divisiones. Ese acortamiento es una de las causas fundamentales del envejecimiento del organismo y, por tanto, de enfermedades asociadas a este como el cáncer o el Alzheimer. La telomerasa, por su parte, es la enzima que permite que esos telómeros se mantengan largos y, por tanto, jóvenes y sanos.

Maria Blasco –*Maria* escrito sin acento, en catalán, como ella prefiere hacerlo– inició sus investigaciones en este ámbito tras obtener su doctorado en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Con su tesis bajo el brazo, dirigida por otra de las grandes, la bioquímica Margarita Salas, se fue al Cold Spring Harbor Laboratory, en EEUU, donde realizó una estancia de cuatro años en el grupo de Carol Greider, una de las descubridoras de la telomerasa. A su regreso puso en marcha su propio grupo en el Centro Nacional de Biotecnología, desde donde pasó, en 2003, al CNIO como directora del programa de oncología molecular y del grupo de telómeros y telomerasa. Desde entonces, sus investigaciones han avanzado en la comprensión del proceso molecular de envejecimiento y de las enfermedades que conlleva.

A lo largo de estos años, Maria Blasco ha recibido diversos reconocimientos, entre los que se encuentran el Premio Jaume I de investigación básica, la Medalla de Oro de la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO, en sus siglas en inglés), el Premio Josef Steiner en investigación del cáncer y el Premio Nacional de Investigación en Biología «Santiago Ramón y Cajal». A estos se une la reciente investidura como doctora *honoris causa* por la Universidad de Alicante, ocasión que nos permite hablar con ella.

Usted es partidaria de atacar el envejecimiento en conjunto más que las enfermedades que se derivan de este. ¿Por qué?

Es un hecho aceptado que el envejecimiento, que es un proceso molecular, es el origen de muchas de las enfermedades que afectan a nuestra sociedad, como pueden ser las de tipo degenerativo, neurodegenerativo, cardiovascular, fibrosis, etc. Por lo tanto, no es que yo crea que haya que atacar directamente el envejecimiento, sino que solo entendiendo este proceso a nivel molecular tendremos nuevas terapias que quizás sirvan

para prevenir estas enfermedades o para tratarlas cuando aparezcan, porque la realidad es que, hoy por hoy, no hay tratamientos efectivos contra muchas de ellas.

Eso conlleva alargar los años de vida. En su grupo han conseguido alargarlos en ratones.

Bueno, yo creo que en humanos la vida ya se ha alargado. Estamos preparados genéticamente para

no tener enfermedades y vivir sanos hasta los cuarenta o cincuenta años, y gracias a los avances de la investigación, que redundan en nuevos medicamentos, somos capaces de llegar a los ochenta o noventa años, incluso cada vez hay más centenarios. Lo que ocurre es que en estos años de vida extra que tenemos, el proceso de envejecimiento sigue ocurriendo y esto lleva asociado todas estas enfermedades que he mencionado. Es decir, que, aunque vivimos ahora mucho tiempo, más que a principios del siglo pasado, casi el doble, no hemos sido capaces de hacer más lento el proceso de envejecimiento. Vivimos más, pero con enfermedades. De lo que se trata en la investigación que estamos haciendo, tanto en mi grupo como en otros, en modelos animales, es de alargar la vida de estos ratones, pero libres de enfermedad. Aunque el ratón sea cronológicamente viejo, es como un ratón joven. Y como consecuencia de alargar esta juventud y retrasar el envejecimiento, aumenta su vida máxima total.

«ESTAMOS PREPARADOS GENÉTICAMENTE PARA NO TENER ENFERMEDADES Y VIVIR SANOS HASTA LOS CUARENTA O CINCUENTA AÑOS»

Lograron que esos ratones que vivían más, lo hiciesen sin tener más cáncer.

En efecto, eso fue uno de los temas importantes. Para hacer que esos ratones viviesen más utilizamos una enzima que se llama telomerasa. Lo que hace la telomerasa es rejuvenecer unas estructuras que hay al final de los cromosomas, que son muy importantes para la célula, que se llaman telómeros. Estos se van acortando cuando envejecemos y es una de las causas moleculares del envejecimiento. Nuestra estrategia fue poner telomerasa para que estos telómeros estuviesen jóvenes durante mayor tiempo y, por lo tanto, conseguimos alargar la vida. Teníamos una preocupación y era si esto iba a conllevar también tener más cáncer, porque las células tumorales utilizan la telomerasa para poder sobrevivir. Las células tumorales son potencialmente inmortales y eso lo consiguen gracias a la telomerasa. Esto es una diferencia importante con las células sanas, que son mortales. Nosotros demostramos que eran dos cosas que se podían dissociar. Esto es, que no va unido el ser jóvenes durante más tiempo con tener más cáncer.

¿Y cómo lo consiguieron?

Lo conseguimos activando la telomerasa de manera temporal. Para ello, utilizamos una estrategia que permitía que la telomerasa estuviese activa solo durante unas pocas multiplicaciones celulares y después se diluía, desaparecía la actividad. Y con esto conseguimos alargar la vida de los ratones sin que hubiera más cáncer. Eso fue la primera vez. Ahora, en un trabajo reciente lo que hemos hecho ha sido generar un ratón que tiene telómeros el doble de largos que los de su especie natural utilizando la tecnología de las células pluripotentes inducidas. Las preguntas eran: ¿Van a vivir más tiempo? ¿Van a tener más cáncer? Y la respuesta es que viven más y que tienen menos cáncer. Están protegidos frente al cáncer. Es decir, que si fuésemos capaces de mantener los telómeros jóvenes y largos durante más tiempo, no tendríamos más cáncer, sino menos.

A pesar de que las células tumorales utilicen la telomerasa...

Las células tumorales tienen que activar la telomerasa para poder ser un cáncer. Nosotros lo que hemos visto es que si un organismo se mantiene con los telómeros más largos se protege del cáncer porque este se produ-

ce asociado a la acumulación de daños en nuestras células. Y uno de esos daños es el de tener los telómeros cortos. Por lo tanto, si somos capaces de que un organismo tenga telómeros largos, va a estar más protegido contra el cáncer. Pero incluso imaginando que hubiese células que ya tuviesen daño, si ponemos la telomerasa limitada en el tiempo, no produce cáncer, porque esa célula cancerígena no tendrá telomerasa siempre, sino que la que nosotros le hemos puesto desaparecerá. Esa es la estrategia que utilizamos.

Una activación temporal.

Utilizamos para eso una terapia génica, con vectores que no se integran en el genoma, con lo cual el gen de la telomerasa se produce en la célula durante unas pocas divisiones celulares y, conforme la célula se multiplica, se va diluyendo. Esto es suficiente para alargar los telómeros, pero no se queda ahí de manera que pueda dar ventaja a ninguna célula cancerígena.

Atacando el envejecimiento se evitarían algunos tipos de cáncer asociados a la edad, pero hay otros asociados a hábitos de vida. ¿Estas terapias pueden contribuir a que bajemos la guardia en la prevención?

Creo que no, estamos avanzando y aumenta la conciencia de los ciudadanos de que es necesario tener hábitos de vida saludables. Ahí es muy importante la educa-

ción, el transmitir la importancia de la prevención y que eso empiece desde el colegio. Que no nos veamos en la situación de que tengamos cosas que nos hacen estar jóvenes y sanos más tiempo y a la vez estemos destrozando nuestro organismo con hábitos de vida nefastos. Se pueden ganar muchos años de vida simplemente teniendo hábitos de vida saludables.

Como ha comentado, hay más centenarios que nunca. ¿Existe un límite de vida para nuestra especie? ¿Estamos «programados», evolutivamente hablando, para llegar a una edad determinada?

Parece que sí. Hay dos conceptos que me gustaría destacar. Uno se llama el tiempo de vida sin enfermedades, lo que se llama en inglés *health span*, y el otro es el de longevidad. El *health span* en nuestra especie es de unos cuarenta o cincuenta años. A partir de esa edad el proceso molecular de envejecimiento ya causa problemas. Aun así, somos capaces de vivir hasta los ochenta o noventa años, pero con enfermedades, ya



Roberto Ruiz, Universidad de Alicante

«SE PUEDEN GANAR MUCHOS AÑOS DE VIDA SIMPLEMENTE TENIENDO HÁBITOS DE VIDA SALUDABLES»



«LAS ENFERMEDADES QUE MATAN EN LOS PAÍSES DESARROLLADOS SON EL INFARTO, LAS NEURODEGENERATIVAS, LAS DEGENERATIVAS Y EL CÁNCER, Y ESTÁN ASOCIADAS AL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO»

que el envejecimiento sigue avanzando. Lo que hacemos en el laboratorio es aumentar el *health span* al retrasar el envejecimiento y, como efecto secundario, aumenta la longevidad. Pero eso es diferente a lo que ocurre con la longevidad humana, que estamos viviendo más, pero a costa de envejecer y no de aumentar el tiempo de juventud molecular. Lo ideal sería aumentar el tiempo de juventud y con ello, el *health span*. Esto es lo que hacemos con los gusanos y los ratones en los laboratorios. En humanos hay una vida máxima que está alrededor de los 125 años, pero si se aplicaran las investigaciones que se están haciendo, es posible que esta se alargara. En mi grupo lo que hacemos es duplicar, triplicar el *health span* en ratones. Sería como hacer que nosotros estuviéramos jóvenes y sin envejecimiento molecular hasta los ochenta años. Y si estás joven a los ochenta años, vas a llegar a vivir 140 o 150 años.

¿Cuál es la importancia de la genética y cuál la del ambiente en la producción de telomerasa y en la longitud de los telómeros?

La parte genética es importante porque si hay deficiencia de telomerasa se va a producir un envejecimiento prema-

«LAS CÉLULAS TUMORALES SON INMORTALES, POTENCIALMENTE, Y ESO LO CONSIGUEN GRACIAS A LA TELOMERASA»

turo con las enfermedades asociadas. Pero también hay un aspecto epigenético, ambiental, que puede afectar a la velocidad a la que esos telómeros se van acortando. Ahí están incluidos hábitos de vida que inciden positiva o negativamente. En general, en estudios poblacionales se ve que para llegar a los setenta o ochenta años bien, sin enfermedades, es casi más importante el tipo de vida que se haya llevado que la genética. Ahora, para llegar a los 110 o 115 años, ahí es la genética fundamentalmente.

¿De qué sirve conocer la longitud de nuestros telómeros? ¿Qué podemos hacer hoy en día con esa información?

Sirve para tener una idea, una especie de luz roja. Si una persona tiene los telómeros muy cortos, seguramente tendrá que cambiar sus hábitos de vida, hacerse chequeos regularmente... Es un medidor del proceso de envejecimiento.

Su equipo también ha demostrado que ratones con la telomerasa activada tienen mayor supervivencia tras un infarto de miocardio. ¿Abre eso la puerta a nuevas terapias?

Claro. Fíjate, eso fue algo diferente. Como el envejecimiento no es una enfermedad y no se considera como tal, no se pueden hacer ensayos clínicos para probar fármacos que frenen el envejecimiento. Es un tema regulatorio. En mi grupo, ya que teníamos algo que funcionaba para ralentizar el envejecimiento, nos preguntamos si podría funcionar para tratar una enfermedad. Indujimos el infarto en ratones, les inyectamos telomerasa y vimos que sobrevivían. Es decir, que era un tratamiento efectivo para el infarto. Y también hemos hecho esto para la anemia aplásica, la fibrosis pulmonar, etc. para ver si esta telomerasa puede ser efectiva.

¿Y lo es?

Sí, lo está siendo. Y se está haciendo porque será la realidad médica que tengamos. Lo primero será ir a enfermedades que no tengan tratamiento y ver si esto puede serlo. Por eso estamos haciendo en el laboratorio la parte preclínica.

Actualmente hay muchos grupos investigando en envejecimiento. ¿Por qué genera tanto interés esta área?

Primero porque sabemos que las enfermedades que matan en los países desarrollados son el infarto, las neurodegenerativas, las degenerativas y el cáncer, y están asociadas al proceso de envejecimiento. Y luego, porque hemos estudiado ese envejecimiento en los últimos veinte años y sabemos cuáles son sus mecanismos moleculares. Por tanto, se han juntado las dos cosas.

Usted trabajó en uno de los primeros grupos que investigó la telomerasa. ¿Cómo fue trabajar en el laboratorio de Carol Greider?

Cuando yo estaba con Carol Greider todavía no estaba aislado el gen de la telomerasa y no se sabía si era importante para el cáncer o para el envejecimiento. Es decir, no sabíamos nada. Mi trabajo con ella fue encontrar el gen, clonarlo y hacer un ratón sin telomerasa que valiera para determinar si esta era importante en cáncer y envejecimiento. Fue un trabajo muy inicial. Después, ya en mi grupo, de manera independiente, sí que me he centrado en el cáncer y, sobre todo, en el envejecimiento. Y ahí sí que hemos sido pioneros en demostrar la importancia de la telomerasa para retrasar el envejecimiento.

¿Qué recuerdos tiene de aquel laboratorio?

Fueron momentos muy importantes porque era el principio. Se había encontrado la actividad de la telomerasa –descubrimiento por el que recibirían el Premio



Roberto Ruiz, Universidad de Alicante

«SI FUÉSEMOS CAPACES DE MANTENER LOS TELÓMEROS JÓVENES Y LARGOS DURANTE MÁS TIEMPO, NO TENDRÍAMOS MÁS CÁNCER SINO MENOS»

Nobel Carol Greider, Elizabeth Blackburn y Jack Szostak—, pero entonces no se sabía si aquello iba a ser algo que tendría importancia en el resto de los organismos porque la encontraron en un organismo, *Tetrahymena*, que vive en las charcas, rarísimo, que ni siquiera tiene cromosomas como los nuestros. Había muchas dudas de que eso fuera algo universal. En los

años que estuve con Carol es cuando se empiezan a hacer avances y se ve que esto sí es algo universal. Fue el momento de la demostración de que la telomerasa era algo fundamental y haber participado en esto ha sido muy importante en mi carrera. Esto es lo que ha hecho que esté trabajando en este campo desde momentos muy iniciales y lo que me ha permitido llevar a cabo toda esta investigación que estaba por desarrollar.

¿Cómo fue después llegar a la dirección de una institución como el CNIO?

Bueno, yo ya era vicedirectora del centro desde 2005, apoyando al director. Para mí no fue una novedad porque ya tenía tareas de gestión. En el CNIO el director del centro siempre ha tenido su grupo de investigación porque pensamos que es malo que un centro orientado a la excelencia científica esté dirigido por alguien que no sea investigador. Sería como poner de piloto a alguien que no sepa pilotar aviones. Por otro lado, el que el director o directora sea un investigador de prestigio e investigue es así en la mayor parte de los centros de excelencia de España y también del extranjero.

¿Cuáles fueron los retos?

Fue un reto, pero también una oportunidad el poner en marcha muchas cosas que estaban iniciadas pero que había que desarrollar y hacer crecer. Hemos incentivado la innovación. En estos años el CNIO ha vendido las primeras moléculas, tenemos unos 700.000 euros anuales de retorno de innovación, que además ahora distribuimos entre el Centro, los grupos y los investigadores. Actualmente, el CNIO no es solo importante por su investigación de calidad, que también, pues estamos entre los mejores centros del cáncer del mundo. Además, somos un referente en innovación y esto sí es el trabajo de los últimos años. Creo en la innovación y que es importante trasladar las investigaciones básicas a aplicaciones.

¿Cómo se puede acercar la investigación que hacen desde centros como el CNIO a la sociedad?

Nosotros lo intentamos de muchas maneras. Lo primero que hice también fue crear un departamento de comunicación. En el CNIO no había manera de que un periodista pudiera contactar con nadie, no había quien respondiera a los periodistas. Se generó este departamento y creo que ha sido un éxito. Pero esto no es suficiente. Hay que conseguir que la sociedad quiera ser parte de la investigación y también conocer mejor por dentro las instituciones. Por eso lanzamos también una iniciativa, Amigos del CNIO, de filantropía individual.

Ha publicado, junto a la periodista Mónica G. Salomone, el libro *Morir joven, a los 140 años* (Paidós, 2016). ¿Cómo ha sido esa experiencia?

Ha sido muy bonita. La verdad es que a Mónica la admiro, me parece una periodista científica muy buena. Me plantearon escribir el libro a mi sola y dije que no porque ni tengo tiempo ni capacidad de hacer esto, pero que podía contárselo a un periodista y escribirlo juntos. Se lo planteé a Mónica y lo hicimos. La verdad es que ha sido para mí una aventura porque hemos hablado con mucha gente y hemos intentado que la investigación de los laboratorios, que es muy desconocida, se pueda presentar como algo atractivo.

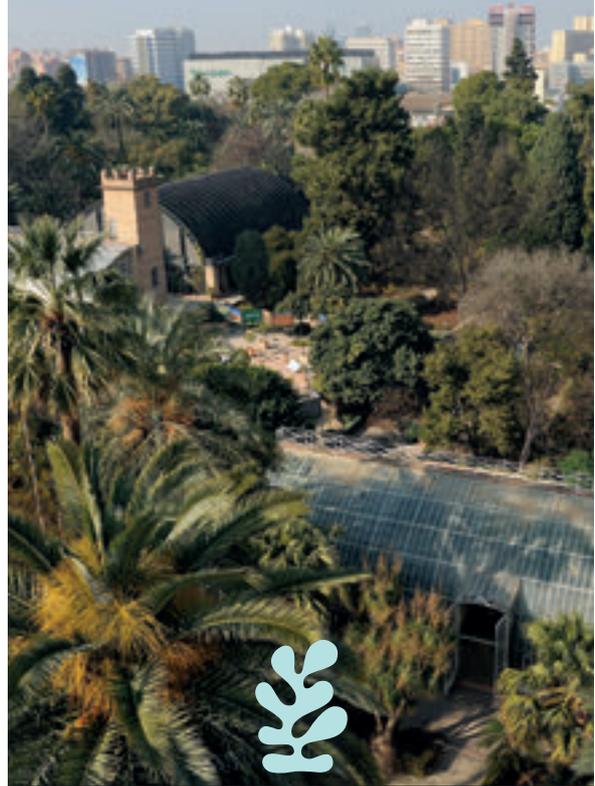
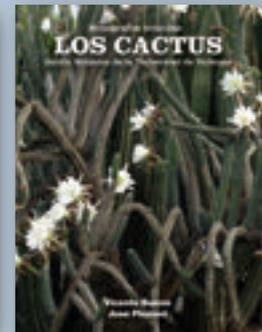
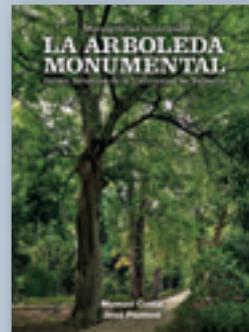
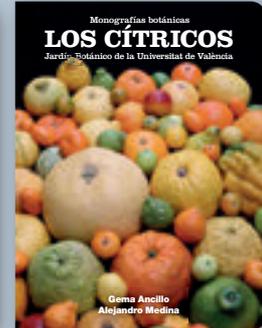
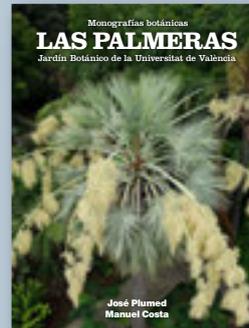
¿La divulgación obliga a pensar un discurso más accesible, a repensar aspectos de su investigación?

Sí. Es una reflexión sobre lo que estás haciendo y también sobre lo que hacen los demás porque, en este caso, no sale solo mi grupo, sino que aparece también la investigación de mucha otra gente. Y sí, ayuda a poner las cosas en orden, a hacer un esfuerzo por transmitirlo de manera que se entienda. La verdad es que he aprendido mucho haciendo el libro. 🍀

Lucía Sapiña. Observatorio de las Dos Culturas, revista MÈTODE. Universitat de València.

Monografías botánicas

Jardín Botánico de la Universitat de València



www.jardibotanic.org