

Maria Blasco

«Envejecer no es nada natural»

Javier Redondo Jordán

«*E*n un laboratorio como otro cualquiera», confiesa modestamente su directora, Maria Blasco, mientras caminamos entre microscopios, probetas, alambiques y retortas. Se trata nada menos que del laboratorio del Grupo de Telómeros y Telomerasa del CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas), cuya dirección también ostenta Blasco. Será como cualquier otro, pero en los demás laboratorios no se ha descubierto cómo alargar significativamente la vida de pequeños mamíferos, ni se han eliminado de manera fulminante tumores mortales, ni se ha elaborado una terapia génica capaz de alargar nuestra vida, según los pronósticos más conservadores, hasta los 140 años. Ésa es la cifra que aventura Maria Blasco en el libro que firma junto a Mónica G. Salomone, *Morir joven, a los 140* (Paidós, 2016). Discípula de los pioneros en su disciplina, la Biología Molecular, es posible que Maria Blasco haya encontrado el destilado exacto del elixir de la eterna juventud. Y sin embargo la modestia, una vez más, parece ser un rasgo distintivo de su carácter a la vista de su despacho, anexo al laboratorio. Angosto, alargado y dominado por un gran ventanal desde el que se ven

las copas de los árboles de esta zona residencial de las inmediaciones de la plaza de Castilla, apenas hay espacio para el escritorio y la silla de trabajo. Desde este despacho Maria Blasco vislumbra el futuro de la longevidad humana y de la lucha contra el cáncer, el infarto de miocardio y el Alzheimer. En la pared, junto al ordenador, fotos familiares. Y al frente, un horizonte sin cartografiar sobre el que desenfocar la mirada.

—*La búsqueda de la eterna juventud y de la inmortalidad está en nuestros mitos primordiales, en la raíz de lo que somos. Esta inquietud ya aparece en la Epopeya de Gilgamesh (2500-2000 a. C.), el poema épico más antiguo que se conoce. ¿A qué crees que se debe esa obsesión original?*

—*Antes de nada, una puntualización: no es lo mismo la eterna juventud que la inmortalidad, aunque ambas confluyan en la mitología. Obviamente, la investigación va hacia la eterna juventud, ya que la inmortalidad es un imposible. Somos mortales. Estamos vivos y podemos dejar de estarlo, ya sea accidentalmente, a causa de un suicidio, por falta de comida o de agua. El anhelo del ser humano, más que ser inmortal, es no envejecer. Al menos es lo que a mí me gustaría. Es decir, mantenerme joven, quizá con 30, 40 ó 50 años que tengo ahora, y ya a partir de ahí no envejecer. El envejecimiento, para mí, significa enfermedad. Y nadie quiere estar enfermo.*

—*Esa búsqueda mítica de la eterna juventud, sin embargo, no ha fructificado hasta el siglo XX. Con permiso de la medicina natural, prácticamente inalterable a lo largo de la Historia, y de los alquimistas, cuyos logros resultaron más filosóficos que fisiológicos, hasta hace relativamente poco tiempo no hubo avances en el campo del antienvjecimiento.*

—*Es cierto que a lo largo de la Historia nos ha faltado cierta curiosidad para desentrañar los misterios del cuerpo humano. Por ejemplo, la primera autopsia de la que se tienen registros es nada menos que del 300 d. C. Durante miles de años a nadie se le ocurrió mirar qué tenemos dentro, nadie pensó en abrir un cadáver para investigar qué pudo ocasionar su muerte. Y para el siguiente*

registro de algo parecido tenemos que saltar hasta el año 1300. Históricamente, siempre ha habido intentos de paliar el envejecimiento, pero con aproximaciones poco serias desde el punto de vista científico.

— *¿A qué crees que se debe esa falta de curiosidad por el cuerpo humano a lo largo de la Historia?*

— Asumimos que envejecer es algo natural. Nacemos, crecemos, envejecemos y morimos. Y esto se refleja en la religión, en la filosofía, en el arte y en todas las disciplinas del conocimiento.

— *¿Acaso no es natural envejecer?*

— No, en cierta medida no lo es. Los organismos en la naturaleza mueren accidentalmente, por inanición o engullidos por otro animal. No hay envejecimiento en la naturaleza, no hay animales viejos, de manera que envejecer no es nada natural. Por otro lado, a la evolución no le importa si envejecemos. Lo único que busca es que el individuo se reproduzca, dándole las condiciones óptimas para hacerlo, y una vez que ha conseguido que éste llegue a su época reproductiva, la naturaleza se desentiende del destino de ese individuo. Lo que sí me parece natural, ya que los seres humanos hemos conseguido vivir más años de los que nos corresponden gracias a nuestra inteligencia y al dominio sobre el medio, es procurar no enfermar ni morir de las enfermedades asociadas al envejecimiento.

— *Envejecer, sin embargo, nunca ha sido la norma. Hasta el siglo pasado, cuando la media de la esperanza de vida comenzó a aumentar, apenas sobrepasábamos la edad de 50 ó 60 años.*

— Ése es precisamente el límite del denominado *health span* —el tiempo de vida en que estamos prácticamente libres de enfermedades—, durante el cual nuestro organismo está capacitado para evitar el Alzheimer, los problemas cardiovasculares, etc. A partir de los 40 ó 50 años ocurre algo que hace que estos mecanismos de juventud de nuestro organismo se debiliten y comience el proceso

de envejecimiento. En el transcurso del siglo XX, la mortalidad fue descendiendo gracias a la mejora de la salud, cuyos pilares son los avances médicos en mortalidad infantil, los progresos en cirugía y la mejora de la higiene, la nutrición y la educación contra las enfermedades infecciosas. A fecha de hoy, además, tenemos fármacos que controlan la hipertensión y el colesterol, y que previenen el infarto y los accidentes cerebrovasculares.

—*Sin embargo, con el aumento de la esperanza de vida, en el siglo XXI sufrimos ahora un problema de envejecimiento de la población.*

—Exacto. Hay un envejecimiento demográfico grave. Japón, Italia y España serán los tres países del mundo más envejecidos demográficamente en 2050. Para entonces, un 30 por ciento de la población española tendrá más de 65 años, una edad a la que el riesgo de sufrir una enfermedad es alto. Los países con mayor esperanza de vida a partir de los 65 años son los nórdicos, debido a que tienen políticas activas para mejorar las condiciones de salud de las personas mayores. Es decir, una vez cumplidos los 65 años, los nórdicos tendrán mayor esperanza de vida que los españoles.

—*Se tiende a confundir el envejecimiento biológico y el envejecimiento demográfico.*

—Es cierto. El envejecimiento demográfico se produce fundamentalmente por falta de nacimientos, que se mide por el número de niños por mujer. En España, la cifra es menos de 2. En países europeos como Francia existen ayudas económicas a las mujeres y a las familias para fomentar los nacimientos. En España, sin embargo, la falta de estas políticas por parte del Estado entraña un número de nacimientos insuficiente para sostener una pirámide equilibrada de población. De ahí su progresivo envejecimiento demográfico.

—*Has sugerido al principio, y así lo demuestras en tus investigaciones, que el envejecimiento es una enfermedad.*

—El envejecimiento es el mayor factor de riesgo para desarrollar cualquier enfermedad, ya que disminuye las capacidades de nuestro organismo para regenerarse, de tal modo que los órganos y tejidos cada vez acumulan más daño, hasta que eventualmente dejan de funcionar de manera óptima y se producen las enfermedades. Por ejemplo, antes de los 40 ó 50 años, el cáncer es una enfermedad rara, pero a partir de esa edad aumenta el riesgo de padecerlo. Es decir, el envejecimiento biológico es la principal causa de enfermedades como el cáncer, los problemas cardiovasculares, la diabetes y la neurodegeneración.

—*¿Quieres decir que el envejecimiento es la raíz de las principales enfermedades mortales hoy en día?*

—Hasta ahora, el paradigma científico decía que el Alzheimer, los problemas cardiovasculares, la diabetes y el cáncer no tenían nada que ver entre sí. Eran enfermedades que había que estudiar de manera independiente. Sin embargo, cuando estudiamos las enfermedades a nivel molecular, nos damos cuenta de que tienen el mismo origen, la misma causa. Ésta es la aproximación actual, que no es alternativa a la de hace unos años, sino complementaria. Esto nos va a ayudar a conseguir tratamientos más eficientes una vez que haya aparecido la enfermedad ya que entenderemos su origen, pero también a prevenirla antes de que lo haga, siendo así capaces de disminuir la incidencia de enfermedades, sobre todo teniendo en cuenta que nuestra sociedad tiende, como te decía, hacia el envejecimiento demográfico.

—*La Revista de Occidente fue fundada, como sabes, por Ortega y Gasset. Parafraseando al célebre filósofo, ¿cuánto hay de «yo» (herencia genética) y cuánto de «circunstancias» (ambiente) en nuestro envejecimiento?*

—La herencia genética influye menos de lo que la gente cree. El peso del ambiente y los hábitos —voluntarios o no— es más o menos un 80 por ciento en la longevidad humana, mientras que la

genética representa un 20 por ciento. Esto se ha observado, por ejemplo, con gemelos univitelinos (cuya gestación deriva de un solo óvulo) que se han criado en entornos distintos. Las causas que pueden provocar estos procesos que acaban en enfermedad son cambios en el estilo de vida. Sabemos cuáles son estas causas genéticas y ambientales, y podríamos hacer intervenciones terapéuticas sobre ellas para aumentar el «tiempo de juventud» biológica, no la cronológica. En nuestras investigaciones hemos comprobado que si aumentamos el «tiempo de juventud biológica», estaremos disminuyendo el «tiempo de vida de enfermedad», retrasando así las enfermedades y en algunos casos erradicándolas. Es decir: sólo alargando la juventud es posible alargar la longevidad. No se puede vivir más siendo viejo.

— *¿Hablas de apariencia física?*

— No exactamente. Con envejecimiento me refiero al envejecimiento biológico, es decir, al momento en que las células de nuestro organismo pierden su capacidad para funcionar de manera óptima y ejercer sus funciones correctamente. Esto no ocurre en todas las personas a la misma velocidad, ya que este envejecimiento biológico puede estar influido tanto por la genética como por el modo de vida. Al ser un proceso interno, este envejecimiento no se aprecia, y esto hace que las enfermedades se manifiesten siempre por sorpresa. Sin embargo, éstas obedecen a un largo proceso en nuestro organismo, donde está ocurriendo un deterioro celular que podría pronosticarse molecularmente. Para ello, es fundamental definir biomarcadores —como, por ejemplo, la medición de los telómeros— para detectar estas enfermedades asociadas al envejecimiento antes de que se produzcan, ya que la enfermedad, cuando se detecta en un estadio muy avanzado, es difícil de curar.

— *Hagamos cronología: ¿en qué momento se abre verdaderamente la puerta a la investigación del envejecimiento?*

—De manera seria, los estudios sobre el envejecimiento comenzaron hace unas dos o tres décadas, sobre todo con el entendimiento de que el envejecimiento era un proceso flexible y fácilmente modulable alterando los genes (los primeros estudios fueron en el gusano *C. elegans*). Desde entonces se ha convertido en uno de los temas estrella de la investigación biomédica, con cobertura en las mejores revistas científicas. Pero para llegar a este punto ha sido necesario recorrer un camino que comenzó en pleno siglo XX, con los primeros pasos de la biología molecular, que supuso un hito, ya que a partir de entonces vislumbramos, por primera vez, cómo funcionaba la vida: poco a poco comprendimos la molécula del ADN, la transmisión de la vida y los procesos biológicos con mayor profundidad.

—Hasta la llegada de Leonard Hayflick, uno de los pioneros en este campo de la Biología, se creía que el envejecimiento ocurría por causas externas como la radiación o el estrés.

—Hayflick fue el primero en relacionar el envejecimiento con los mecanismos internos en cada célula de nuestro organismo. Corría la década de los sesenta, y el reciente descubrimiento de la doble hélice de ADN por Francis Crick y James D. Watson provocaba un gran debate público, tanto que llegó hasta el Congreso americano, donde Watson defendió con firmeza la investigación en Biología Molecular para modificar los genes con ingeniería genética, lo que llamaban el «ADN recombinante». Mucha gente se oponía a la manipulación de los genes, argumentando que existía la posibilidad de que generase más cáncer y todo tipo de enfermedades, pero finalmente se permitió investigar manipulando el ADN. A partir de los años setenta, Nixon declaró la guerra al cáncer, y esa guerra se libraría en el campo de la Biología Molecular, por lo que en los años ochenta y noventa explotó la investigación en esta disciplina y con el descubrimiento de los oncogenes se empezó a desentrañar el origen del cáncer.

—*La lucha contra el cáncer era —y es— el mayor desafío.*

—El cáncer era lo más urgente, no sólo por la mortalidad que provocaba en la población, sino por su gran complejidad como enfermedad, que se produce asociada a muchísimas alteraciones genéticas. Muchos científicos que veníamos del mundo del cáncer empezamos entonces a pensar que el envejecimiento, en el fondo, tenía que ser mucho más fácil en comparación. Y fue en ese momento cuando empezó la investigación de primer nivel en envejecimiento y longevidad.

—*En 1985, Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak descubren la enzima telomerasa, una de las grandes rutas de investigación del antienvjecimiento, por la que te decantarías en tu trayectoria como investigadora.*

—Cuando Blackburn, Greider y Szostak hicieron su descubrimiento, al principio no fueron conscientes de su importancia. Blackburn lo cuenta en una biografía escrita sobre ella. La telomerasa se descubrió porque se predijo que tenía que existir. Es una historia científica muy bonita, porque no fue una casualidad. Todo comenzó en los años cuarenta del siglo pasado. Dos científicos, Barbara McClintock, que estudiaba el maíz, y Hermann Joseph Muller, que estudiaba la mosca del vinagre, se dieron cuenta de que al cortar los extremos de los cromosomas (estructuras formadas por ADN y proteínas que contienen la información genética de un individuo), se volvían pegajosos y sus cadenas de ADN se fusionaban con las de los cromosomas aledaños, con consecuencias fatales para las células. A esos extremos de los cromosomas que evitaban precisamente que sus cadenas de ADN se desestabilizaran los llamaron «telómeros» (del griego *telos*, «final», y *meros*, «parte»).

—*Tendrían que pasar casi 50 años desde el descubrimiento de los telómeros hasta que se halló la telomerasa.*

—A principios de los años setenta, treinta años después del descubrimiento de los telómeros, James D. Watson y Alexey

Olovnikov se dieron cuenta, cada uno por separado, de que los telómeros en los extremos de los cromosomas no llegan a copiarse completamente, lo que provoca el acortamiento paulatino de los telómeros, comprometiendo así la vida de las células y, en última instancia, la vida en la naturaleza. No fue hasta finales de los años setenta cuando Blackburn y Joe Gall clonaron el primer telómero con la esperanza de encontrar algún gen esencial para la vida, pero lo que encontraron era un ADN repetido que no contenía genes. Aquello supuso una gran decepción y el trabajo se publicó en una revista modesta. Pero Blackburn no dejó de creer que los telómeros debían poseer una de las claves de la vida. En 1982, Blackburn y Szostak demostraron que había un mecanismo molecular que permitía que en algunos organismos los telómeros no se acortaran en la multiplicación celular y vaticinaron la existencia de una enzima que de alguna manera debía alargar los telómeros. El 25 de diciembre de 1984, Carol Greider, una estudiante que estaba haciendo su Tesis Doctoral con Blackburn, reveló una radiografía donde por primera vez se visualizaba esta actividad enzimática, a la que denominaron telomerasa. Así pues, en el descubrimiento de la telomerasa, primero se establecieron las hipótesis y después se demostró en el laboratorio, y Blackburn, Szostak y Greider recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2009 por este descubrimiento.

— *¿Qué función tiene la telomerasa?*

— La telomerasa es un gen embrionario, presente en las células madre, que alarga los telómeros del material genético del individuo. Se trata de una especie de puesta a punto de los telómeros en los estadios tempranos del embrión, cuando las células son pluripotentes, es decir, cuando la célula, antes de especializarse, puede dar lugar a cualquier tejido y, a la larga, a un organismo entero. Este estado de pluripotencia es limitado en el tiempo. Si no lo fuese, daría lugar a una célula inmortal, pero su

propia naturaleza elimina esa posibilidad al poco tiempo. Las células han sido diseñadas de tal manera que van perdiendo telómeros a lo largo de la vida. Asociado a este proceso de envejecimiento molecular hay un proceso de regeneración del organismo mediante la duplicación del material genético. Para que de una célula madre salgan unas células hijas, debe producirse una copia exacta de su ADN, que se reproducirá en cada una de sus células hijas. Éste es el proceso fundamental de la vida. Sin embargo, tal como observaron Watson y Olovnikov, el propio mecanismo de replicado del material genético impide que la última parte se copie, de manera que el extremo se va acortando. Por cada ronda de duplicación celular, va acortándose la cadena de ADN, es decir, el telómero.

— *¿Por qué es tan importante la telomerasa?*

— Una de las claves de su importancia radica en que sin telomerasa no sería posible la vida. Hay personas con genes mutados que no tienen telomerasa y su progenie no sobrevive más de una o dos generaciones. Cuando un ser es concebido, los telómeros de sus células, fruto de la herencia genética de sus padres, deben alargarse ya desde el mismo embrión. Para que haya vida en la Tierra y se prolongue, es esencial la activación de la telomerasa en los tejidos embrionarios. Es el antídoto contra la muerte. Eso es lo que buscaban Blackburn, Greider y Szostak: tenía que existir algo que compensara el acortamiento ineluctable de los telómeros en cada generación. De lo contrario, ¿cómo era posible la vida? Y finalmente lo encontraron.

— *Y sin embargo no les dieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina hasta 2009. Nada menos que 24 años después. ¿Por qué tan tarde?*

— Los Premios Nobel tardan en concederse. La Asamblea del Nobel hace un trabajo muy detallado de investigación sobre cada tema hasta que finalmente otorgan el premio. A la vista de los plazos acostumbrados, 24 años no es tanto. [Risas] Recuerdo que

durante los años previos era un comentario generalizado que el descubrimiento de la telomerasa obtendría el Nobel.

—Entre 1995 y 1997 trabajaste con una beca en el Cold Spring Harbor Laboratory, dirigido por el propio James D. Watson, al que ya hemos nombrado, y lo hiciste precisamente en el mismo laboratorio donde investigaba Carol Greider, quien había descubierto la telomerasa.

—Cuando yo llegué al laboratorio de Carol Greider, aún no estaba comprobada la existencia de la telomerasa en mamíferos ni se habían aislado los genes de la telomerasa, excepto el gen del *Tetrahymena thermophila*. Al principio Blackburn, Greider y Szostak temieron que se tratara de un descubrimiento irrelevante, pues encontraron la telomerasa en este organismo tan friki, un ciliado que vive en las charcas, que además tiene un ciclo vital muy raro, y tuvieron dudas de que aquello que habían encontrado, capaz de mantener los telómeros en este protozoo, fuese lo mismo que mantenía los telómeros en todos los seres vivos de la naturaleza. Esa duda se despejó más adelante, pero a mi llegada sólo tenían el gen de este bicho, el *Tetrahymena thermophila*. Mi proyecto era encontrar el gen en mamíferos —en un ratón— para comprobar si la telomerasa, por un lado, era el mecanismo que mantenía los telómeros en mamíferos y, por otro, si era importante para la longevidad, el cáncer y el envejecimiento. Quizá el Premio Nobel tuvo que esperar a que se demostrara que esta enzima que se encuentra en el *Tetrahymena* es un mecanismo universal para todos los seres vivos.

—En 1997, tras cuatro años en Estados Unidos, regresaste a España y estableciste tu propio grupo en Madrid en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB). ¿Encontraste algún inconveniente para continuar tus investigaciones en el punto en que las habías dejado?

—Cuando volví a España aun no existían centros como el CNIO (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas), que se fundó a finales de los años noventa, aunque no echó a andar en su sede

definitiva hasta el 2003. Yo saqué una plaza de investigadora independiente en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y me incorporé al Departamento de Inmunología y Oncología del Centro Nacional de Biotecnología. Por suerte, había mucho dinero de la industria farmacéutica en el departamento, lo cual permitió que mi proyecto no perdiera velocidad con respecto lo que venía desarrollando en el laboratorio de Greider en Cold Spring Harbor. De hecho, pude continuar con mi trabajo prácticamente al día siguiente. Fue algo muy positivo.

—*Resumamos: envejecimiento, telómeros, telomerasa. ¿En qué se han centrado tus investigaciones a partir de tu llegada a Madrid en 1997?*

—Mi tema de trabajo desde hace más de veinte años son los telómeros —estas estructuras al final de los cromosomas de las que hablábamos—, cuya erosión constituye una de las causas primarias del envejecimiento celular y es el desencadenante de otras causas del envejecimiento, como por ejemplo la integridad genómica, es decir, aquel momento en que el genoma se vuelve inestable y comienzan a producirse aberraciones en nuestros cromosomas, lo cual puede conducir al cáncer u otras enfermedades. Otra causa del envejecimiento relacionada con el acortamiento de los telómeros es que se detenga la regeneración de los tejidos orgánicos. Como ya hemos dicho, nuestro organismo se está regenerando constantemente. No podemos pensar que nuestro cuerpo es hoy tal como nació. Al contrario, se calcula que cada diez años somos un individuo nuevo. Los intestinos se renuevan cada dos semanas; nuestra piel, también. Gracias a eso somos capaces de vivir muchos años. Sin embargo, este proceso de regeneración se pierde con el tiempo, en parte debido al acortamiento de los telómeros, es decir, se acortan los telómeros hasta tal punto que las células ya no son capaces de dividirse más veces. Si medimos la longitud de los telómeros en un individuo, nos daríamos cuenta de que hay una relación directa entre esta longitud

y su edad. Ya con telómeros muy cortos, cuando las células cumplen su ciclo de vida, o bien mueren, se suicidan, lo cual es algo bueno para el organismo, o dejan de funcionar, lo que ocasionará que los órganos dejen de trabajar correctamente y a la postre desencadenarán una enfermedad. Esto es un proceso que ocurre en todas las células del organismo, y, en función de los tejidos afectados, puede dar lugar a unas enfermedades u otras, entre ellas el cáncer.

—*De nuevo el cáncer.*

—A diferencia de otras enfermedades relacionadas con el envejecimiento, el cáncer es la única cuyas células son inmortales. El Alzheimer, por ejemplo, no se produce porque las células de nuestro cerebro se vuelvan inmortales. Esto es exclusivo del cáncer. Aunque el resto de enfermedades derivadas del envejecimiento tienen el mismo origen, el cáncer ha dado ese paso adelante con respecto a las demás. Curiosamente, las primeras células que fueron aisladas en un cultivo de laboratorio fueron las de una paciente de cáncer de ovario, Henrietta Lacks, en los años cincuenta del siglo pasado. Son llamadas células HeLa, apócope del nombre de esta paciente, y son inmortales, es decir, tienen la capacidad de dividirse a perpetuidad. Hay muestras de células HeLa en los laboratorios de todo el mundo.

—*El hecho de que una célula de nuestro propio cuerpo alcance la inmortalidad entraña, en muchos casos, la muerte. ¿Cómo se entiende semejante paradoja?*

—Por el imperativo de la supervivencia. La maquinaria básica de la célula está diseñada para vivir, para multiplicarse, y el acortamiento de los telómeros es uno de los topes que tiene. Lo que ocurre es que en nuestro cuerpo tenemos una serie de mecanismos muy potentes para eliminar aquellas células que han acumulado daño, de modo que sólo las células óptimas, las que son buenas ciudadanas del organismo, sean las que se dividen y regeneran los

tejidos. Esto nos mantiene sanos. Un cáncer se origina de una célula dañada que no murió como debía. La fuerza de la vida hace que estas células tumorales hayan encontrado la forma de mutarse a sí mismas para sobrevivir, y entre otras cosas lo que hacen es activar a la telomerasa para mantener sus telómeros siempre jóvenes. Aunque la mayor parte de las células que las rodean siguen su proceso de mortalidad, unas pocas sobreviven y poco a poco van extendiendo su influencia.

—*En tus investigaciones, el envejecimiento y el cáncer siempre han estado íntimamente unidos. En 2000, tu grupo de trabajo fue el primero en demostrar que si se eliminaba el gen de la telomerasa de los ratones, éstos padecían menos cáncer:*

—La investigación del ratón sin telomerasa la inicié con Greider, pero lo terminé en Madrid. Fue en Madrid donde vimos por primera vez que los telómeros de los ratones sin el gen de la telomerasa se acortaban más rápido que en los ratones normales, y que esto producía que los cromosomas se fusionaran unos con otros. Fue la demostración definitiva de que el gen que habíamos clonado en humanos y en ratones era el gen de la telomerasa y que ésta era la enzima que mantenía los telómeros en mamíferos. Por lo tanto, la telomerasa no era algo que sólo existía en un organismo friki como el *Tetrahymena*, sino que parecía un mecanismo universal de la vida. En aquella época, a finales de los noventa, el cáncer era la prioridad. Todas las revistas científicas más importantes trataban constantemente sobre los supresores tumorales y cuestiones relacionadas con el cáncer. También se publicaban muchos artículos sobre el funcionamiento del cerebro. Sin embargo, el mundo del envejecimiento no era todavía una prioridad. De ahí que mi primer trabajo estuviera vinculado al cáncer: demostramos que estos ratones sin telomerasa son más resistentes al cáncer, lo cual indicaba que la telomerasa podía ser una buena diana para diseñar fármacos

contra el cáncer y de ese modo eliminar la inmortalidad de las células cancerígenas.

— *¿Es posible que el motivo por el cual la telomerasa se apaga en la mayor parte de nuestros órganos y tejidos al nacer sea para protegernos del cáncer?*

— Es una posibilidad. Una de las cosas que hace el cáncer es reactivar la producción de telomerasa, haciendo inmortales a sus células tumorales. Sin embargo, también sabemos por el trabajo de mi grupo que si hacemos ratones con telómeros más largos, éstos también están más protegidos contra el cáncer, pues se aumenta el «tiempo de juventud» y se acumula menos daño en sus células. El daño está en el origen del cáncer.

— *¿Se está investigando el uso de la telomerasa en la lucha contra el cáncer?*

— Sí, desde hace dos décadas. Lo primero que se pensó fue en crear fármacos que atacasen a la telomerasa, pero esos fármacos no han resultado todo lo beneficiosos que se pensaba, y aunque se están probando en pacientes con cáncer, lo que se ha observado es que cuando se inhibe la telomerasa, el efecto sobre el cáncer no es inmediato. Si el cáncer tiene telómeros muy largos, tienes que esperar a que los telómeros se erosionen poco a poco, y esto puede ser demasiado tiempo para muchos tipos de cáncer. Así las cosas, los inhibidores de telomerasa se están utilizando para tumores con telómeros muy cortos, como los de mieloma múltiple o de tipo hematológico. Sin embargo, para otros tipos de cáncer, como el de pulmón o el de mama, los inhibidores de telomerasa no han resultado efectivos por tratarse de tumores muy heterogéneos con células con telómeros muy largos.

— *¿Por qué te interesó el envejecimiento como tema de estudio?*

— Desde el principio, siempre quise estudiar el envejecimiento. Cuando hice mi Tesis Doctoral con Margarita Salas, no sólo fue porque me interesara su tema de investigación —la replicación de

los extremos del genoma de un virus bacteriano—, sino porque su grupo en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa CSIC-UAM era el mejor laboratorio de España en ese campo. Pero el envejecimiento era mi obsesión. De hecho, ése fue el tema de mi primer trabajo (publicado en *The EMBO Journal*, 2001), resultado de cuatro años de investigación en Madrid, donde tomamos el gen de la telomerasa y lo introdujimos aumentado en un ratón con la intención de comprobar si ese ratón vivía más. Ahí nos dimos cuenta de que eso no era tan sencillo, ya que teníamos que manipular otros genes para bloquear el cáncer. Comprobamos que la longevidad no aumentaba mucho y, encima, los ratones tenían un ligero aumento en incidencia de cáncer en la etapa de envejecimiento. Lo interesante fue que los que no se morían de cáncer, vivían hasta un 10 por ciento más. Es decir, desde el principio, mi idea fue aumentar la longevidad de los ratones.

—*Aún pasarían varios años hasta que en 2008 conseguisteis vuestro objetivo principal.*

—Que los ratones vivieran más. En 2008 cruzamos mis ratones que expresaban telomerasa con ratones resistentes al cáncer de Manuel Serrano. Lo que tratábamos de demostrar en mi grupo de trabajo era que al activar la telomerasa somos capaces de retrasar todas las enfermedades, incluido el cáncer, y en última instancia aumentar la longevidad. El resultado fue que los ratones vivían un 40 por ciento más. Fue la primera vez que se observó el efecto de la telomerasa en un organismo más allá de las células. A esta cepa de ratones la llamamos Triple, superresistentes al cáncer y superlongevos, que ostenta, a fecha de hoy, el récord de longevidad conseguida en mamíferos. Los resultados los publicamos en la revista *Cell*. Los ratones no sólo vivían más, sino mejor. Los super-ratones eran grandes equilibristas en la prueba de la cuerda y tenían menos riesgo de desarrollar diabetes. Se prolongaba la vida, pero, específicamente, se prolongaba la juventud.

— *Sin embargo, imagino que este descubrimiento no podía tener aplicación en humanos.*

— No, claro. No está permitido manipular genéticamente los embriones humanos para crear personas con tres genes modificados. [Risas] Y es entonces cuando elaboramos la terapia génica.

— *Eso sucedió en 2012, tu publicación más importante hasta la fecha.*

— Así fue, aunque no diría que ha sido mi publicación más importante. En ese sentido, los trabajos del ratón sin telomerasa y de los ratones Triples, ambos publicados en la revista *Cell*, quizá fueron más fundamentales. En todo caso, en este trabajo elaboramos una terapia génica con telomerasa en ratones sin por ello aumentar la incidencia de cáncer. A diferencia de otros fármacos, la terapia génica es un proceso muy limpio. Hay algunas moléculas aisladas de productos naturales que activan la telomerasa un poco —no lo suficiente para alargar la longevidad en ratones, por ejemplo—, pero que aun así, al ser productos naturales, se están usando como complementos nutricionales. Este principio activo, sin embargo, activa la telomerasa de manera muy indirecta, es decir, activa otros genes en cascada, algunos de ellos oncogenes, hasta finalmente activar la telomerasa. En cambio, con la terapia génica ponemos el gen de la telomerasa de manera limpia y no tiene más efecto que el buscado. Al aplicarla, observamos que los telómeros se mantenían más largos durante el envejecimiento, que había menos daño en el ADN y que se retrasaban todas las enfermedades en los ratones en estudio: había menos diabetes, tenían mejor piel, menos declive cognitivo, menos osteoporosis, menos cáncer (aparecía más tarde), mejor coordinación muscular y aumentaba tanto su vida media como su vida máxima. Todos estos resultados se publicaron en 2012 en este artículo al que te referías, que fue revisado en la revista *Nature* y en *Science*, entre otras, con unas críticas fantásticas. Nunca me habían elogiado tanto en trabajos previos. Y al final, no lo aceptaron.

— *¿Por qué? ¿Demasiado avanzado a su época?*

—No lo sé. Demasiado bueno para ser verdad, debieron pensar. ¿Sólo meter este gen y directamente retrasar el envejecimiento? Pero era cierto, y es un descubrimiento que tendría que haberse publicado en esas revistas. Como me comentaba hace poco Cynthia Kenyon —la primera que halló la ruta molecular que causaba la prolongación de la vida en una cepa de gusanos *C. elegans*—, todavía hay gente que piensa que es demasiado sencillo. También me dijo que tenía suerte en ser la primera que está trabajando en este campo, ya que de momento tengo poca competencia. [Risas]

—*Cynthia Kenyon, a la que acabas de aludir, sostiene que, inhibiendo en humanos el gen que ella ha estudiado en los gusanos C. elegans, podríamos vivir 500 años.*

—Probablemente. [Risas] Cynthia ha sido una de las pioneras de este campo. Creo que es más difícil trasladar a ratones lo que hace ella en gusanos. Si éstos viven más, es porque entran en un estado de inactividad llamado «dauer». Esto hace que sean más longevos, pero es que además, por naturaleza, estos gusanos no tienen cáncer ni sufren Alzheimer. En ratones es mucho más complejo retrasar el envejecimiento. Un ratón es prácticamente un humano en miniatura, aunque envejecen mucho más rápido que nosotros. El *health span* de un ratón es un año; en humanos, unos cuarenta años.

—*En el título del libro que has publicado junto a Mónica G. Salomone —Morir joven, a los 140— también arrojas una cifra bastante alta.*

—Habría que verlo. De entrada, debemos ser conscientes de que nosotros somos más longevos que un ratón. Por otro lado, el envejecimiento es modulable, flexible. La naturaleza lo hace constantemente, pues con prácticamente los mismos genes hace que un organismo viva cuarenta años y otro sólo dos años, como en el caso de los murciélagos y los ratones, respectivamente, que son los dos roedores y de un tamaño muy parecido. Por eso utilizamos ratones

para investigar: a los ratones les ocurre lo mismo que a los humanos, pero a mucha más velocidad. Si consiguiéramos resolver el problema del acortamiento de los telómeros, que está en la raíz no sólo del envejecimiento, sino de muchas de las principales enfermedades, viviríamos mucho tiempo. Falta, sin embargo, llevarlo a cabo. No creo que sea lo primero que se haga, porque el envejecimiento no es una enfermedad.

— *¿En qué se diferencia la terapia génica de la modificación genética que llevasteis a cabo con el ratón Triple? ¿No va esta práctica en contra de la ética médica?*

— No, ya que con la terapia génica no modificamos el genoma, y por lo tanto no se puede transmitir a nuestra descendencia. No alteramos los genes propios, lo que hacemos es introducir un gen que se pierde cada vez que las células se multiplican, con lo cual podemos conseguir una activación de telomerasa temporal, lo suficiente para que se alarguen los telómeros. Fue maravilloso encontrarme en un momento dado con Fátima Bosch, que hace terapia génica para corregir enfermedades de deficiencia genética. Entonces pensé que podría ser una estrategia para introducir la telomerasa de manera temporal en el organismo adulto. Mi idea era que si envejecemos es, en parte, porque no tenemos telomerasa en el organismo adulto, entonces podríamos tratar esta situación como si fuese una deficiencia genética y de este modo introducir la telomerasa de manera controlada.

— *¿Podrías detallar cómo se controla la actividad de la telomerasa?*

— Como he dicho antes, utilizamos unos vectores (virus modificados) que se integran en la célula y se diluyen al dividirse ésta. No se integran en el genoma que se transmite a las células hijas, sino que al cabo de dos o tres divisiones para regenerar los tejidos (la piel, el intestino, etc.), la telomerasa desaparece. Este tiempo es suficiente para realargar los telómeros, retrasar la aparición de enfermedades y conferir años extra de vida. Incluso con células ya

tumorales, al aplicar la terapia génica con telomerasa hemos conseguido que el agravamiento de la enfermedad sea más lento.

—*Hay una mujer en Estados Unidos, Liz Parrish, directora de una empresa biotecnológica llamada BioViva, que se está sometiendo a una terapia génica con telomerasa basada en vuestras investigaciones.*

—Sí. Ni corta ni perezosa, se ha inyectado la terapia génica con telomerasa. [Risas] Es algo muy anormal lo que ha hecho, ya que para saber si una nueva terapia funciona hay que hacerlo en el contexto de los llamados «ensayos clínicos», que están altamente regulados para garantizar la seguridad de los individuos que prueban los nuevos medicamentos. El lado negativo de esta situación es que, pase lo que pase con Parrish, no se sabrá si es efecto de la telomerasa porque no existirá un grupo de control. Eso sin considerar la alegría que ha cometido, ya que la terapia génica con telomerasa aún no ha sido aprobada.

—*¿Qué filtros debería pasar la terapia génica para que en el futuro pudiera utilizarse?*

—A fecha de hoy es totalmente aplicable, pero tendría que pasar por los filtros regulatorios. Es lo que estamos haciendo nosotros ahora: si queremos aplicar la terapia génica con telomerasa para tratar la fibrosis pulmonar, por ejemplo, que se ha comprobado que en muchas ocasiones obedece a telómeros demasiado cortos, lo que tenemos que hacer es ceñirnos a lo que dictan las agencias regulatorias, hacer todos los estudios necesarios (clínico, toxicidad, etc.) para que este medicamento —porque la terapia génica es un medicamento— pueda ser aplicado a pacientes con fibrosis pulmonar. Imagina que el fármaco resulta totalmente seguro y que estas personas que toman la terapia génica con telomerasa se curan y terminan viviendo diez o veinte años más de lo normal. Esa circunstancia nos daría potestad para afirmar que nuestro medicamento no sólo cura la fibrosis pulmonar, sino que estos pacientes sufren menos infartos, menos Alzheimer. Eso es lo que ha

pasado con un antidiabético llamado metformina, cuyos pacientes, tal como se observó poco después, tenían menos enfermedades cardiovasculares, lo que ha generado presión en Estados Unidos para que se inicie un ensayo clínico, de manera que personas que tienen mayor riesgo cardiovascular se están tratando con metformina, aunque en un principio estuviera pensado para la diabetes. Ocurre lo mismo con la telomerasa: nunca se ha concebido la telomerasa como tratamiento contra el infarto, el Alzheimer o cualquier otra enfermedad. Se trata, por el contrario, de un mecanismo básico para mantener los organismos jóvenes. Veremos qué pasa en el futuro. Quizá venga por ahí la revolución. Hay que tener en cuenta que ahora mismo no existe ningún medicamento que funcione para curar el infarto de miocardio, ni para el Alzheimer, ni para el Parkinson; sólo hay medicamentos que reducen los efectos secundarios de estas enfermedades de manera temporal. Aún no hemos descubierto un tratamiento para ninguna de estas enfermedades, y si no sabemos cómo tratarlas es porque no hemos ido a su origen, que es el proceso mismo de envejecimiento.

—*Existe un fármaco activador de la telomerasa, el TA65, un extracto de la planta Astragalus membranaceus. ¿Funciona?*

—El TA65 se aisló de una forma muy seria por la empresa Geron, que ha estado muy implicada en los descubrimientos iniciales en clonación y tratamiento del cáncer. Estaban buscando moléculas aisladas de una planta que se había utilizado durante siglos en medicina china con propiedades anti inflamatorias y como panacea en general. Ahí encontraron una molécula que activaba la telomerasa, pero sin demasiada potencia, apenas una vez y media o dos veces. Para que te hagas una idea, cuando yo activo la telomerasa con la terapia génica, son unas diez veces, es decir, una activación muy potente. El TA65, además, no es un fármaco. Para que un producto tenga propiedades de fármaco tiene que ser distribuido por todos los tejidos del organismo y debe tener una vida media lo suficiente-

mente larga para que surta efecto. Sin embargo, el TA65 va al hígado, ahí se metaboliza y activa la telomerasa de manera bastante potente, pero después se activa muy poco en el resto del organismo. Es por eso que en humanos tiene efectos antidiabéticos. Nosotros comprobamos que en ratones tenía efectos beneficiosos, pero no alargaba la vida del ratón. En cambio, cuando aplicamos terapia génica, alargamos claramente la vida de los ratones.

—*Eres cofundadora de Life Length, una empresa biotecnológica creada en 2010 que comercializa la «Tecnología de Análisis de Telómeros» (TAT) que has desarrollado. ¿Está esta tecnología al alcance de cualquiera?*

—Life Length surgió debido a la alta demanda de otros laboratorios para medir telómeros. Fue financiada en parte por la Fundación Botín. El CNIO cedió la licencia de explotación de esta tecnología a cambio de recibir un porcentaje de las ventas. Los test de medición de telómeros de Life Length no están disponibles en la sanidad pública, pero se pueden pedir a empresas de análisis clínicos. Hay análisis genéticos completos que dan una idea del riesgo de padecer enfermedades, ya que los genes son en parte responsables de algunas enfermedades. Sin embargo, este tipo de análisis no reflejan el tipo de vida que ha llevado el individuo. La longitud telomérica, de alguna manera, integra la genética y también el modo de vida. La combinación de ambos puede darnos una mejor predicción de riesgos. Se trata de desarrollar tratamientos dedicados a la predicción.

—*Se me viene a la cabeza el caso de Angelina Jolie.*

—El cáncer de mama es un buen ejemplo. Un tipo de cáncer de mama es de origen genético, debido a mutaciones de sus genes, y fue popularizado por el caso de Angelina Jolie, que heredó de su madre, fallecida por un cáncer de ovario. Ella, al saber que también tenía esta mutación, decidió hacerse una mastectomía doble y extirparse los ovarios para eliminar la posibilidad de padecer estos cánceres. Si estudiamos el perfil de estos genes, hay una probabili-

dad de desarrollar cáncer que puede aparecer a los veinte años, o a los setenta, o incluso en un pequeño porcentaje de los casos nunca se presenta. En este caso, en el grupo de Javier Benítez, en el CNIO, vieron que si combinaban la información de la longitud de los telómeros con la información genética, se podía afinar la edad a la cual se manifestaba el cáncer. Aquellas mujeres propensas genéticamente que tenían los telómeros más cortos desarrollaban cáncer de mama antes. En el CNIO tenemos una consulta de cáncer familiar en el hospital de Fuenlabrada, y ahora mismo es parte de la rutina de esta consulta no sólo mirar los genes, sino también los telómeros para tener una predicción de riesgo más exacta para estas mujeres, que pueden elegir entre hacer algo tan radical como Angelina Jolie o someterse a revisiones más frecuentes y mantener un seguimiento exhaustivo.

— *¿Qué relación tiene el cáncer con el acortamiento de los telómeros?*

— El cáncer, en su origen, sobreviene por un proceso de envejecimiento celular. Así pues, los telómeros cortos, al generar más células dañadas en el organismo, aumentan la incidencia del cáncer. La mayoría de los tejidos eliminan las células dañadas y a continuación las células madre las regeneran, pero en un organismo con telómeros cortos son más las células dañadas que hay que eliminar y es mayor el trabajo regenerador de las células madre.

— *¿Afectan los hábitos al acortamiento de los telómeros?*

— Se ha comprobado una relación directa con el estrés. Por ejemplo, en mujeres sometidas a un gran estrés, como madres que cuidaban de hijos enfermos, se observó que tenían telómeros más cortos y menos actividad de telomerasa. El estrés durante la infancia o el estrés de la madre durante el embarazo acortan la longitud de los telómeros y puede ser causa de desarrollo prematuro de enfermedades, gestadas ya desde el proceso embrionario. Ahora se sabe que los hábitos de vida influyen en los telómeros: fumar, negativamente; el ejercicio, positivamente; algunos complementos

nutricionales también tienen efectos positivos sobre la longitud telomérica. De esta manera, si sigues malos hábitos, estás agotando prematuramente tus capacidades de regeneración, que es limitada. Y a la vez, estás aumentando la probabilidad de que algunas de estas células dañadas escapen de estos mecanismos regenerativos, que van desde sistemas completos como el inmunitario hasta los propios procesos de regulación celular.

— *¿Tendría aplicación el análisis de telómeros en la predicción de otras enfermedades además del cáncer?*

— Por supuesto, aunque se trata de un biomarcador muy nuevo. Podría hacerse una clasificación de las personas en función de la longitud de sus telómeros dentro de un mismo grupo de edad. Personas con telómeros más cortos que la media tienen mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular o neurodegenerativa, y también son más proclives a padecer cáncer. Esto ha llevado a pensar que los telómeros son unos biomarcadores que nos permiten anticipar el padecimiento de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento y tratarlas antes de que sea demasiado tarde. En estos momentos estamos llevando a cabo un estudio con un seguimiento a 3.000 personas durante varios años con distintos biomarcadores para intentar predecir el infarto y otros problemas cardiovasculares en personas aparentemente sanas. Se ha observado, además, que hay personas con enfermedades raras que presentan mutaciones en telomerasa, es decir, que el gen de la telomerasa puede estar alterado. En estos casos, los telómeros se acortan mucho más rápido de lo normal. Pierden de manera prematura la capacidad de los órganos para regenerarse. Si ocurre de manera muy aguda, suele manifestarse a edades muy tempranas, desarrollándose anemia aplásica, es decir, incapacidad para regenerar la médula ósea, o en edades más tardías, provocando fibrosis pulmonar, entre otras enfermedades. La parte positiva de esto es que genera una necesidad médica. Estas enfermedades son

reales, y sin embargo, el envejecimiento todavía no se considera una enfermedad, así que no puede haber un fármaco para tratarlo. Paradójicamente, el hecho de que estas personas padezcan esta enfermedad rara va a promover que se desarrollen fármacos que sean capaces de activar la telomerasa.

— *¿Podría aplicarse la terapia génica a cualquier edad?*

— Es imposible alargar significativamente la vida alargando la vejez. Si una persona está sana, no está en el período correspondiente a la vejez. Todavía tiene mucha vida por delante y se puede intervenir. Lo hemos hecho con ratones. No sólo la vida media, sino también, aplicando la telomerasa en su último año de vida, éramos capaces de alargar su vida máxima. Por supuesto, es más eficiente comenzar la terapia con telomerasa en ratones jóvenes: mientras que en jóvenes alargábamos la vida en un 24 por ciento, en los más envejecidos conseguíamos un 13 por ciento.

— *Desde hace unos años, en la divulgación del antienvjecimiento los antioxidantes se consideran esenciales como antídoto frente a los radicales libres. ¿Qué opinión te merece este asunto?*

— Soy muy escéptica con el tema de los antioxidantes. En experimentos con ratones, uno de los momentos clave del campo de los antioxidantes fue generar una cepa aumentando todos los genes que nos protegen de los radicales libres y, sin embargo, esos ratones no vivieron más. Para más inri, cuando se han llevado a cabo tratamientos con antioxidantes, se ha observado mayor incidencia de cáncer. La investigación sobre los antioxidantes ha sido muy importante en los últimos años y ha generado mucho negocio, pero no ha tenido un respaldo científico sólido.

— *En 2015 se publicaba este titular en la prensa: «El equipo de Maria Blasco logra destruir las células cancerígenas».*

— Ésta era otra asignatura pendiente que teníamos. Como ya hemos hablado, lo primero que se pensó fue quitar la telomerasa al cáncer y así matar el cáncer. Sin embargo, existe el problema de

que, cuando quitas la telomerasa, debe transcurrir un tiempo largo hasta que los telómeros se acortan y finalmente puedes acabar con la célula tumoral. Además, una de las propiedades de los tumores es que son poblaciones heterogéneas de células, un microsistema, y si pones un inhibidor de la telomerasa, nos dimos cuenta de que vas a matar las células con los telómeros más cortos y aquellas que los tengan más largos se van a expandir y serán las más malignas. Debíamos intervenir en los telómeros de una manera más rápida y directa. En nuestro grupo trabajamos no sólo con telomerasa, sino con unas proteínas llamadas shelterinas (del inglés *shelter*, «protección» o «refugio») que forman el envoltorio que recubre y protege el telómero al final del cromosoma. De este modo, atacamos las shelterinas con el objetivo de frenar tumores agresivos y esos resultados, positivos, fueron los que publicamos en 2015. Eliminando la telomerasa, el modelo animal de cáncer de pulmón no habría inhibido su crecimiento, pero nosotros conseguimos frenar el crecimiento de manera mucho más efectiva quitando la shelterina.

— *Tu trabajo con el antienviejecimiento nunca termina de desligarse del cáncer.*

— Como ya hemos dicho, todo está interrelacionado. Los resultados obtenidos en 2015 los estamos llevando a otros tipos tumorales. Aparte de la línea principal de investigación —la telomerasa—, una parte de mi grupo trabaja en cáncer, es decir, en quitarle la inmortalidad al cáncer, ya que al cáncer lo puedes matar si no tiene alimento, suprimiendo su capacidad indefinida de replicarse a sí mismo para pervivir. Sin embargo, matar las células tumorales no es lo más adecuado, aunque a fecha de hoy sea nuestra única baza. La situación óptima para el futuro de la humanidad sería prevenir la aparición del cáncer, y eso pasa por mantener la juventud.

— *El pasado mes de junio habéis publicado vuestro último trabajo.*

— Sí, hemos presentado los resultados de elaborar unos ratones con unos telómeros hiperlargos, nada menos que el doble de lo nor-

mal, y estos ratones tienen muchísimo menos cáncer o casi no tienen cáncer, de momento. Si nuestras células están permanentemente jóvenes y el cáncer sobreviene sobre todo con el envejecimiento, entonces no hay cáncer. Como ya hemos dicho, hay excepciones, como el cáncer infantil o juvenil, pero está asociado a mutaciones concretas, alteraciones durante el desarrollo embrionario.

— *¿Cuál es el siguiente paso tras los fármacos, la terapia génica contra el infarto y el desarme del cáncer? ¿La lucha contra el Alzheimer?*

— Sí, entre otras cosas. Estamos probando la terapia génica en modelos de ratón para enfermedades raras de síndromes teloméricos, y también en modelos animales de enfermedades que no tienen ningún tipo de solución terapéutica ahora mismo, como el infarto, de manera que pueda mejorarse el estado de un paciente o evitar que sufra otro infarto. Y lo siguiente de lo que nos ocuparemos será de las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, porque no hay prácticamente ninguna solución. Curiosamente, para el cáncer hay más armamento con el cual combatirlo. El cáncer se diferencia del Alzheimer en que se trata de atacar algo que se divide, que está activo, en movimiento, pero el Alzheimer se encuentra en un estado tan terminal que no es posible revertirlo. Quizá estimular la regeneración sea la clave. En cualquier caso, actualmente no hay buenos modelos animales para el Alzheimer, porque en ninguno de los modelos existentes se han considerado los telómeros cortos. Es un gran problema, ya que no son adecuados para probar fármacos contra la enfermedad. Ya lo hemos comprobado con la fibrosis pulmonar, porque ahora estamos intentando publicar un trabajo y encontramos una cierta resistencia: ninguno de los modelos animales que hay de fibrosis en ratón tiene telómeros cortos, que es una característica de la enfermedad humana. Eso significa que los fármacos que se aprueban para la fibrosis pulmonar no curan. Sólo alargan la vida unos meses. Por eso, para investigar el Alzheimer, lo primero a lo que nos vemos obligados es

a generar modelos animales aptos –con síndrome de declive cognitivo, síndrome de Alzheimer y telómeros cortos– para después intentar curarlos con telomerasa.

—*Esta deficiencia de los modelos animales disponibles para el estudio del Alzheimer ¿denota el estancamiento de las investigaciones o es un problema de concepto?*

—Es un problema de base, de mentalidad, de diseño, de cómo se ha organizado la investigación para llegar a una solución. No digo que los telómeros constituyan el único factor que provoca el envejecimiento; hay otros factores. Alguna vez, hablando con un científico americano que es un divulgador de estos temas, me decía: «Maria, es como intentar curar el Sida, uno de los grandes desafíos de la Biología Molecular, curando sólo sus síntomas». Si te llega un paciente seropositivo que tiene el sarcoma de Kaposi, que es un tumor, pues intentas inhibir el crecimiento de ese sarcoma, pero no estás curando el Sida, sólo curas uno de los síntomas del Sida, y al final el paciente puede fallecer de todos modos, pues el origen, que es el virus, sigue ahí. En el caso del Alzheimer es igual: se ha intentado curarlo sin entender su verdadera raíz. Y tampoco se han comprendido las causas originales a la hora de tratar el infarto o fabricar fármacos eficientes para fomentar la regeneración cardíaca. Y es que nunca se ha concebido el envejecimiento como causa de estas enfermedades para las que no tenemos ningún método efectivo. Ésa es la gran revolución de cambio de mentalidad de los últimos años.

—*¿Es, pues, la telomerasa el elixir de la eterna juventud?*

—Creo que es uno de los elixires de la eterna juventud de la célula. En el organismo seguramente hay más rutas, de hecho participé en la revisión de un artículo que se titulaba *Las causas del envejecimiento*. Consideramos los telómeros cortos como una de las causas principales, porque a su vez desencadenan otras causas. Soy modesta y creo que habrá más cosas que descubrir, como la

ruta de la metformina, que viene a su vez de la ruta de la insulina; los trabajos de Cynthia Kenyon, que constituyen otra ruta, ya que produce otros efectos, pero aún no sabemos si está conectada con las anteriores. Estamos intentando reproducir los resultados de Kenyon en mi laboratorio, conectar la ruta de los telómeros con la ruta de la insulina, lo que ha funcionado en gusanos, porque yo creo que deben estar relacionadas. Pero estoy convencida de que los telómeros son una de las claves, porque alterando esa clave, se obtienen resultados verdaderamente prometedores.

J. R. J.

