

**Grupo de Telómeros y Telomerasa.  
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. CNIO.**

## **“En el caso de la células cultivadas en el laboratorio, la telomerasa es suficiente para convertir una célula mortal en inmortal”**



**María Blasco es Vicedirectora de Investigación Básica del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, directora del Programa de Oncología Molecular y jefa del grupo de Telómeros y Telomerasa. Además, es miembro del Consejo de la selecta y prestigiosa Academia Europea.**

**Desde el punto de vista biológico, un ser humano es un organismo compuesto por unos 95 billones de células inmersas en un continuo ciclo de nacimiento y muerte. La vida es por tanto el proceso inexorable en el que este grupo de células que tuvieron su principio tienen también su fin. Desde el prólogo hasta el epílogo de esta historia se encuentra escrito en nuestros más de 30.000 millones de genes, y sus combinaciones. Sin embargo, este lenguaje biológico es tan criptográfico, que muy pocos están capacitados para descifrarlo. La doctora María Blasco es una de las personas que más ha trabajado esta privilegiada capacidad.**

### **Santiago Sánchez Martín**

Afortunadamente, el ser humano tiene otras dimensiones y cualidades que la puramente biológica. Una de las más genuinas es su instinto curioso, al que se unen su sociabilidad y su habilidad para comunicarse y crear una cultura transmisible. Estas características podrían definir el concepto de ciencia, y es precisamente esta actividad humana la que trabaja y está en condiciones de conseguir que esas deterministas leyes biológicas puedan ser modificadas para el beneficio de la propia especie. Es decir, somos organismos capacitados para desafiar la selección natural. El desafío no es precisamente fácil, y las veces en las que triunfamos, en términos de vida o muerte, son todavía mucho más escasas que en las que perdemos. El envejecimiento y el cáncer son dos procesos biológicos que nos lo recuerdan diariamente desde el principio de los Tiempos. Pero poco a poco, en el terreno de la genética, vamos logrando avances que nos hacen más comprensibles las leyes biológicas, y, por tanto, más tratables, por conocidas.

Una de las personas que más saben sobre ello en el mundo es española e investiga en nuestro país, un binomio menos común de lo deseable. Su nombre es María Blasco y es vicedirectora del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), una institución especialmente fértil en resultados y reconocimientos en este campo.

La actividad investigadora de esta científica está especializada en los telómeros y la telomerasa. Los telómeros son regiones de ADN no codificante situados en los extremos de los cromosomas, de los que depende el tiempo de vida de las células, además de su estructura. Explicado de una manera más ilustrativa por María Blasco, los telómeros son “como tener un bono para la noria con un número limitado de pases. El número de estos pases está determinado genéticamente, ya que la longitud de los telómeros es heredada. Cada vez que damos una vuelta en la noria,

es decir, cada vez que se dividen nuestras células para regenerar los tejidos, se gasta un pase, hasta que nos quedamos sin pases y no podemos dar más vueltas.” La telomerasa es una enzima decisiva en los procesos de incremento de los telómeros. A mayor longitud de los telómeros en los cromosomas mayor tiempo de vida.

Siguiendo con el símil de la noria, la investigadora del CNIO nos define a la telomerasa como “una máquina expendedora de pases, que nos permitiría dar vueltas infinitamente. Las células tumorales tienen telomerasa de manera aberrante y esto les permite dividirse inmortalmente. Sin embargo, las células normales no tienen suficiente telomerasa para ser inmortales.”

### **Investigaciones decisivas.**

El 21 de enero de 2007 el grupo de Telómeros y Telomerasa del CNIO publicaba en la revista Nature Genetics –la de mayor factor de impacto en genética- un trabajo en el que se demuestra, por primera vez, que el acortamiento de los telómeros causa defectos epigenéticos, o estructurales, en las células. La investigación llevada a cabo por las investigadoras Roberta Benetti y María García-Cao, dentro del grupo que dirige María Blasco, concluye que “cuando los telómeros se acortan a una longitud muy corta se producen cambios en su arquitectura, denominados cambios epigenéticos, que pueden resultar en una lectura alterada de la información almacenada en los genes. A su vez – nos dice María Blasco- esta lectura aberrante de los genes podría contribuir al cáncer y al envejecimiento, ya que ambas patologías se caracterizan por tener telómeros muy cortos”. Este proyecto, financiado por la Unión Europea, los Ministerios de Sanidad y Educación y Ciencia, la Comunidad de Madrid y la Fundación Josef Steiner, supone una continuidad en la investigación del grupo sobre epigenética y telómeros, cuyos resultados han sido sucesivamente publicados desde el año 2002 en las revistas Nature Genetics y Nature Cell Biology.

Una de estas investigaciones, les llevó en 2005 a demostrar la importancia de la proteína telomérica TRF2 en los procesos de cáncer y envejecimiento. En el laboratorio, los ratones “enriquecidos” con esta proteína desarrollaban un síndrome caracterizado por el envejecimiento prematuro de la piel y una mayor incidencia de cáncer de piel. Por tanto, la TRF2 le robaba la negra exclusividad a la telomerasa.

El otro proyecto culminado en este 2007 por el Grupo de Telómeros y Telomerasa del CNIO nos ha aportado una herramienta decisiva para analizar la longitud telomérica, y, por tanto, la “esperanza de vida” celular. Iniciada en 2004, con financiación europea, la investigación “*Zincage. Nutritional zinc, oxidative stress and immunosenescence: biochemical, genetic and lifestyle implications for healthy ageing*” ha resultado en una herramienta de análisis de longitud telomérica de alto rendimiento (high-throughput Q-FISH), que permite medir los telómeros en muestras de sangre. “Hemos confirmado, además, que los telómeros se acortan con la edad tanto en hombres como mujeres. Sin embargo, las mujeres tienen los telómeros más largos que los hombres para cada grupo de edad. Así mismo, hemos visto que hay diferencias significativas en la longitud telomérica entre distintos países europeos, lo cual indica que la longitud de los telómeros está determinada tanto por factores genéticos como ambientales. Los franceses tienen telómeros inusualmente largos comparados con otros países, lo que podría explicar la llamada “paradoja francesa”, que consiste en que los franceses tienen muy bajo riesgo cardiovascular a

pesar de tener dietas muy altas en colesterol”, nos resume la doctora Blasco. El trabajo se publicará próximamente en la revista PNAS.

Estos resultados nos demuestran que se puede cuantificar la esperanza de vida genética de un ser humano, a partir de la longitud de sus telómeros, lo cual, nos dice María Blasco, “ya se podía hacer, pero nuestra herramienta permite hacer estos análisis de una manera más precisa y rápida, estudiando hasta noventa muestras a la vez”.

También queda de manifiesto en *Zincage* que diversos factores externos afectan a nuestra genética, en este caso a la longitud de los telómeros. Fumar, estilos de vida, obesidad e incluso nivel socioeconómico son algunos de los factores ambientales, que no son los únicos condicionantes, pues factores psicosociales, como el stress percibido y la capacidad cognitiva también tienen su protagonismo. “Sin embargo, son necesarios más estudios de tipo epidemiológico para determinar la importancia de éstos y otros factores en el mantenimiento de los telómeros”, según la investigadora.

### **Telomerasa, enzima de la inmortalidad.**

Esta Doctora en Ciencias por la Universidad Autónoma de Madrid, cuya tesis dirigió otra de las grandes de nuestra ciencia, Margarita Salas, habla con una familiaridad pasmosa de la posibilidad de intervenir en la longevidad de un organismo alterando sus genes: “Sí, ya es factible. Desde hace ya bastante años se ha conseguido aumentar la longevidad de organismos inferiores como el gusano *C. elegans* o la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster*, de manera genética. La asignatura pendiente es alargar la vida de un ratón alterando sus genes.”

Y ¿a qué no es difícil adivinar cuál es el próximo proyecto del grupo que dirige María Blasco? Efectivamente, alargar la vida de un ratón, con el objetivo de identificar qué genes son importantes para modular el envejecimiento en mamíferos. La identificación de estos genes supone descubrir potenciales dianas terapéuticas contra el envejecimiento, y así poder desarrollar fármacos. “Queremos alargar la vida de un ratón mediante la telomerasa, sin que esto resulte en un aumento del cáncer. Es una asignatura pendiente, y los ratones son los modelos genéticos por excelencia para entender el papel de los genes en las patologías humanas.” En este caso, además de los científicos del CNIO, hay dos protagonistas, la telomerasa y el ratón. Sobre la primera, María Blasco afirma que controlar la activación o inhibición de la telomerasa equivale a la posibilidad de actuar sobre el envejecimiento celular y las patologías asociadas a este proceso. “En el caso de la células cultivadas en el laboratorio, la telomerasa es suficiente para convertir una célula mortal en inmortal. De hecho, a la telomerasa también se le ha denominado la “enzima de la inmortalidad”. Así mismo, la pérdida de telómeros es suficiente para hacer que una célula envejezca. El objetivo es hacer ratones más longevos modulando la cantidad de telomerasa”.

¿Y por qué esta fijación con los inocentes ratones?, se preguntarán. “Los ratones son los mamíferos que más fácilmente podemos alterar genéticamente. Además, al igual que los humanos, los ratones padecen cáncer y sufren de enfermedades asociadas al envejecimiento, muy similares a las humanas. Desde los años 70-80 en que se desarrollaron las tecnologías de transgénesis en ratón, se han creado cientos de nuevas cepas de ratones modificadas genéticamente, lo cual nos permite entender el papel de esos genes en patologías como el cáncer. Si un gen produce cáncer en un ratón, es muy posible que lo produzca en humanos. Igualmente, si quitando un gen conseguimos que un ratón no desarrolle cáncer esto indica que

este gen es una buena diana terapéutica contra la cual desarrollar fármacos. Lo mismo aplicaría a las patologías asociadas al envejecimiento". Como ven, está justificado.

### **Ética, ciencia y conocimiento.**

Siempre que se habla de genética, especialmente cuando nos proponemos modificarla, y en algunos casos, cuando para ello se utilizan animales, surge irremediablemente el debate sobre la ética y los límites de la investigación. Los fines que tienen estos proyectos no tendrían por qué plantear ningún debate, pero sobre ello María Blasco nos dice: "Creo que las consideraciones éticas están claras: mientras se pueda hacer algo para mejorar la calidad de vida humana y hacer que vivamos más y mejor, se hará. La genética se ha quedado obsoleta, y la burlamos con fármacos que nos permiten vivir más y mejor. El problema es que haya países subdesarrollados donde la gente todavía se muera de infecciones debido a la falta de desarrollo económico. Éste para mí es el problema ético: que los avances de la ciencia no están ahora, ni estarán en el futuro, al alcance de todos."

En esta reflexión queda suficientemente evidenciada su postura ética. Su posicionamiento en otro gran debate, esta vez exclusivamente científico, en torno a la genética, también es concluyente. La controversia se centra en el determinismo absoluto de la genética sobre nuestra vida, asunto sobre el que existe un consenso más o menos sólido, pero sobre el que se han producido históricos cruces de opiniones y a veces no demasiado fundamentados científicamente. "Los genes son responsables sólo de una parte de las patologías, sobre todo de las infantiles. La mayor parte de las enfermedades adultas resultan de la combinación de genes y de factores ambientales. Por ejemplo, procesos inflamatorios o los hábitos alimentarios pueden ser más decisivos en que tengamos un cáncer que nuestros genes."

Y hablando de conocimientos científicos y de cáncer, la última cuestión para abordar es conocer su opinión sobre los factores que hacen que la investigación pueda optimizar sus esfuerzos en España: "Para mí, hay dos factores decisivos para desarrollar un área de investigación al máximo nivel. El primero es hacer que los mejores estudiantes se formen en los mejores laboratorios del mundo, y allí consigan prestigio y reconocimiento internacional, que sean conocidos por los líderes del campo. Esto es algo que muy pocos consiguen, pero que hay que seguir fomentando. El segundo es que el Gobierno central y los gobiernos de las comunidades autónomas apuesten por la creación de nuevos centros de investigación en los que acoger a nuestros mejores científicos internacionales, dándoles espacio, financiación, y libertad administrativa para desarrollar su investigación. Además, estos centros de investigación tienen que estar dirigidos por científicos activos y de prestigio internacional, que garanticen que el principal objetivo del centro será la excelencia científica, comparándose sólo con los mejores centros del mundo."

Y esto no lo dice María Blasco, pero es fácil coincidir en que ella es un claro ejemplo de los frutos de trabajar en la dirección que propone. Esta bióloga, que fue becaria post-doc en el Cold Spring Harbor, de Nueva York, es una de las científicas más reconocidas del mundo en el ámbito de la oncología y el envejecimiento, con más de una decena de premios internacionales como investigadora, miembro de la Academia Europea, editora de revistas especializadas, y, por concluir, no porque se acabe el currículum, con casi una veintena de publicaciones con un índice de impacto mayor que quince.

Ah! Y no debe de tener muchos más de cuarenta años.

## **FICHA TÉCNICA**

**Centro:** Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. CNIO.

**Investigador:** María Antonia Blasco Marhuenda.

**Dirección:** c/ Melchor Fernández Almagro, 3. 28029 Madrid.

**Teléfono:** 917328031

**Email:** mblasco@cniio.es

**Página web:** [www.cniio.es](http://www.cniio.es)

**Líneas de investigación:** envejecimiento, cáncer, telómeros y telomerasa.