

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

EL PAPEL DE LOS TELÓMEROS EN CÁNCER Y ENVEJECIMIENTO

DISCURSO DE LA
EXCMA. SRA. DOÑA MARÍA A. BLASCO MARHUENDA

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 12 DE DICIEMBRE DE 2024
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICA DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. SR. D. MARIANO ESTEBAN RODRÍGUEZ



Madrid, 2024

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

EL PAPEL DE LOS TELÓMEROS EN CÁNCER Y ENVEJECIMIENTO

DISCURSO DE LA
EXCMA. SRA. DOÑA MARÍA A. BLASCO MARHUENDA

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 12 DE DICIEMBRE DE 2024
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICA DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. SR. D. MARIANO ESTEBAN RODRÍGUEZ



Madrid, 2024

© De los textos, sus autores
Edita: Real Academia Nacional de Farmacia
ISBN: 978-84-128441-3-9
Depósito Legal: M-27003-2024

PREÁMBULO

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia
Excelentísimas Señoras Académicas,
Excelentísimos Señores Académicos,
Autoridades,
Queridos Colegas,
Amigos y Amigas,

Es para mí un honor recibir la medalla número 28 de Guillermo Giménez Galle-
go, Académico de esta Real Academia de Farmacia. Guillermo estudió tres licen-
ciaturas: eclesiástica en Filosofía, Ingeniería Técnica y Ciencias Biológicas. De
esta última obtuvo el grado de doctor en Ciencias Biológicas, en la Universidad
Autónoma de Madrid (UAM). Esto es algo que comparto con él, ya que también
me doctoré en la UAM.

Guillermo trabajó en la UAM, la Universidad de Comillas y fue Colaborador
Científico, al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), con desti-
no en el Centro de Investigaciones Biológicas (CIB).

En 1984 se trasladó a los Estados Unidos de Norteamérica para trabajar en el
Merk Institute for Therapeutic Research y, entre 1984 y 1988, colaboró en St.
Peter's College de Jersey City (USA).

En julio de 1988, de vuelta en España, se reincorporó al Centro de Investigacio-
nes Biológicas (CSIC), como Investigador Científico; en diciembre de 1993 fue
nombrado Profesor de Investigación, siempre en el CIB, institución de la que fue
director en dos ocasiones (1996/99; 2002/04), de la que fue jubilado en 2015, y a
la que siguió vinculado como Profesor de Investigación 'ad honorem'.

En 1992 obtuvo el Premio Nacional de Biomedicina y, en 1995, el Premio de
Investigación Básica de la Sociedad Española de Cardiología. Fue vocal del Pa-
tronato de la Universidad 'Fernando III', con sede en Sevilla (2005/2009) y de la
Universidad Loyola Andalucía (2010/2012). En 2012 ocupó la plaza de Rector de
la Universidad de Comillas.

Es para mí un honor presentar este discurso de entrada como Académica de Nú-
mero de la Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España.

EL PAPEL DE LOS TELÓMEROS EN CÁNCER Y ENVEJECIMIENTO

Estimados Académicos y Académicas, muchas gracias por este reconocimiento, que me llega de alegría y que me honra.

La ciencia o el avance en el conocimiento, es una tarea colectiva, por ello quiero empezar mi discurso compartiendo este honor con todas las científicas y científicos que han formado parte de mi grupo de investigación desde hace ya más de 25 años. Científicos de todo el mundo (desde EEUU, Rusia o China) que están ahora repartidos por todo el mundo.

También quiero hacer un reconocimiento a mis mentoras, Margarita Salas y Carol W. Greider, con quienes me he formado como bióloga molecular y quienes me han apoyado y aconsejado siempre a lo largo de mi carrera científica.

Y aquí aprovecho para destacar una cualidad importante de la actividad científica: la ciencia no sólo es necesaria para el avance de la humanidad y para solucionar sus retos presentes y futuros, además, científicos y científicas tenemos la responsabilidad **de formar a nuevos científicos y científicas, y esto tiene un efecto amplificador del conocimiento que hace que la ciencia sea una maquinaria cada vez más internacional y colaborativa, y por lo tanto, más robusta y efectiva para solucionar cualquier problema.**

Para dedicarse a la ciencia hace falta hacerse preguntas, preguntas que versen no sobre “el saber establecido” (aunque a veces éste también ha de ser también cuestionado), sino sobre lo que aún es **desconocido**.

La pregunta que me he hecho a lo largo mi vida científica, es una pregunta que seguro que os habéis hecho todos/as desde que erais pequeños. ¿Por qué morimos? ¿Por qué es finita nuestra vida?

Richard Feynman, físico y premio Nobel, escribió en su libro “El Placer de Descubrir”: *“No se ha encontrado aún nada en la biología que indique la inevitabilidad de la muerte. Esto sugiere que no es algo inevitable, y que es sólo cuestión de tiempo hasta que los **biólogos** descubran que es lo que la causa, y entonces, esa enfermedad universal y terrible, la temporalidad del cuerpo humano, será curada”*.

Feynman consideraba que la “temporalidad del cuerpo humano” (el envejecimiento) es la causa de la muerte, e invita a los biólogos a que resolvamos este tema.

“La temporalidad del cuerpo humano” es a lo que he dedicado mi vida científica.

¿Cual es la causa de la temporalidad del cuerpo humano?

¿Por qué envejecemos y enfermamos?... y si lo averiguamos... ¿Podríamos frenar el envejecimiento y vivir más y mejor? ¿Podríamos erradicar las enfermedades?

Estas preguntas han estado con nosotros desde el inicio de la historia. Estaban presentes ya hace más de 4000 años en “**La epopeya de Gilgamesh**”, el poema épico más antiguo del que tenemos constancia, labrado en unas tablas de piedra.

En esta historia épica, el rey de Uruk en Mesopotamia, Gilgamesh, presencia la muerte de su mejor amigo Enkidu, y se aterroriza al pensar que podría acabar como él, **se aterroriza al imaginarse muerto**.

Para no morir y ser inmortal, Gilgamesh inicia un viaje en busca de la inmortalidad, un poder que podría conseguir de una flor que está en el fondo del mar y que al final no consigue encontrar”.

Dice Gilgamesh: “*Cuando muera, ¿no seré como Enkidu? El espanto ha entrado en mi vientre. Temeroso de la muerte, recorro sin tino el llano*”.

Esta búsqueda de la vida eterna ha continuado a través de la historia de la humanidad. Tomás de Aquino, Alejandro Magno, todos ellos fueron en busca de la piedra filosofal y la **panacea universal**. Esta última, la **panacea universal** tenía el poder de curar todas las enfermedades y de conferir vida eterna.

Juan Ponce de León, descubridor de La Florida, también ha pasado a la historia ir en busca de la **“Fuente de la Eterna Juventud”**, tema representado en cuadros como el “Jardín de las Delicias” de El Bosco, o “La Fuente de la Eterna Juventud” de Lucas Cranach el Viejo. Ponce de León oyó sobre la existencia de dicha fuente de los indígenas de Puerto Rico, quienes hablaban de un **antiguo jefe indígena** que había ido en busca de las aguas rejuvenecedoras y nunca había regresado.

Ponce de León **emprendió la búsqueda** de la fuente sin tener éxito, muriendo a causa de una **herida de flecha** en su última expedición.

Pero remontémonos a la Grecia clásica, y al mito de las Parcas, que explicaba la duración de la vida humana:

La **Parcas** eran tres hermanas hilanderas que determinaban la duración de la vida de los mortales con ayuda de un hilo que la primera hilaba con una rueca, la segunda medía, y la tercera cortaba sin previo aviso, terminando con la existencia del correspondiente individuo. **Así, la longitud de este hilo determinaba la vida de cada mortal, de manera arbitraria e impredecible.**

2000 años después, aún queda algo de ese mito en como entendemos la vida y la muerte.

Las tres parcas se han reducido a la representación de la muerte, un esqueleto portando una hoz o un reloj de arena, como en la pintura del Museo del Prado “Las Edades y la Muerte” de Hans Baldung Grien, y aún asumimos que hay un destino sobrehumano e ineludible y que un día nos tocará irnos de este mundo, seguramente sin previo aviso, y que poco podremos hacer para evitarlo.

Sin embargo, frente a esa “resignación”, fueron también los griegos, quienes desafiaron a los dioses, a las leyes naturales, y con ello escribieron algunas de las primeras líneas de la historia de la ciencia y de la medicina. La primera autopsia documentada se realizó en el año 300 a.c. en Alejandría y así se averiguó que **la muerte tiene una causa fisiológica, no es un designio divino ni una ley natural inalterable**. Posteriormente, el médico griego Galeno correlacionó lo encontrado en la autopsia con los síntomas que mostraban los pacientes antes de morir. Gracias a las autopsias descubrimos que morimos porque hay enfermedades. Y así, los griegos describieron muchas enfermedades, como por ejemplo, el cáncer (que se llamó *karkinoma* en griego, por la similitud de su crecimiento con las patas de un cangrejo).

Si la muerte no era algo divino, sino causada por un problema terrenal, se abría **la posibilidad de intervenir, de cambiar el destino**: si identificamos la causa fisiológica de las enfermedades, podremos evitarlas, e intentar curarlas antes de que nos maten.

Y a ello se dedica la ciencia. Quizás el primer ejemplo de éxito de la ciencia es el control de las enfermedades infecciosas, algunas de las cuales hemos conseguido erradicar (viruela) y otras podemos controlar, como las infecciones

bacterianas, y las infecciones virales. Esto ha sido posible gracias a que se han descubierto los gérmenes que las causan, y esto ha permitido prevenirlas (por ejemplo, con vacunas de la gripe, COVID-19) o tratarlas con éxito. Un ejemplo de tratamientos efectivos ha sido el SIDA, una enfermedad producida por el virus VIH que mataba a las personas infectadas en menos de dos años y que hoy en día es crónica. Aunque aparezcan gérmenes nuevos en el futuro, sabemos que el camino de la ciencia ha de ser primero identificarlos y después eliminarlos. Esto lo hemos visto recientemente con el Covid-19. No había pasado un año desde el inicio del Covid-19 y ya teníamos vacunas para controlarlo, y hoy en día ya tenemos tratamientos efectivos en bloquear la replicación viral.

El controlar las enfermedades infecciosas ha hecho que la esperanza de vida al nacimiento se haya duplicado desde principios del siglo XX en nuestro país.

Sin embargo, 2000 años después, aún no hemos sido capaces de acabar con las grandes enfermedades de nuestra sociedad, aquellas que no son enfermedades infecciosas, y que hoy en día son la primera causa de muerte en los países desarrollados. El cáncer, el infarto, el Alzheimer, siguen matando prematuramente. Sabemos que el camino para acabar con ellas es identificar su germen, su causa, y así poder prevenirlas, curarlas cuando aparezcan, e incluso poder erradicarlas. Pero ¿Cuál es su germen? El germen es el proceso mismo del envejecimiento del organismo. **La temporalidad del cuerpo humano, a la que aludía Feynman.**

Algunos científicos, entre los cuales me incluyo, pensamos que cáncer y Alzheimer tienen el mismo origen molecular, que es este proceso de envejecimiento celular. De acuerdo con esta idea, hoy sabemos que las enfermedades no aparecen de un día para otro, cual Parca cortando el hilo de la vida caprichosamente, sino que se inician y desarrollan en nuestro organismo durante décadas antes de que se diagnostiquen como tales. Por lo tanto, la única manera de conocer y, por lo tanto, de poder diagnosticar, prevenir y curar la mayoría de las enfermedades que nos matan hoy en día es llegar hasta sus orígenes. A excepción de las enfermedades de origen infeccioso cuyo origen sabemos que puede ser un virus, una bacteria o algún otro agente transmisible, el resto de las enfermedades mortales son enfermedades no transmisibles y tienen su origen en el proceso de envejecimiento de nuestras células, de nuestro organismo.

En definitiva, las enfermedades son la consecuencia de una causa común y esa causa común es el proceso de envejecimiento. El envejecimiento está determinado en parte por los genes y, por eso, no todas las especies envejecen al mismo tiempo. Pero, sabemos que, dentro de una misma especie como, por ejemplo, la

nuestra (*Homo sapiens sapiens*), los hábitos que adoptamos a lo largo de nuestra vida son casi o más importantes que los genes para determinar cuánto vive cada individuo. Aunque en la mitad de las personas muy longevas puede haber un componente genético, se sabe que, hasta los 70 años, los hábitos de vida son más importantes casi que la genética ya que tienen su incidencia en las causas moleculares del envejecimiento.

Por lo tanto, el objetivo es conocer cuáles son estas causas, qué es lo que provoca que nuestras células envejezcan, lo cual constituye el origen de todas nuestras patologías. Ello nos permitirá, sin duda, disponer de marcadores, lo que llamamos *biomarcadores*, que nos ayuden a identificar qué personas están en riesgo de desarrollar estas enfermedades de forma prematura. Sería muy importante saber qué personas están en riesgo, por su envejecimiento más acelerado, mucho antes de que aparezca la enfermedad y sea más complicado controlarla.

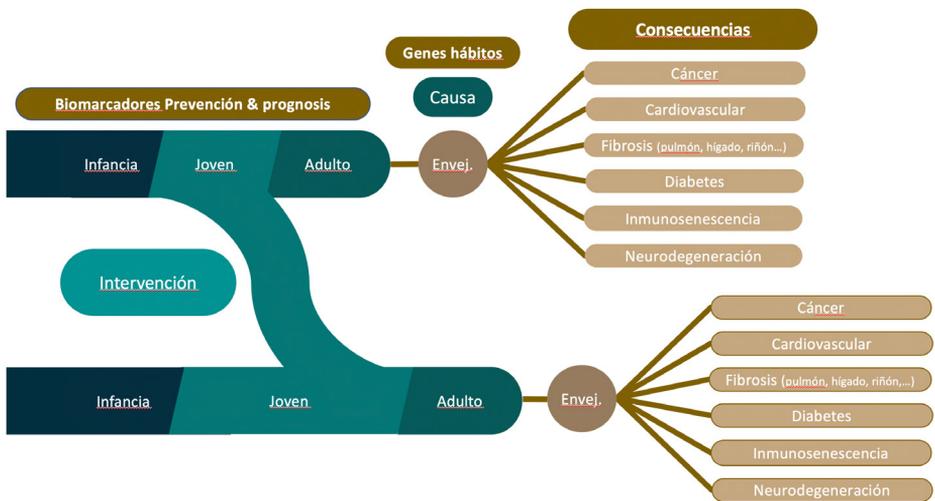
Al mismo tiempo, podríamos modular el envejecimiento de un organismo, es decir, hacer que envejeciera mucho más tarde. Pero esto no significa que vayamos a vivir más tiempo, envejeciendo durante más tiempo, que es lo que está ocurriendo ahora, que vivimos más que principios de siglo, pero realmente envejecemos igual y sigue ocurriendo el envejecimiento y las enfermedades. Lo que estoy diciendo es que se puede ralentizar el envejecimiento, es decir, que una persona de 80 años tuviera el aspecto de una de 40, es decir, parar el crecimiento molecular. Y precisamente esto es lo que se ha hecho en muchas especies animales y lo que estudiamos en mi grupo.

Por lo tanto, no solo podríamos detectar con anticipación qué personas están en riesgo de desarrollar esas enfermedades sino también retrasar su aparición o hacer que aparezcan lo más tarde posible. Con esto no solo evitaríamos muchísima enfermedad, sino también, una vez que haya aparecido una enfermedad degenerativa y conocemos su origen, corregir el defecto y ser capaces de frenar su progresión.

Pero ¿cuáles son estas causas moleculares del envejecimiento? En un artículo muy influyente en 2013 en el que participamos tres científicos españoles: Carlos Lopez-Otín, Manuel Serrano y yo misma, identificamos alguna de estas causas (Lopez-Otín et al., *Cell*, 2013; 2023). Una de las causas que definimos como primarias es el acortamiento de unas estructuras que protegen nuestro material genético que se llaman *telómeros*. El ADN tiene codificada toda la información necesaria para la vida. Al final de esta hebra, justo en los extremos, hay una estructura especial llamada telómero, es especial por que al igual que Átropos

se va acortando conforme vivimos. Se ha hecho la analogía de que el telómero sería como el plástico que hay al final del cordón de un zapato. El cordón sería el ADN, el cromosoma, el material genético y justo los plásticos del final serían los telómeros. Aparentemente no tiene mucha importancia, pero sabemos que estos telómeros se van desgastando al mismo tiempo que nuestras células se multiplican para regenerar el organismo, (lo que ocurre de forma constante). Cuando los telómeros se desgastan hasta una longitud crítica, ya no funcionan protegiendo nuestros cromosomas que se vuelven pegajosos, inestables... y se desencadenan otras causas del envejecimiento. Con los telómeros cortos las células madre no son capaces de regenerar los tejidos y se produce una serie de disfunciones celulares y moleculares y problemas en los órganos y tejidos que provocan la enfermedad y, en última instancia podemos decir, la muerte. Por lo tanto, identificamos este acortamiento de los telómeros como una de estas causas principales que está en el origen de muchas enfermedades del envejecimiento. Recientemente, a principios de este año, hemos revisado este trabajo y hemos añadido otras causas adicionales que se han ido descubriendo en los últimos 10 años (Lopez-Otin et al, Cell 2023)

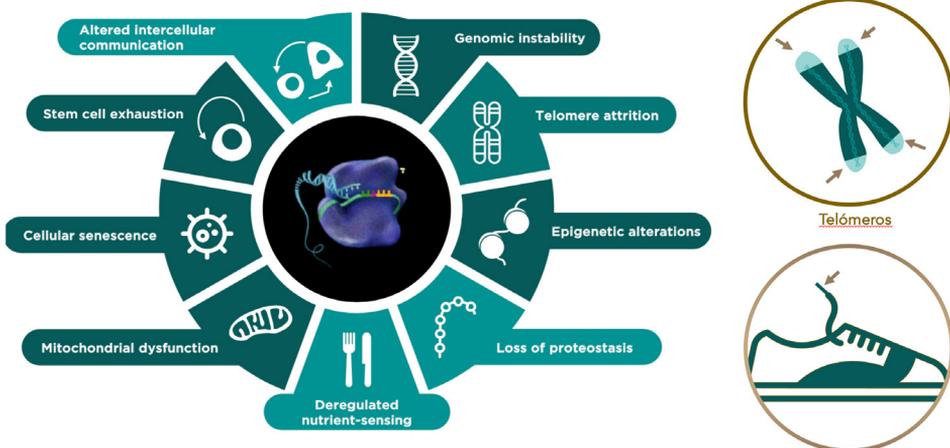
Ahora sabemos que la velocidad a la cual se acorta esta hebra, el telómero, está determinada por los genes, pero también por como vivimos, por lo que comemos, por la exposición a agentes tóxicos (como la contaminación o el tabaco), por si hacemos o no ejercicio, los hábitos alimenticios, y también por la buena o mala suerte que hemos tenido (estrés, enfermedades infecciosas, accidentes que



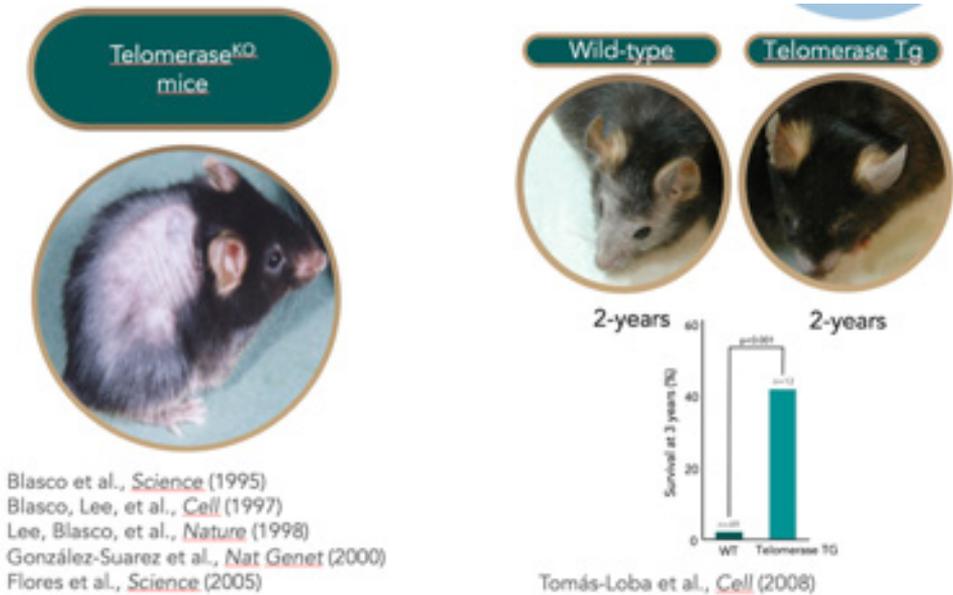
El envejecimiento como causa de las enfermedades

fueren la regeneración de nuestros tejidos, etc) pueden hacer que los telómeros se acorten más rápido de lo normal. También hay enfermedades que se caracterizan por un acortamiento muy rápido debido a mutaciones en telomerasa, los denominados “Síndromes Teloméricos” (Armanios & Blackburn, Nat. Rev. Genet, 2012) En todo caso, sabemos que personas con telómeros más cortos de lo normal tienen más riesgo de enfermedad.

En mi grupo hemos demostrado que la erosión de los telómeros es una de las causas principales del proceso de envejecimiento celular y de enfermedad, incluido el cáncer (Blasco, Nat Rev Genet, 2005); Martinez & Blasco, Nat Rev Cancer, 2011). Esto lo hemos demostrado aislando en mamíferos una máquina molecular (un enzima) que es capaz de rejuvenecer los telómeros (Blasco et al., Science, 1995; Blasco et al., Nat Genet, 1996), la llamada telomerasa (que vendría a ser como la parca hiladora), y que fue originalmente descubierta por la que fue mi mentora, Carol W. Greider, y por su mentora, Elizabeth Blackburn, y que por ello recibieron el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 2009 junto con Jack Szostak (Greider and Blackburn, Cell, 1985; Greider and Blackburn, Cell, 1987). El aislamiento de los genes de la telomerasa, en el que tuve la suerte de participar, nos ha permitido demostrar que la telomerasa puede alargar la vida, alargando los telómeros. Hemos visto que los telómeros cortos producen las enfermedades de manera prematura, y que cuando aumentamos la telomerasa por estrategias de transgénesis y terapia génica, los telómeros son más largos y se retrasan muchas enfermedades del envejecimiento (Tomás-Loba et al., Cell, 2008; Bernardes de Jesus et al., EMBO Mol Med, 2012).



Hallmarks of Aging



Pero ¿qué evidencia tenemos de que esto es así? Pues, por una parte, sabemos que hay personas que tienen mutaciones en una enzima que se llama **telomerasa**. La telomerasa es una máquina molecular capaz de alargar los telómeros. Es esencial para la vida porque, si no hubiera telomerasa, cada generación tendría telómeros más cortos y no se podrían mantener las especies. La telomerasa funciona cuando se forma el embrión y ahí resetea los telómeros, pero en el momento en que nacemos los telómeros se empiezan a acortar.

Pues bien, si no tenemos una telomerasa normal, este reseteo de los telómeros no ocurre de manera normal y, por tanto, esos individuos concretos nacen con telómeros más cortos y van a desarrollar de manera prematura una serie de patologías asociadas al envejecimiento como consecuencia de la falta de regeneración de los tejidos. Es el caso de la fibrosis pulmonar, una enfermedad mortal que se produce cuando hay daño en el pulmón y este ya no se puede regenerar. No hay tratamiento posible, es progresiva y puede tener su origen en la presencia de estos telómeros cortos (Armanios et al. NEJM, 2023) . Pero hay muchas otras enfermedades que se han asociado también a presencia de telómeros cortos. Si no tenemos mutaciones en la telomerasa y somos “normales” para la telomerasa, aun así nuestros telómeros se van a acortar y esto es lo que puede proporcionarnos una información valiosa. Por ello, el control de la longitud de estos se convierte en un buen biomarcador del proceso de envejecimiento celular en cuanto que ofrece datos para la predicción de enfermedades como cáncer, enfermedad cardiovascular, etc.

Por lo tanto, la medición de los telómeros podría ayudarnos a identificar qué personas están en riesgo de contraer ciertas enfermedades de forma prematura debido a que sus telómeros se acortan más rápido de lo normal.

¿Qué ocurre si los telómeros son muy cortos? Nada de esto se sabía realmente en los años 90 durante mi estancia postdoctoral en el laboratorio de la doctora Carol Greider, en el *Cold Spring Harbor Laboratory* de Nueva York. Mi proyecto fue intentar averiguar cuál era la importancia de los telómeros aislando el gen de la telomerasa, enzima capaz de alargar los telómeros, y generando ratones que no tuvieran telomerasa (Blasco et al., *Cell*, 2007; Lee et al., *Nature*, 2008). Sin tener una certeza clara del resultado descubrimos que los ratones que no tenían telomerasa tenían telómeros cortos, suficientes para que envejecieran y contrajeran todo tipo de patologías. Era, por lo tanto, la primera vez que se demostraba que la telomerasa, por una parte, en un organismo como el de un ratón, era el gen encargado de mantener los telómeros, pero, además, que los telómeros realmente eran esenciales para la estabilidad de los cromosomas y eran causales del proceso de envejecimiento. Porque estos ratones envejecían más pronto.

Acabamos de decir que las células normales no tienen telomerasa y acortan sus telómeros, pero hay una única excepción cuando somos adultos, las células del cáncer. Cuando se forma un cáncer en nuestro organismo, aunque los telómeros cortos pueden estar en su origen, para que las células del cáncer crezcan y formen un tumor y después puedan incluso invadir otros tejidos, necesitan reactivar esta telomerasa y eso lo hacen de manera aberrante. Podríamos decir, por ello, que las células del cáncer son inmortales o amortales porque tienen esta capacidad de mantener sus telómeros que no tienen las células sanas normales. Y por eso también es muy interesante estudiar los telómeros desde el punto de vista del cáncer. De hecho, estos ratones que creamos que no tenían telomerasa y que envejecían de manera prematura, también eran resistentes al cáncer porque, al no tener telomerasa, no se podían formar los tumores (Gonzalez-Suarez et al., *Nat Genet*, 2000).

Es evidente que, si los telómeros son muy cortos, esto es suficiente para que se produzca el envejecimiento pero, como prueba definitiva, queríamos ver cómo podemos retrasar el envejecimiento; es decir, si creamos un ratón que tenga telómeros más largos, ¿va a vivir más? Y la respuesta es afirmativa. En 2008 mostramos, por primera vez, que se podía alargar la vida de un ratón adulto potenciando el gen de la telomerasa y, con ello, manteniendo los telómeros largos durante más tiempo. Con la misma edad, los ratones viejos que tenían los telómeros largos vivían más que los ratones normales y, además, su aspecto externo era también

diferente. A los dos años, la mitad de estos ratones que tenían telómeros más largos, porque habíamos puesto telomerasa, estaban todavía vivos cuando el resto ya había muerto.

Esto lo hicimos modificando los genes del ratón pero no se puede modificar los genes de un humano. Por tanto, no sabíamos si este descubrimiento era algo universal. Para ello, hicimos una colaboración con el Zoo-acuario de Madrid donde estudiamos pájaros y mamíferos. También con un grupo de la Universidad de la célula que estudia la gaviota Audouin en el delta del Ebro, que no está en cautividad como los del zoológico. Y el trabajo ratificó que había un parámetro en común relacionado con la velocidad con que se acortaban los telómeros, lo cual determina la longevidad de todas las especies, tanto de mamíferos como de pájaros (Whittemore et al., PNAS, 2019). De hecho, se podía ajustar a una función matemática, es decir, es como si la vida la pudiéramos expresar en una función matemática que se llama “ley potencial” y solo con medir la velocidad de acortamiento telomérico podíamos predecir la longevidad de una especie. Por ejemplo, un elefante y un flamenco tienen la misma velocidad de acortamiento de sus telómeros y tienen la misma longevidad, aunque son muy distantes evolutivamente. El elefante está más cercano genéticamente de un ratón pero, sin embargo, el ratón vive dos años y el elefante puede llegar a vivir 70 años y esto es porque el ratón acorta sus telómeros unas 100 veces más rápido.

Por lo tanto, esto nos revela que el acortamiento de telómeros no solo determina el envejecimiento en humanos y en ratones, sino que puede ser una propiedad bastante universal, por lo menos en todas las especies que se han estudiado hasta ahora, incluidas las que han sido objeto de estudio por parte de otros autores, donde también se cumple que la velocidad de acortamiento telomérico puede predecir la longevidad.

Con el fin de desarrollar una estrategia terapéutica, un potencial tratamiento, para prevenir o para curar enfermedades una vez que aparezcan, desarrollamos un trabajo en colaboración con el grupo de Fátima Bosch, experta en terapia génica basada en vectores que se llaman adenoasociados, de la Universidad Autónoma de Barcelona. La terapia génica también se podría hacer con partículas lipídicas, algo parecido a las vacunas del COVID, como la de AstraZeneca que era un vector viral o como las tipo Moderna o Pfizer que utilizaban unas partículas lipídicas donde se introducía el gen de la proteína del virus SARS-CoV-2. Pues en nuestro caso el gen que ponemos es el gen de la telomerasa en virus (o RNA) que no producen enfermedad pero que van a infectar las células y a expresar la telomerasa.

Una vez creadas estas partículas virales con telomerasa, las inyectamos intravenosamente en ratones sanos de mediana edad (un año) o viejos (dos años). Y observamos que los ratones tenían telómeros más largos cuando envejecían y que se retrasaban no una sino muchas patologías a la vez. Sabíamos que había mejor metabolismo, que la piel estaba mejor, que había menos declive cognitivo, que tenían menos osteoporosis, mejor coordinación neuromuscular, también tenían menos cáncer porque, aunque he dicho que el cáncer para crecer necesita la telomerasa, esta también es una enfermedad asociada al envejecimiento. Así pues, si hacemos que un ratón envejezca menos, también se retrasará la aparición de esta enfermedad. El grupo de ratones de edad media llegó a vivir un 24 % más y el de dos años de edad llegó a vivir hasta un 13 % más (Bernades de Jesus, EMBO Mol Med, 2012). Por lo tanto, esto nos desvelaba que un solo tratamiento como este que activaba la enzima capaz de alargar los telómeros, era suficiente para retrasar muchas patologías del envejecimiento y también, entre ellas, el cáncer.

Al envejecer más tarde, los ratones también vivían más. Y esto demostraría que los telómeros cortos realmente es una causa molecular del envejecimiento y, por tanto, origen de muchas enfermedades.

Pero el objetivo primario de estas investigaciones no es que nos inyectemos telomerasa para vivir más años sino comprobar el potencial de este tratamiento para poder curar enfermedades del envejecimiento. Así, en 2014 constatamos que tenía un efecto terapéutico en infarto de miocardio (Bär et al., Nat Communications, 2014), después vimos que también tenía un efecto terapéutico en anemia aplásica que es cuando la médula ósea falla y ya no puede producir las células de la sangre (que también se ha asociado a telómeros cortos)(Beier et al., Blood, 2016), y más recientemente, hemos comprobado que tiene un efecto terapéutico en enfermedades bastante prevalentes como puedan ser la fibrosis pulmonar o renal (Povedano et al., eLife, 2018; Saraswatti et al., Nature Aging, 2021; Piñeiro et al., Nat Communications, 2022). Y en el caso concreto la **fibrosis pulmonar** es de especial interés porque es una de las secuelas de haber pasado el COVID, sobre todo la primera ola cuando no estábamos vacunados y no había ningún tipo de defensa contra este virus. Pues bien, un porcentaje de pacientes se curaron de la enfermedad pero les quedaron secuelas, alguna de ellas muy severas como el desarrollo de fibrosis pulmonar. Se sabe que su origen está en estos telómeros cortos porque se han encontrado familias que tienen mutaciones en telomerasa y desarrollan de manera prematura esta enfermedad que consiste en que las células del pulmón cuando se dañan, los telómeros se acortan y no se puede regenerar el pulmón. Esto va asociado al envejecimiento pero también a la interacción entre el envejecimiento y la contaminación, el fumar o las radiaciones. Como acabo de

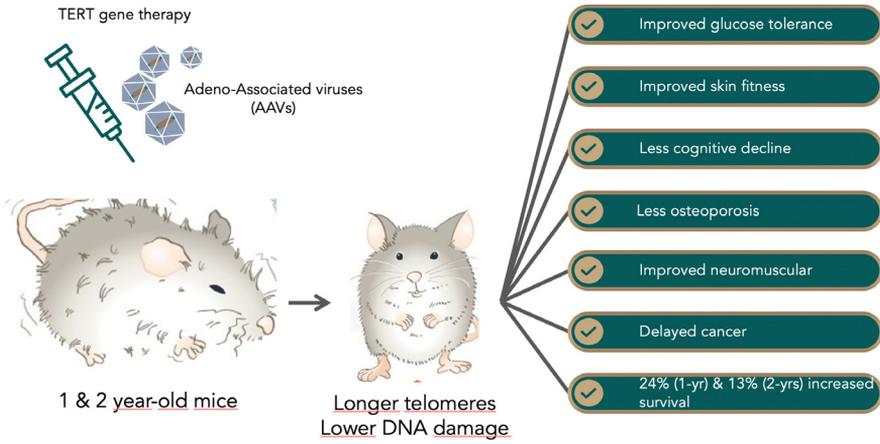
decir, los telómeros cortos impiden que la célula se pueda regenerar y, por eso, se produce el envejecimiento. En el caso del pulmón, al no poder regenerarse, se produce esta fibrosis que es una especie de cicatriz donde ya no hay células del pulmón funcionales y llega a producir la muerte. Los tratamientos actuales van a bloquear esta cicatrización, alivian pero no curan el origen que es la presencia de telómeros cortos. Así, nuestro objetivo fue desarrollar un tratamiento curativo para fibrosis pulmonar yendo a corregir el origen, que son estos telómeros cortos. Creamos unos ratones que tenían fibrosis pulmonar asociada a telómeros cortos, como los humanos. A unos los tratamos con placebo y, al ponerle simplemente el vector viral vacío sin la telomerasa, todos progresaban una fibrosis severa pero los que tratamos con un solo tratamiento de esta terapia génica con telomerasa la mitad estaban completamente libres de fibrosis en sus pulmones y los otros tenían solo pequeñas zonas de fibrosis. Por tanto, advertimos que podíamos realmente curar a los ratones.

Tras este efecto terapéutico muy claro, verificamos que no solo la fibrosis sino los fenómenos que se habían descrito a nivel molecular y celular asociados con el proceso de fibrosis en humanos también se corregían en este modelo animal simplemente con esta terapia génica con telomerasa. Por lo tanto, este puede ser un potencial medicamento basado en conocer por qué envejecemos y podría ayudar, como en este caso, a detener o curar la progresión de una enfermedad completamente degenerativa contra la cual no tenemos ningún tratamiento. O sea, básicamente no sabemos cómo tratar ninguna enfermedad degenerativa del envejecimiento de manera eficiente y podría ser la primera vez que se consiga cuando esto se lleve a humanos. El objetivo será, por tanto, curar una enfermedad degenerativa basada en el conocimiento de por qué envejecemos, hacer la terapia génica con los genes humanos para curar pacientes con fibrosis pulmonar. Para ello, hemos creado una compañía que sale del CNIO y de la Universitat Autònoma de Barcelona que se llama *Telomere Therapeutics* donde participa también por el CDTI, que es un organismo del gobierno español para invertir en nuevas compañías. La idea es llevar esa terapia génica con telomerasa a pacientes de fibrosis pulmonar y también anemia aplásica y otras enfermedades que se han asociado con la presencia de telómeros cortos.

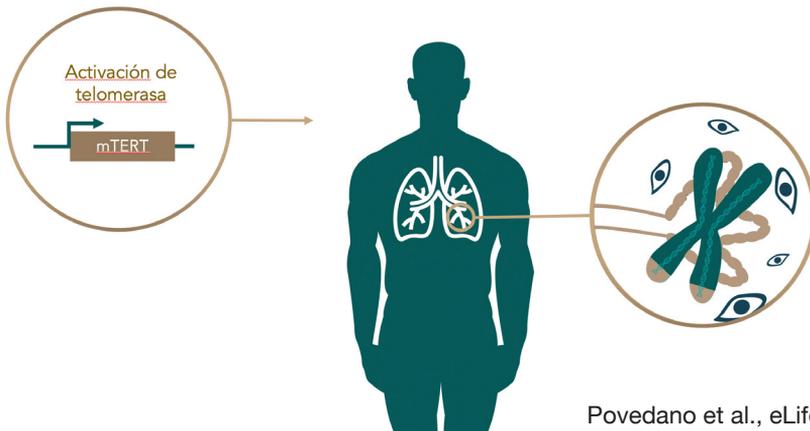
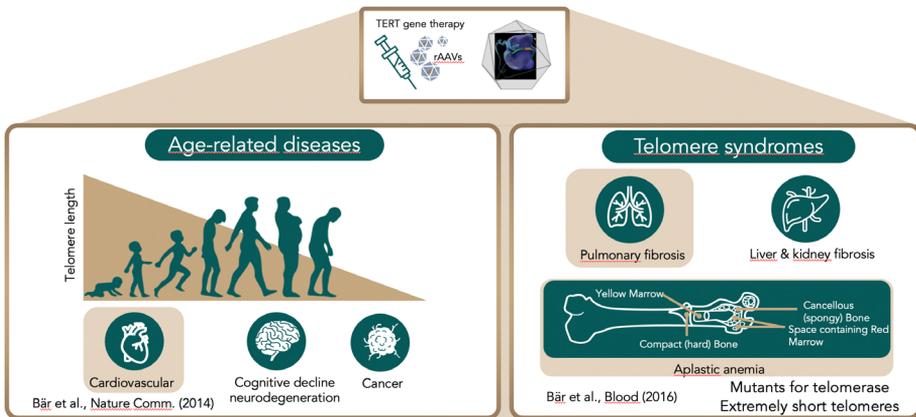
Una de estas enfermedades, de hecho parecida a la anterior, es la fibrosis renal. Cuando el riñón no se puede regenerar produce una cicatriz y la única manera de tratarlo es o bien con un trasplante renal, o bien con diálisis sin riñón. Es una enfermedad muy prevalente cuyo origen descubrimos en 2021 y está también en los telómeros cortos (Sarwaswatti et al., *Nature Aging*, 2021). Ahora estamos estudiando si la activación de telomerasa en fibrosis renal puede ser también una manera de curar a los pacientes que tienen esta enfermedad.

Por último, como ya referí anteriormente, me gustaría centrarme en las secuelas de la enfermedad COVID-19 producida por el virus SARS-CoV-2, famoso Coronavirus. Y una de las más prevalentes es la fibrosis pulmonar. Ya dije que esto pasaba sobre todo en la primera ola y ahora ya es más difícil que ocurra. Eran pacientes que tenían sus pulmones básicamente destruidos después de la infección por COVID, y no se podían regenerar por la presencia de telómeros cortos. Esto explicaba la severidad de esta enfermedad que aumentaba según la edad avanzada del paciente. Esto no ocurre con la gripe, que puede matar personas de distintas edades, incluso niños. En cambio, con la enfermedad COVID, claramente había un componente de envejecimiento porque conforme aumentaba la década de vida, aumentaba la mortalidad por COVID. Y ello se explicaba con nuestra hipótesis de que los telómeros se acortan a medida que envejecemos. Por tanto, cuando el virus infecta y mata células en el pulmón, este no puede regenerarse debido a que los telómeros son cortos. En apoyo a esta hipótesis, nuestro grupo, que había conseguido sangre de pacientes de COVID, fue de los primeros en publicar el tamaño de los telómeros de estos pacientes según su gravedad. Al mismo tiempo se publicó un trabajo parecido en Bélgica. Todo esto en medio de la pandemia, cuando todavía no estábamos confinados. Gracias al hospital de campaña de Madrid donde no había pacientes tan severos y tan graves, y los médicos podían recoger esta sangre y pudimos conseguir analizar los telómeros. Comprobamos que los enfermos que tenían una enfermedad más grave, tenían también los telómeros más cortos en sangre, lo cual apoyaba esta hipótesis de que realmente los fenómenos cortos interactuaban de alguna manera con el virus en que la enfermedad fuera más o menos severa (Sanchez-Vazquez et al, Aging, 2021).

Ahora hemos centrado nuestro estudio directamente en el pulmón en colaboración con el Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, que nos ha permitido tener acceso a biopsias de pulmón de pacientes con cáncer de pulmón que han tenido o no COVID. Al observar la zona del pulmón sana, que no tiene cáncer, que se puede obtener también en una biopsia, descubrimos que aquellos pacientes que habían tenido COVID tenían telómeros más cortos y tenían signos de fibrosis pulmonar. Esto lo medimos con los marcadores de fibrosis pulmonar, como Sirius Red o el Masson's Trichrome, o la activación de los fibroblastos que producen estas cicatrices. Por lo tanto, había una correlación entre COVID y fibrosis en estas muestras que pudimos conseguir de pacientes humanos y que la fibrosis se da en un porcentaje mayor cuanto menor son los telómeros en estos pulmones (Martinez P et al, Aging 2023). Ello corrobora nuestra hipótesis de que la enfermedad tiene un componente de envejecimiento que puede estar determinado también en parte por la presencia de estos telómeros cortos, por lo menos en algunos pacientes, y que también estas personas que se han quedado con fibrosis pulmonar como



Bernades de Jesús et al., *EMBO Mol Med* (2012)



Povedano et al., *eLife*, (2018)

¿Cuál es entonces el objetivo final?

En resumen, no queremos ser inmortales como el cáncer, que perpetua la existencia de células dañadas que nos acaban matando... lo que nos gustaría es ser eternamente jóvenes y no enfermar...

Y para esa diferencia entre inmortalidad y ser eternamente jóvenes también hay un ilustrativo mito griego.

Titón era un mortal hijo del rey de Troya, muy bello, y la diosa Aurora se enamoró de él. Para poder estar siempre con él, Aurora pidió a Zeus que concediera la inmortalidad a Titón, y Zeus se lo concedió. Pero a la diosa se le olvidó pedir también la juventud eterna, de modo que Titón fue haciéndose cada vez más viejo y arrugado hasta que se convirtió en un grillo.

Hoy en día, los humanos somos como Titón, conseguimos vivir cada vez más pero seguimos envejeciendo, de tal modo que cada vez estamos más envejecidos y tenemos más enfermedades. De hecho, la incidencia de enfermedades va aumentar dramáticamente. Por lo tanto, el objetivo ha de ser alargar la juventud y de este modo vivir sanos durante más tiempo y disminuir o erradicar las enfermedades.

Para finalizar, deciros que los telómeros me siguen apasionando más de 30 años después de empezar a trabajar con ellos. ara mi es una satisfacción que algo que me gusta tanto, además, me traiga hoy este gran honor y reconocimiento.

BIBLIOGRAFÍA

Armanios M, Blackburn E (2012). The telomere syndromes. *Nat Rev Genet* (10):693-704.

Armanios M, (2023) Familial Clonal Hematopoiesis in a Long Telomere Syndrome. *N. Engl. J Med.*388(26)2422-2433.

Bär C, Bernardes de Jesus B, Serrano R, Tejera A, Ayuso E, Jimenez V, Formentini I, Bobadilla M, Mizrahi J, de Martino A, Gomez G, Pisano D, Mulero F, Wollert KC, Bosch F, Blasco MA (2014). Telomerase expression confers cardioprotection in the adult mouse heart after acute myocardial infarction. *Nat Commun* 5:5863.

Bär C, Povedano JM, Serrano R, Benitez-Buelga C, Popkes M, Formentini I,

Bobadilla M, Bosch F, Blasco MA (2016). Telomerase gene therapy rescues telomere length, bone marrow aplasia and survival in mice with aplastic anaemia. *Blood* 127, 1770-1779.

Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K, Tejera AM, Ayuso E, Bosch F, Blasco MA (2012). Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med* 4, 691-704.

Blasco MA, Funk W, Villaponteau B, Greider CW (1995). Functional characterization and developmental regulation of mouse telomerase RNA component. *Science* 269, 1267-1270.

Blasco MA, Rizen M, Greider CW, Hanahan D (1996). Differential regulation of telomerase activity and its RNA component during multistage tumorigenesis. *Nature Genetics* 12, 200-204.

Blasco MA, Lee H-W, Hande P, Samper E, Lansdorp P, DePinho R, Greider CW (1997). Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell* 91, 25-34.

Blasco MA (2005). Telomeres and human disease: aging, cancer and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 6, 611-622.

Calvete O, Martinez P, Garcia-Pavia P, Benitez-Buelga C, Paumard-Hernández B, Fernandez V, Dominguez F, Salas C, Romero-Laorden N, Garcia-Donas J, Carrillo

J, Perona R, Triviño JC, Andrés R, Cano JM, Rivera B, Alonso-Pulpon L, Setien F, Esteller M, Rodríguez-Perales S, Bougeard G, Frebourg T, Urioste M, Blasco MA, Benítez J (2015). A mutation in the POT1 gene is responsible for cardiac angiosarcoma in TP53-negative Li-Fraumeni-like families. *Nat Commun* 6:8383.

Flores I, Cayuela ML, Blasco MA (2005). Effects of Telomerase and Telomere Length on Epidermal Stem Cell Behavior. *Science*, 309, 1253-1256.

González-Suárez E, Samper E, Flores JM, Blasco MA (2000). Telomerase-deficient mice with short telomeres are resistant to skin tumorigenesis. *Nature Genetics* 26, 114-117.

Greider CW & Blackburn EH.(1985) Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell* 43(2PT 1):405-13.

Greider CW & Blackburn EH (1987). The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell* 51(6):887-98.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of Cancer - (2000). *Cell* 100(1):57-70.

Lee H-W, Blasco MA*, Gottlieb GJ, Greider CW, DePinho RA (1998). Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. *Nature* 392, 569-574. (* co-first author).

Lopez-Otin; Blasco MA; Partridge L; Serrano M; Kroemer G. 2023. Hallmarks of Aging: an expanding universe. *Cell*. 186(2), 243-278.

López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G, (2013) The hallmarks of aging. *Cell* 153, 1194-1217.

Martínez P, Blasco MA (2011). Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nature Reviews Cancer* 11, 161-176.

Martínez P, Sánchez-Vázquez R, Saha A, Rodríguez-Duque MS, Naranjo-Gonzalo S, Osorio-Chavez JS, Villar-Ramos AV, Blasco MA (2023). Short telomeres in alveolar type II cells associate with lung fibrosis in post COVID-19 patients with cancer. *Aging (Albany NY)* 15(11):4625-4641.

Tomás-Loba A, Flores I, Fernandez-Marcos P, Cayuela ML, Maraver A, Tejera A, Borrás C, Matheu A, Klatt P, Flores JM, Viña J, Serrano M, Blasco MA (2008). Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer resistant mice. *Cell* 135, 609-622.

Piñero-Hermida S, Bosso G, Martínez P, Flores JM, Saraswati S, Connor J, Lemaire R, Blasco MA (2022). Consequences of telomere dysfunction in fibroblasts, club and cells for the development of lung fibrosis. *Nature Communications* 13(1): 5656.

Povedano JM, Martínez P, Serrano A, Tejera A, Gómez-López G, Bobadilla M, Flores JM, Bosch F, Blasco MA (2018). Therapeutic effects of telomerase in mice with pulmonary fibrosis induced by damage to the lungs and short telomeres. *eLife*, pii: e31299.

Ramsay AJ, Quesada V, Foronda M, Conde L, Martínez-Trillos A, Villamor N, Rodríguez D, Kwarciak A, Garabaya C, Gallardo M, López-Guerra M, López-Guillermo A, Xose S, Puente XS, Blasco MA*, Campo E*, López-Otín C* (2013). POT1 mutations cause telomere dysfunction in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Genetics* 45, 526-530.

Robles-Espinoza et al. (2014) POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nature Genetics* 46, 478-481.

Sánchez-Vázquez R, Guío-Carrión A, Zapatero-Gaviria A, Martínez P, Blasco MA (2021). Shorter telomere lengths in patients with severe COVID-19 disease. *Aging (Albany NY)*. 13(1):1-15.

Saraswati S, Martinez P, Graña-Castro O, Blasco MA (2021). Short and dysfunctional telomeres sensitize the kidneys to develop fibrosis. *Nature Aging* 1, 269-282.

Whittemore K, Vera E, Martínez-Nevado E, Sanpera C, Blasco MA (2019). Telomere shortening rate predicts species lifespan. *PNAS* 116, 15122-15127.

**CONTESTACIÓN DEL
EXCMO. SR. D. MARIANO ESTEBAN RODRÍGUEZ**

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España

Excmos. e Ilmos. miembros de esta Corporación

Autoridades,

Señoras y Señores,

Familiares y amigos,

Quiero iniciar esta intervención agradeciendo al Sr Presidente y a la Junta de Gobierno de la RANF por haberme propuesto para dar contestación al discurso de investidura como Académica de Número de esta Real Corporación a la Ilma. Dra. María Blasco Marhuenda, teniendo en cuenta su historial científico y académico junto al contenido de su disertación, en un tema tan apasionante como son los telómeros, las causas del envejecimiento y las aproximaciones moleculares que se están siguiendo para entender la biología de un proceso biológico, que tan poca atención recibió en el pasado pero que ha adquirido gran notoriedad en el presente por la implicación que tienen los telómeros en la longevidad y en cáncer. Para una persona como yo que ha dedicado la vida científica al estudio del control de enfermedades producidas por agentes patógenos como los virus, a través del entendimiento de su biología celular, molecular e inmune y al desarrollo de vacunas, es un momento enriquecedor este acto académico de la Dra. Blasco por la afinidad de nuestras investigaciones dirigidas a mejorar la salud de los ciudadanos, bien previniendo las infecciones víricas como es mi caso o el desarrollo y control del cáncer en el caso de la Dra. Blasco, para de esta forma conseguir una vida más saludable y prolongada en el tiempo.

La Dra. Maria Blasco ocupará la vacante de la **Medalla nº 28**, correspondiente a Doctores en Ciencias Afines a la Farmacia. Previamente tomó posesión el 5 de diciembre de 2013, como Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia (RANF) pronunciando la conferencia titulada: **“El papel de los telómeros en cáncer y envejecimiento”** La medalla 28 fue anteriormente ocupada por el Excmo Sr D. Guillermo Giménez Gallego, excelente persona y científico del Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC, reconocido por sus trabajos sobre sistemas biológicos en el transporte de electrones, análisis de las estructuras de proteínas que le llevó a participar en el descubrimiento y caracterización del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF), proteína implicada en el desarrollo y metástasis de múltiples tipos de cáncer, así como en otras numerosas patologías, y descubrimiento de un grupo de proteínas inhibitoras de canales en la conductividad de las membranas celulares y en la excitabilidad celular.

Etapa temprana

La Dra. Blasco nació en la localidad de Verdegás, una pedanía rural de unos 300 habitantes de Alicante. De sus entrevistas con los medios he podido extraer que su niñez estuvo rodeada de campo, ya que sus padres tenían en herencia viñas, almendros y aceitunas lo que le permitió un contacto directo con la naturaleza. La curiosidad de María de pequeña era imparable, tenía preguntas para todo. Desde pequeña sus padres la inculcaron el valor del saber y el conocimiento. Le gustaban las letras, las ciencias y las artes, incluso pensó estudiar periodismo. En el instituto donde estudiaba en Sant Vicent del Raspeig aprendió, gracias a una charla de orientación universitaria por parte de Francisco Rodríguez Varela- quien fue uno de los descubridores de CRISPR, conocimientos básicos sobre la biología molecular y ahí tuvo claro cuál iba a ser su futuro. En Sant Vicent del Raspeig y en Verdegás están muy orgullosos de ella. Tanto es así que una calle lleva su nombre.

Formación científica

Estudió Ciencias Biológicas en la Universitat de València y la Universidad Autónoma de Madrid, licenciándose en 1989. Posteriormente se incorporó al laboratorio de Margarita Salas en el Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa”, primero para realizar el master y luego llevar a cabo la tesis doctoral, donde trabajó sobre la estructura y función de la ADN polimerasa del fago Phi-29, con gran éxito como lo acreditan las 9 publicaciones en revistas de impacto como J. Biol. Chem, EMBO J entre otras, siendo primer autor en 7 de los artículos. En estos estudios María encontró la inspiración sobre lo que quería estudiar más adelante, cual eran las estructuras terminales de los cromosomas, ya que el laboratorio había demostrado que el ADN del fago tenía un sistema muy particular de replicación por unión covalente de una proteína del fago unida con el extremo terminal 5' del ADN actuando como iniciador, lo que supuso el descubrimiento de un nuevo mecanismo para la iniciación de la replicación de genomas lineales. El grupo de Margarita Salas demostraría la utilización de la ADN polimerasa del fago phi29 con propiedades únicas para la amplificación de ADN, con gran repercusión en la industria biotecnológica, siendo una de las patentes más productivas del CSIC.

Etapa posdoctoral en Cold Spring Harbor Laboratory

Presentó su tesis doctoral en 1993 y solicitó una beca EMBO para trabajar con la joven investigadora Carol W. Greider en los Laboratorios de Cold Spring Harbor (CSHL) de Nueva York. La solicitud le fue denegada por considerar que el pro-

yecto de investigación sobre telómeros y telomerasa de la Dra. Greider era muy arriesgado para una joven investigadora. Ahí María demostró su resiliencia no dando por cerrado su interés por dicho laboratorio e insistió solicitando otra beca al Ministerio de ciencia español que le fue concedida. Como anécdota, la Dra. Greider obtendría en 2009 el Premio Nobel de Medicina por sus descubrimientos sobre los telómeros y María sería galardonada con la Medalla de Oro de la EMBO. Es precisamente el trabajo sobre los telómeros, el clonaje del gen codificante de la telomerasa, la demostración de que la telomerasa era al encima que mantenía los telómeros en el organismo, y de que los telómeros y la telomerasa tenían un papel esencial en en cáncer y envejecimiento. Se inició entonces una carrera para identificar los componentes proteicos responsables de la actividad telomerasa. Así se han llegado a identificar seis proteínas componentes del complejo que recibe el nombre de shelterina. En esa época los telómeros (secuencias repetidas a ambos extremos de los cromosomas) eran el mecanismo por el cual los organismos eucarióticos resolvían el problema de la replicación terminal de los extremos. El director entonces del CSHL premio Nobel James Watson, descubridor con Francis Crick de la estructura del ADN, creía en la importancia de los telómeros en la enfermedad, habiendo sido otro premio Nobel, la Dra. Barbara McClintock en los años cuarenta del siglo XX la descubridora de los telómeros en el maíz, también en el CSHL.

Etapas grupo propio en el CNB-CSIC

Después de su exitosa estancia en el laboratorio de CHSL, con el resultado de excelentes publicaciones en Science, Nature y Cell, entre otras revistas, demostrando la importancia de la telomerasa en el envejecimiento del organismo y en la formación de cáncer. María regresa en 1997 a España para incorporarse al Departamento de Inmunología y Oncología del Centro Nacional de Biotecnología (CNB). Fue precisamente en esta nueva etapa cuando como Director del CNB conozco personalmente a María, cuyo regreso a España e incorporación al CNB fue mediado por el Dr Carlos A. Martínez, entonces jefe del departamento. Así inicia María la creación de un grupo propio de investigación que fue creciendo exponencialmente y abriendo brecha en el entendimiento de la estructura y función biológica de los telómeros, sus proteínas asociadas y las implicaciones funcionales en envejecimiento y cáncer. Su primer trabajo en el CNB fue demostrar que la actividad telomerasa era responsable del mantenimiento de los telómeros en mamíferos, artículo publicado en la revista Cell. Su laboratorio fue creciendo rápidamente con la incorporación de nuevos estudiantes pre y posdoctorales, así como la apertura de nuevas líneas de investigación incluyendo la relación

entre telómeros y mecanismos de reparación del daño en el DNA, por ejemplo. El grupo de María Blasco fue uno de los primeros en el mundo que conectaba cáncer con envejecimiento como caras de un mismo proceso. Mi actividad como Director fue facilitar al máximo las necesidades del grupo de María para llevar a cabo su investigación que ya brillaba con luz propia en el campo. Las investigaciones de María se dirigieron a estudiar en profundidad la biología de los telómeros demostrando que los telómeros cortos son un daño persistente en el ADN, y que las proteínas de unión a los telómeros juegan un papel importante en cáncer y envejecimiento. Su grupo fue pionero en documentar que la presencia de telómeros cortos conllevaba a un mayor envejecimiento y menor tasa de cáncer, lo que sirvió para postular que alargando los telómeros en los compartimentos de células madre se debería ser capaz de alargar el tiempo de vida sin enfermedad y también la longevidad.

Etapas de expansión en el CNIO

María permaneció en el CNB hasta el año 2003 cuando se trasladó al Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) incorporándose como Jefa del Grupo Telómeros y Telomerasa. María fue fichada por el prestigioso investigador Mariano Barbacid, amigo personal desde los tiempos que coincidimos trabajando en EE.UU y que a su retorno a España le apoyé para que se incorporara al CNB en calidad de Jefe de Grupo en el Departamento de Biología Molecular y Celular y a la espera de que se construyera el nuevo CNIO, del que fue nombrado Director. Así durante su estancia de unos tres años en el CNB, Mariano tuvo la oportunidad de conocer el trabajo excelente que María realizaba en el CNB sobre telómeros e implicación en cáncer, y ofrecerle un nuevo como Directora de un nuevo Programa de Investigación, el Programa de Oncología Molecular.

En el CNIO María llevó a cabo una amplia investigación sobre los telómeros, telomerasa y su papel en envejecimiento y cáncer, así como fue adquiriendo mayores responsabilidades científicas y administrativas en los siguientes períodos: 2003-2011 como Directora del Programa de Oncología Molecular, luego entre 2005-2011 como Vice-Directora de Investigación Básica, para continuar a partir del año 2011 y hasta la actualidad como Directora del CNIO, habiendo realizado una ingente labor científica, administrativa y de divulgación de la contribución del CNIO en la lucha contra el cáncer, siendo referente mundial, y obteniendo de forma continuada la acreditación de Centro de Excelencia “Severo Ochoa” desde el inicio del Programa.

Logros científicos

Fruto de sus investigaciones y hasta el presente, María y su grupo han conseguido grandes logros científicos, dos de ellos son, sin duda, los más destacados:

- Demostración de que el **acortamiento de los telómeros es la causa del envejecimiento y de las enfermedades asociadas al envejecimiento**, y el hallazgo pionero de que la **(re)activación de la telomerasa retrasa el envejecimiento, reduce la incidencia de patologías asociadas a la edad y aumenta la longevidad**. Sus estudios han establecido que la longitud de los telómeros y la actividad de la telomerasa como uno de los sellos distintivos del envejecimiento.

María y su grupo han demostrado que los telómeros y la telomerasa tienen una relevancia crucial en las enfermedades humanas, desempeñando un papel importante tanto en el cáncer como en el envejecimiento. Su investigación ha aportado avances pioneros para comprender que el proceso de envejecimiento está en el origen de la enfermedad y, por otro lado, ha aportado algunos de los mecanismos subyacentes al envejecimiento. Los resultados más significativos de María y su grupo han sido los siguientes:

- **Aislamiento por primera vez de los componentes centrales de la enzima telomerasa de ratón (mTERT y mTERC).**
- **Através de la delección del gen de la telomerasa, la demostración de** que la telomerasa es responsable del alargamiento de los telómeros en los mamíferos, que el acortamiento de los telómeros conduce a la inestabilidad cromosómica, que los telómeros cortos en ausencia de la telomerasa actúan como potentes supresores de tumores, y que los telómeros cortos son responsables de las patologías asociadas al envejecimiento y de la reducción de la vida útil del organismo.
- **Demostración de que los telómeros cortos perjudican la movilización de células madre, disminuyen la capacidad de autorrenovación y conducen al envejecimiento del organismo.**
- **La demostración de que la expresión aumentada de telomerasa (mTERT) en tejidos adultos resulta en un retraso del envejecimiento.**
- **Descubrimiento de que las proteínas teloméricas son responsables del envejecimiento prematuro y del aumento del riesgo de cáncer.**

- Una mutación POT1 (componente del complejo de *shelterina*) es responsable de los angiosarcomas cardíacos (CAS).
- La desprotección de los telómeros como posible nueva diana terapéutica para el cáncer de pulmón.
- La vía PI3K/AKT modula la protección de los telómeros.
- Los telómeros como diana de una nueva estrategia terapéutica para el glioblastoma multiforme (GBM).
- Nuevas combinaciones de fármacos eficaces para el glioblastoma en ratones.
- Generación de modelos murinos de fibrosis pulmonar y fibrosis renal impulsados por disfunción telomérica.
- Terapia génica de telomerasa para curar la fibrosis pulmonar.
- Combatir la anemia aplásica mediante una terapia diseñada para retrasar el envejecimiento.
- La terapia génica basada en TRF1 como una estrategia para aumentar la longevidad.
- Demostrar que telómeros más largos de lo normal para una misma especie resultan en menos envejecimiento y menos cancer, demostrando que los telómeros hiperlargos no son detrimentales para la salud.
- Demostración de que la tasa de acortamiento de los telómeros se ajusta a una función matemática, llamada ley potencial y predice la duración de la vida de las especies.
- Demostración de que los mecanismos de Nucleotide Excision Repair son esenciales para el mantenimiento de la longitud de los telómeros.
- Descubrimiento de la existencia de un nuevo componente de ARN en los telómeros.
- La terapia génica de telomerasa no aumenta el riesgo de cáncer en modelos propensos al cáncer.

- **Desarrollo y la implementación de un método de alto rendimiento para la cuantificación de la longitud de los telómeros aplicable a estudios de población humana.**
- **Descubrimiento de que la telomerasa es necesaria para la generación efectiva de células madre pluripotentes inducidas (células iPS) y que la proteína telomérica TRF1 es esencial para la inducción y mantenimiento de la pluripotencia (y, además, que es un marcador de células madre).**
- **Identificación de los mecanismos moleculares por los cuales los telómeros cortos o cualquier otro tipo de daño en el ADN limitan la reprogramación nuclear.** Finalmente, en colaboración con el grupo de Serrano contribuyeron a la caracterización del papel de los telómeros en la reprogramación *in vivo*.
- **Existencia de cambios comunes en los telómeros durante la reprogramación *in vivo* y las primeras etapas de la tumorigénesis.**
- **Descubrimiento de que la reprogramación del tejido vivo da como resultado la activación de la telomerasa y la elongación de los telómeros (rejuvenecimiento de los telómeros); revirtiendo uno de los sellos distintivos del envejecimiento: “la presencia de telómeros cortos”.**
- **Regulación del paisaje transcripcional de células pluripotentes.**
- **Identificación de los telómeros más largos como característica universal de los nichos de células madre adultas**
- **Ratones con telómeros hiperlargos y genes inalterados.**
- **Descubrimiento de que la proteína telomérica RAP1 se une a sitios extratelméricos y que protege de la obesidad a través de su papel extratelmérico en la regulación de la expresión génica,**
- **Demostración de la interacción funcional entre la reparación del ADN y los telómeros.**
- **Identificación de los mecanismos clave implicados en la regulación epigenética de la estructura y función de los telómeros.**
- **Los TERRA son importantes reguladores epigenéticos.**

Publicaciones

María es autora, hasta la fecha, de 297 publicaciones científicas (237 artículos de investigación, 51 artículos de revisión, y 9 capítulos de libro). Su índice h es de 102, con 48.596 citas. Su trabajo se publica habitualmente en revistas de elevado índice de impacto, como *Cell*, *Nature*, *Science*, además de otras como *Cell Stem Cell*, *Gene & Development*, *Blood*, *EMBO Journal*, *Journal of the American College of Cardiology*.

Ha sido editora o *monitoring editor* de diferentes revistas científicas como *Cancer Research* y *Journal of Cell Biology*, miembro editorial de otras revistas en cáncer y envejecimiento, así como fundadora de la revista *Aging*.

Su laboratorio recibe estudiantes pre y posdoctorales de distintas nacionalidades habiendo supervisado 22 tesis doctorales, más de 20 posdoctorales, muchos de los cuales tienen posiciones en universidades, centros de investigación y empresas como investigadores independientes. Ha generado 12 patentes y obtenido a lo largo de los años múltiples proyectos financiados por distintas agencias nacionales e internacionales, con distinción del prestigioso *Advanced Grants* del *European Research Council (ERC)* (concedido dos veces entre 2009 y 2025).

Premios y distinciones.

María tiene un gran reconocimiento, tanto nacional como internacional. Fue elegida miembro de EMBO en 2000 y formó parte del Consejo de EMBO durante 2008-2011. Recibió la Medalla de Oro EMBO en 2004. También ha sido distinguida con, entre otros galardones, el “*Young Investigator Award*” otorgado por *European Association of Cancer Research* (2002), el **Premio Joseph Steiner (2003)**, el Premio “*Carmen y Severo Ochoa*” en Biología Molecular (2005), el Premio Rey Jaime I de Investigación Básica (2007), el *European Körber Science Award* (2008), el Premio Nacional de Investigación en Biología *Santiago Ramón y Cajal* (2010), el Premio de Investigación Preclínica Fundación Lilly (2010), el Premio Miguel Catalán a la Trayectoria Profesional que otorga la Comunidad de Madrid (2016), premio *Fundación Eugenio Rodríguez Pascual* (2022).

Desde el punto de vista académico, en 2021 fue nombrada Presidenta de SOMMa (Alianza de Centros ‘*Severo Ochoa*’ y Unidades de Excelencia ‘*María de Maeztu*’). Ha recibido títulos de Doctorado Honoris Causa de la Universidad Carlos III de Madrid (España) en 2014, de la Universidad de Alicante en 2017, y de la Universidad de Murcia (España) en 2018 y de la Universidad Internacional de Valencia en 2022.

Es miembro de diversos consejos científicos asesores en España y en el extranjero. En 2020 fue nombrada miembro del Real Patronato del Museo del Prado (Madrid); en 2022, miembro del Patronato y Presidenta del Consejo Asesor Científico de la Fundación ICAR (International Center for Aging Research) (Valencia – Spain), así como miembro del Consejo Asesor de FECYT y en 2023 miembro del Consejo Asesor de la Fundación *Valenciana Premios Rei Jaume I* (Valencia).

Investigación traslacional

Otra de las facetas de María es llevar la investigación básica a la empresa, a través de iniciativas como la creación de **spinoffs**. De forma destacada e innovadora ha creado dos compañías biotecnológicas, una con base en Madrid dedicada al análisis de la longitud de los telómeros llamada **Life-Length, S.L.** y la otra **Telomere Therapeutics** para el desarrollo de terapias genéticas basadas en la expresión del gen de la telomerasa para el tratamiento de enfermedades como la fibrosis pulmonar, fibrosis renal y otras relacionadas con la edad.

Además, María se ha preocupado por unir la ciencia con las Humanidades. Así, con el apoyo de Fundación Banc Sabadell ha creado los Simposios de Filosofía y Ciencia del CNIO. Con el apoyo de la Fundación Banco Santander, ha creado el **proyecto CNIO Arte** que parte de un principio fundamental: tanto la ciencia como el arte son indispensables para entender e interpretar el mundo y ambos pueden inspirarse mutuamente. Como resalta María: *“Científicos y artistas siempre hemos mirado de frente a lo desconocido, a la oscuridad, y no hemos temido adentrarnos en ella, con la mente abierta, para así poder aprender, poder ver más allá”*.

También María ha participado en la publicación de varios **libros de divulgación científica** como **“Morirse joven a los 140 años”**, que presentó en la RANF el 1 de abril de 2017, y otros como **“Superar el cáncer”** y **“Envejecimiento”**, destinados al gran público con la finalidad de transmitir de forma más sencilla la aportación de la investigación en los procesos biológicos que conducen al envejecimiento y cáncer, así como las aproximaciones que se siguen para el control de dichas patologías. Ser una brillante científica y a la vez una comunicadora hacia la sociedad no es tarea fácil, y María lo ha conseguido, aparte de las muchas otras revisiones que ha publicado en revistas de alto impacto dirigidas a la comunidad científica.

Otra de las actividades destacadas de María es la divulgación de la ciencia a través de los medios de comunicación, prensa, radio, TV y redes, participando en

múltiples entrevistas y coloquios, lo que la convierte en persona muy conocida, influyente y altamente valorada por la ciudadanía. María ha tenido una columna sonora en *Las Mañanas* de RNE durante dos años.

Sobre el discurso de entrada

En su discurso “**Telómeros: Una de las claves del cáncer y del envejecimiento**” María nos ha adentrado en profundidad sobre el papel que juegan los telómeros, esas secuencias repetidas en los extremos de los cromosomas, como fundamento para explicar procesos biológicos que se producen durante los daños que se generan en los telómeros y cómo estos contribuyen al envejecimiento y a enfermedades asociadas. De esta forma la ADN polimerasa es incapaz de copiar completamente las secuencias teloméricas por lo que se reducen en tamaño durante las fases de duplicación del ADN lo que da lugar a inestabilidad que conduce a la apoptosis o muerte celular y a la senescencia. De forma notable ha demostrado que estos procesos se pueden revertir mediante la actividad retrotranscriptasa de la telomerasa, enzima responsable del mantenimiento en longitud de los telómeros. La reducción de los telómeros constituye la señal de identidad de envejecimiento, un proceso distinto al de inestabilidad genómica.

Estas deficiencias en actividad telomerasa están asociadas con el desarrollo prematuro de enfermedades, como la fibrosis pulmonar, anemia aplásica y disqueratosis congénita. El acortamiento de los telómeros, influido por la edad, estilo de vida, condicionantes genéticos y factores sociales, se observa durante el proceso normal de envejecimiento en muchas especies de mamíferos. En este proceso intervienen un grupo de proteínas llamadas shelterinas, que modulan la longitud telomérica y daño en el ADN, que ha sido elegantemente demostrada con ratones a los que se ha inactivado cada uno de los genes codificantes para las proteínas del complejo. SE ha visto que la producción de la telomerasa en organismo adulto retrasa el envejecimiento y alarga la vida. Al contrario, los telómeros cortos son suficientes para producir distintas enfermedades del envejecimiento. Estos estudios se están trasladando a la reparación de enfermedades humanas mediante la modulación en la expresión de telomerasa para corregir enfermedades de envejecimiento asociadas al acortamiento de los telómeros como fibrosis pulmonar o anemia aplásica.

La investigación de María extiende la biología de los telómeros a otros campos como la reparación y recombinación del ADN, epigenética de la cromatina, metabolismo y reprogramación nuclear, así como en la biología de células madre embrionarias y pluripotentes.

Las investigaciones y descubrimientos de María nos llevan a considerar de qué forma podemos acelerar los conocimientos científicos en aplicaciones médicas. La irrupción de los algoritmos está revolucionando la investigación médica, especialmente la oncológica. La **inteligencia artificial** no solo procesa volúmenes masivos de datos en tiempo récord, sino que también ayuda a los investigadores a analizar el cáncer a nivel molecular, identificando mutaciones genéticas relacionadas con dichos procesos tumorales. Además, también está revolucionando el diseño de fármacos, permitiendo crear tratamientos personalizados más rápidos y precisos, adaptados a las características particulares de cada paciente en lo que se entiende como “medicina personalizada”. Los científicos apenas tienen dudas: estamos ante el inicio de una nueva era en la lucha contra el cáncer y otras enfermedades.

La irrupción de la inteligencia artificial en biomedicina requiere de un mayor poder de computación, que permite procesar de manera eficiente y rápida grandes volúmenes de datos complejos, pero fidedignos, como secuencias genómicas, proteómicas, metabolómicas, imágenes médicas o registros de salud, una información esencial para identificar patrones, realizar predicciones y diagnósticos, o diseñar tratamientos personalizados. Con motivo del Día Mundial de la Investigación del Cáncer, en el que han analizado el nuevo escenario que se abre en la biomedicina con la llegada de los modelos de inteligencia artificial, la Dra. Blasco puso de manifiesto que esta nueva tecnología se utiliza ya en el CNIO en áreas relacionadas con el cáncer como el metabolismo, la metástasis, la investigación clínica, la biología computacional o la inmunología. Los investigadores la emplean, por ejemplo, para llevar a cabo análisis genómicos y de imágenes, para predecir estructuras de proteínas. La aplicación de los algoritmos les permite así buscar dianas terapéuticas, desarrollar nuevos fármacos o conocer cómo evolucionará un tumor. Como indica el investigador Alfonso Valencia, pionero de la biología computacional en España, *“en diez años es probable que la inteligencia artificial esté integrada en sistemas de soporte de decisiones clínicas, que evalúen en tiempo real los datos del paciente y permitan ajustar los tratamientos de forma dinámica”*. De hecho, investigadores de la Universidad de Harvard han desarrollado una herramienta basada en inteligencia artificial (denominada CHIEF) que permite un análisis exhaustivo de las imágenes obtenidas de biopsias de los tumores de pacientes y que puede suponer una revolución en el diagnóstico y el pronóstico de múltiples tipos de tumores. Indudablemente la inteligencia artificial es una herramienta que facilitará la traslación del conocimiento básico a la clínica.

EPÍLOGO

En resumen, la Dra. María Blasco, reúne cualidades que distinguen a los humanos, como ser excelente persona, enormemente trabajadora, creativa, innovadora, y generadora de conocimiento científico en salud; figura destacada a nivel mundial en la investigación oncológica, una voz influyente en la comunidad científica, abogando por la investigación que puede llevar a nuevas terapias y a una mejor comprensión del cáncer, y poder contribuir a curar a los pacientes de dicha patología.

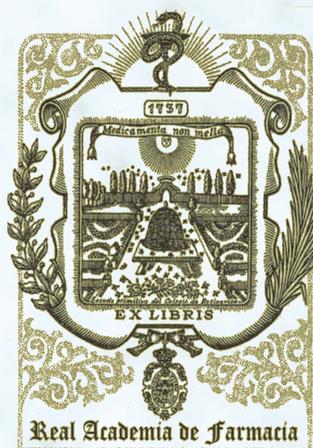
María es una luchadora por la ciencia y el derecho en la igualdad al trabajo entre los sexos, pero estamos en un país donde aún perdura la frase de Cajal “*Vivimos en un país en que el talento científico se desconoce a sí mismo*”. Mucho nos queda por recorrer, pero es tiempo de cambios y la labor infatigable de María contribuirá a que el talento prevalezca y sea igualitario.

Lógicamente María no hubiera conseguido tantos logros sin todos aquellos familiares y amigos, especialmente su hijo Ariel, que tanto soporte le dan para poder seguir día a día haciendo aquello por lo que ha dedicado su vida, cual es la lucha contra el cáncer, dando esperanza a las personas que padecen dicha enfermedad, pero que gracias al avance científico se están logrando cotas de curación como nunca antes había ocurrido. Conseguir una vida saludable a pesar de haber padecido un cáncer, es objetivo de María.

Como Académica de Número asumes hoy un compromiso con la RANF, y estoy seguro de que con todo tu bagaje y conocimientos adquiridos, engrandecerás las actividades y logros de esta institución ocupando la Medalla 28.

Así pues, Dra. María Blasco Marhuenda, en nombre de la corporación te doy la bienvenida a la Real Academia Nacional de Farmacia.

He dicho.



Real Academia de Farmacia



MINISTERIO
DE CIENCIA, INNOVACIÓN
Y UNIVERSIDADES