



ENTREVISTA A MARIA BLASCO

Directora del Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques

«VIVIM MÉS, PERÒ AMB MALALTIES»

Lucía Sapiña

Maria Blasco (Verdegàs, Alacant, 1965) dirigeix des de 2011 el Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques (CNIO), on també lidera el grup de telòmers i telomerasa. Els telòmers són una mena de caputxons que protegeixen els extrems dels cromosomes i que s'acurten a mesura que la cèl·lula acumula divisions. Aquest acurtaament és una de les causes fonamentals de l'envelliment de l'organisme i, per tant, de les malalties que s'hi associen, com ara el càncer o l'Alzheimer. La telomerasa, per la seua banda, és l'enzim que permet que aquests telòmers es mantinguen llargs; és a dir, joves i sans.

Maria Blasco –*Maria* escrit sense accent, en català, com ella prefereix fer-ho– va iniciar les seues investigacions en aquest àmbit després d'obtenir el seu doctorat al Centre de Biologia Molecular Severo Ochoa. Amb la seua tesi davall el braç, dirigida per una altra de les grans, la bioquímica Margarita Salas, se'n va anar al Cold Spring Harbor Laboratory, als EUA, on va realitzar una estada de quatre anys en el grup de Carol Greider, una de les descobridores de la telomerasa. Al seu retorn, va posar en marxa el seu propi grup en el Centre Nacional de Biotecnologia, des d'on va passar, el 2003, al CNIO com a directora del programa d'oncologia molecular i del grup de telòmers i telomerasa. Des de llavors, les seues investigacions han avançat en la comprensió del procés molecular d'envelliment i de les malalties que comporta.

Al llarg d'aquests anys, Maria Blasco ha rebut diversos reconeixements, entre els quals es troben el Premi Jaume I d'investigació bàsica, la Medalla d'Or de l'Organització Europea de Biologia Molecular (EMBO, en les seues sigles en anglès), el Premi Josef Steiner en investigació del càncer i el Premi Nacional d'Investigació en Biologia «Santiago Ramón y Cajal». A aquests s'uneix la recent investidura com a doctora *honoris causa* per la Universitat d'Alacant, ocasió que ens permet parlar amb ella.

Vostè és partidària d'atacar l'envelliment en conjunt més que les malalties que se'n deriven. Per què?

És un fet acceptat que l'envelliment, que és un procés molecular, és l'origen de moltes de les malalties que afecten la nostra societat, com poden ser les de tipus degeneratiu, neurodegeneratiu, cardiovascular, fibrosi, etc. Per tant, no és que jo pense que s'haja d'atacar directament l'envelliment, sinó que només entenent aquest procés a escala molecular tindrem noves teràpies que potser serviran per a prevenir aquestes malalties o per a tractar-les quan apareguen, perquè la realitat és que, ara com ara, no hi ha tractaments efectius contra moltes d'aquestes malalties.

Això comporta allargar els anys de vida. En el seu grup han aconseguit allargar-los en ratolins.

Bé, jo pense que en humans la vida ja s'ha allargat. Estem preparats genèticament per a no tenir malalties i viure sans fins als quaranta o cinquanta anys, i gràcies als avenços de la investigació, que redunden en nous medicaments, som

capaços d'arribar als vuitanta o noranta anys, fins i tot cada vegada hi ha més centenaris. El que ocorre és que en aquests anys de vida extra que tenim, el procés d'envelliment continua ocorrent i això porta associat totes aquestes malalties que he mencionat. És a dir, que, encara que vivim ara molt de temps, quasi el doble que a començament del segle passat, no hem estat capaços de fer més lent el procés d'envelliment. Vivim més, però amb malalties. Del que es tracta en la investigació que estem fent, tant en el meu grup com en altres, en models animals, és d'allargar la vida d'aquests ratolins, però lliures de malaltia. Encara que el ratolí siga cronològicament vell, és com un ratolí jove. I com a conseqüència d'allargar aquesta joventut i retardar l'envelliment, augmenta la seua vida màxima total.

Van aconseguir que aquests ratolins que vivien més, ho feren sense tindre més càncer.

En efecte, això va ser un dels temes importants. Per a fer que aquells ratolins visqueren més utilitzàrem un enzim que s'anomena telomerasa. El que fa la telomerasa és

**«ESTEM PREPARATS
GENÈTICAMENT PER A NO
TENIR MALALTIES I VIURE
SANS FINS ALS QUARANTA
O CINQUANTA ANYS»**

rejovenir unes estructures que hi ha al final dels cromosomes, que són molt importants per a la cèl·lula, que es diuen telòmers. Aquests es van acurtant quan envellim i és una de les causes moleculars de l'envelliment. La nostra estratègia va ser posar telomerasa perquè aquests telòmers es mantingueren joves durant més temps i, per tant, vam aconseguir allargar la vida. Teníem una preocupació i era si això comportaria també tenir més càncer, perquè les cèl·lules tumorals utilitzen la telomerasa per a poder sobreviure. Les cèl·lules tumorals són potencialment immortals i això ho aconseguixen gràcies a la telomerasa. Això és una diferència important amb les cèl·lules sanes, que són mortals. Nosaltres demostrarem que eren dues coses que es podien dissociar. Això és, que no va unit el ser joves durant més temps al fet de patir més càncer.

I com ho van aconseguir?

Ho vam aconseguir activant la telomerasa de manera temporal. Per a fer-ho, vam utilitzar una estratègia que permetia que la telomerasa estiguera activa només durant unes poques multiplicacions cel·lulars i després es diluïa, desapareixia l'activitat. I amb això vam aconseguir allargar la vida dels ratolins sense que hi haguera més càncer. Això va ser la primera vegada. Ara, en un treball recent, el que hem fet ha sigut generar un ratolí que té telòmers el doble de llargs que els de la seua espècie natural utilitzant la tecnologia de les cèl·lules pluripotents induïdes. Les preguntes eren: Viuran més temps? Tindran més càncer? I la resposta és que viuen més i que tenen menys càncer. Estan protegits enfront del càncer. És a dir, que si fórem capaços de mantenir els telòmers joves i llargs durant més temps, no tindríem més càncer, sinó menys.

A pesar que les cèl·lules tumorals utilitzen la telomerasa... Les cèl·lules tumorals han d'activar la telomerasa per a poder ser un càncer. Nosaltres el que hem vist és que si un organisme es manté amb els telòmers més llargs es protegeix del càncer perquè aquest es produeix associat a l'acumulació de danys en les nostres cèl·lules. I un d'aquests danys és el de tenir els telòmers curts. Per tant, si som capaços d'aconseguir que un organisme tinga telòmers llargs, estarà més protegit contra el càncer. Però fins i tot imaginant que hi haguera cèl·lules que ja tingueren dany, si posem la telomerasa limitada en el temps, no produeix càncer, perquè aquesta cèl·lula cancerígena no tindrà telomerasa sempre, sinó que la que

nosaltres li hem posat desapareixerà. Aquesta és l'estratègia que utilitzem.

Una activació temporal.

Utilitzem per a això una teràpia gènica, amb vectors que no s'integren en el genoma, amb la qual cosa el gen de la telomerasa es produeix en la cèl·lula durant unes poques divisions cel·lulars i, a mesura que la cèl·lula es multiplica, es va diluint. Això és prou per a allargar els telòmers, però no queda ací, de manera que pugua donar avantatge a cap cèl·lula cancerígena.

Atacant l'envelliment s'evitarien alguns tipus de càncer associats a l'edat, però n'hi ha d'altres d'associats a hàbits de vida. Aquestes teràpies poden contribuir a fer que abaixem la guàrdia en la prevenció?

Crec que no, estem avançant i augmenta la consciència dels ciutadans que cal seguir hàbits de vida saludables. Ací és molt important l'educació, transmetre la importància de la prevenció i que això comence des de l'escola. Que no ens vegem en la situació que tinguem coses que ens fan estar joves i sans més temps i al mateix temps estiguem destrossant el nostre organisme amb hàbits de vida nefastos. Es poden guanyar molts anys de vida simplement seguint hàbits de vida saludables.

Com ha comentat, hi ha més centenaris que mai. Hi ha un límit de vida per a la nostra espècie? Estem «programats», evolutivament parlant, per a arribar a una edat determinada? Sembla que sí. Hi ha dos conceptes que m'agradaria destacar. Un s'anomena el temps de vida sense malalties, el que se'n diu en anglès *health span*, i l'altre és el de longevitat. El *health span* en la nostra espècie és d'uns quaranta o cinquanta anys. A partir d'aquesta edat el procés molecular d'envelliment ja causa problemes. Així i tot, som capaços de viure fins als vuitanta o noranta anys, però amb malalties, ja que l'envelliment continua avançant. El que fem en el laboratori és augmentar el *health span* retardant l'envelliment i, com a efecte secundari, augmenta la longevitat. Però això és diferent del que ocorre amb la longevitat humana. Estem vivint més, però a costa d'envellir i no d'augmentar el temps de joventut molecular. L'ideal seria augmentar el temps de joventut i amb això, el *health span*. És el que fem amb els cucs i els ratolins en els laboratoris. En humans hi ha una vida màxima que està al voltant dels 125 anys,



Roberto Ruiz, Universitat d'Alacant

«ES PODEN GUANYAR MOLTS ANYS DE VIDA SIMPLEMENT TENINT HÀBITS DE VIDA SALUDABLES»

Roberto Ruiz, Universitat d'Alacant



**«LES MALALTIES QUE MATEN
EN ELS PAÏSOS DESENVOLUPATS SÓN
L'INFART, LES NEURODEGENERATIVES,
LES DEGENERATIVES I EL CÀNCER,
I ESTAN ASSOCIADES AL PROCÉS
D'ENVELLIMENT»**

però si s'aplicaren les investigacions que s'estan fent, és possible que aquesta s'allargara. En el meu grup el que fem és duplicar, triplicar el *health span* en ratolins. Seria com fer que nosaltres estiguérem joves i sense envelliment molecular fins als vuitanta anys. I si estàs jove als vuitanta anys, arribaràs a viure 140 o 150 anys.

Quina és la importància de la genètica i quina la de l'ambient en la producció de telomerasa i en la longitud dels telòmers?

La part genètica és important perquè si hi ha deficiència de telomerasa es produirà un envelliment prematur amb les malalties associades. Però també hi ha un aspecte epigenètic, ambiental, que pot afectar la velocitat a què aquests telòmers es van acurtant. Ací hi ha inclosos hàbits de vida que incideixen positivament o negativament. En general, en estudis poblacionals es veu que per a arribar als setanta o vuitanta anys bé, sense malalties, és quasi més important el tipus de vida que s'haja portat que la genètica. Ara, per a arribar als 110 o 115 anys, ací és la genètica fonamentalment.

De què serveix conèixer la longitud dels nostres telòmers? Què podem fer a hores d'ara amb aquesta informació?

Serveix per a tenir una idea, una mena de llum vermell. Si una persona té els telòmers molt curts, segurament haurà de canviar els seus hàbits de vida, fer-se revisions regularment... És un mesurador del procés d'envelliment.

El seu equip també ha demostrat que ratolins amb la telomerasa activada tenen major supervivència després d'un infart de miocardi. Obre això la porta a noves teràpies?

És clar. Fixa't, això va ser una cosa diferent. Com que l'envelliment no és una malaltia i no es considera com a tal, no es poden fer assajos clínics per provar fàrmacs que frenen l'envelliment. És un tema regulador. En el meu grup, com que teníem una cosa que funcionava per a alentir l'envelliment, ens vam preguntar si podria funcionar per a tractar una malaltia. Vam induir l'infart en ratolins, els vam injectar telomerasa i vam veure que sobreviuen. És a dir, que era un tractament efectiu per a l'infart. I també hem fet això per a l'anèmia aplàsica, la fibrosi pulmonar, etc., per veure si aquesta telomerasa pot ser efectiva.

I ho és?

Sí, ho està sent. I s'està fent perquè serà la realitat mèdica que tinguem. El primer serà anar a malalties que no tinguen tractament i veure si això pot servir. Per això estem fent en el laboratori la part preclínica.

Actualment hi ha molts grups investigant en envelliment. Per què genera tant d'interès aquesta àrea?

Primer perquè sabem que les malalties que maten en els països desenvolupats són l'infart, les neurodegeneratives, les degeneratives i el càncer, i estan associades al procés d'envelliment. I després, perquè hem estudiat aquest envelliment en els últims vint anys i sabem quins són els seus mecanismes moleculars. Per tant, s'han ajuntat les dues coses.

Vostè va treballar en un dels primers grups que va investigar la telomerasa. Com va ser treballar en el laboratori de Carol Greider?

Quan jo estava amb Carol Greider encara no s'havia aïllat el gen de la telomerasa i no se sabia si era important per al càncer o per a l'envelliment. És a dir, no sabíem res. El meu treball amb ella va ser trobar el gen, clonar-lo i fer un ratolí sense telomerasa que valguera per a determinar si aquesta era important en càncer i envelliment. Va ser un treball molt inicial. Després, ja en el meu grup, de manera independent, sí que m'he centrat en el càncer i, sobretot, en l'envelliment. I ací sí que hem sigut pioners a demostrar la importància de la telomerasa per a retardar l'envelliment.

Quins records té d'aquell laboratori?

Van ser moments molt importants perquè era el començament. S'havia trobat l'activitat de la telomerasa –descobriments pel qual rebrien el Premi Nobel Carol Greider, Elizabeth Blackburn i Jack Szostak–, però llavors no se sabia si allò seria quelcom que tindria importància en la resta dels organismes perquè la van trobar en un organisme, *Tetrahymena*, que viu als tolls, raríssim, que ni tan sols té cromosomes com els nostres. Hi havia molts dubtes que això fóra un fenomen universal. En els anys que vaig estar amb Carol és quan es comencen a fer avenços i es veu que això sí que és quelcom universal. Va ser el moment de la demostració que la telomerasa era quelcom fonamental i haver participat en això ha estat molt important en la meua carrera. És el que ha fet que estiga treballant en aquest camp des de moments molt inicials i el que m'ha permès dur a terme tota aquesta investigació que estava per desenvolupar.

Com va ser després arribar a la direcció d'una institució com el CNIO?

Jo ja era vicedirectora del centre des de 2005, donant suport al director. Per a mi no va ser una novetat perquè ja tenia tasques de gestió. En el CNIO el director



Roberto Ruiz, Universitat d'Alacant

del centre sempre ha tingut el seu grup d'investigació perquè pensem que és un error que un centre orientat a l'excel·lència científica estiga dirigit per algú que no siga investigador. Seria com posar de pilot algú que no sap pilotar avions. D'altra banda, el que el director o directora siga un investigador de prestigi i investigue és així en la major part dels centres d'excel·lència d'Espanya i també de l'estranger.

Quins van ser els reptes?

Va ser un repte, però també una oportunitat el posar en marxa moltes coses que estaven iniciades però que calia desplegar i fer créixer. Hem incentivat la innovació. En aquests anys el CNIO ha venut les primeres molècules, tenim uns 700.000 euros anuals de retorn d'innovació, que a més ara distribuïm entre el Centre, els grups i els investigadors. Actualment, el CNIO no és només important per la seua investigació de qualitat, que també, perquè estem entre els millors centres del càncer del món. A més, som un referent en innovació i això sí que és el treball dels últims anys. Crec en la innovació i trobe que és important traslladar les investigacions bàsiques a aplicacions.

Com es pot acostar la investigació que fan des de centres com el CNIO a la societat?

Nosaltres ho intentem de moltes maneres. La primera cosa que vaig fer també va ser crear un departament de comunicació. En el CNIO no hi havia manera que un



Roberto Ruiz, Universitat d'Alacant

periodista poguera contactar amb ningú, no hi havia qui responguera als periodistes. Es va generar aquest departament i crec que ha estat un èxit. Però això no és prou. Cal aconseguir que la societat vulga ser part de la investigació i també conèixer millor per dins les institucions. Per això llancem també una iniciativa, Amics del CNIO, de filantropia individual.

Ha publicat, junt amb la periodista Mónica G. Salomone, el llibre *Morir joven, a los 140 años* (Paidós, 2016). Com ha estat aquesta experiència?

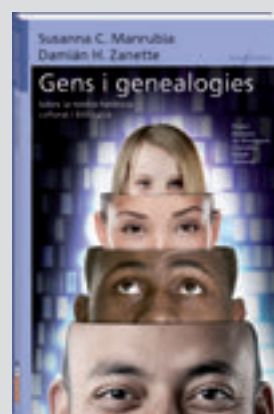
Ha estat molt bonica. La veritat és que a Mónica l'admire, em sembla una periodista científica molt bona. Em van plantejar d'escriure el llibre tota sola i vaig dir que no perquè ni tinc temps ni capacitat de fer això, però que li ho podia explicar a un periodista i escriure'ls junts. Li ho vaig plantejar a Mónica i ho vam fer. La veritat és que ha estat per a mi una aventura perquè hem parlat amb molta gent i hem intentat que la investigació dels laboratoris, que és molt desconeguda, es pugui presentar com un fet atractiu.

La divulgació obliga a pensar un discurs més accessible, a repensar aspectes de la seua investigació?

Sí. És una reflexió sobre el que estàs fent i també sobre el que fan els altres perquè, en aquest cas, no ix només el meu grup, sinó que apareix també la investigació de molta altra gent. I sí, ajuda a posar les coses en ordre, a fer un esforç per transmetre-ho de manera que s'entenga. La veritat és que he après molt fent el llibre. ☺

Lucía Sapiña. Observatori de les Dues Cultures, revista MÈTODE. Universitat de València.

sensefronteres



PUV PUBLICACIONS
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

www.bromera.com
edicions
bromera