



JAIME MIQUEL

per Francisco J. Morales-Olivas i Ester Desfilis

EL PROFESSOR JAIME MIQUEL ÉS GERONTÒLEG, HA DEDICAT LA SEUA VIDA COM A CIENTÍFIC A LA INVESTIGACIÓ SOBRE L'ENVELLIMENT. AUTOR DE LA TEORIA MITOCONDRIAL DE L'ENVELLIMENT, VA DISSENYAR EL PRIMER EXPERIMENT SOBRE EL TEMA QUE ES VA REALITZAR EN L'ESPAI. ÉS UNA PERSONA AMB INQUIETUDS MÉS ENLLÀ DE LA CIÈNCIA. VIU A DÉNIA, DES D'ON CONTINUA ESCRIVINT ARTICLES PER A LES MÉS PRESTIGIOSES REVISTES CIENTÍFIQUES. NASCUT A AGRES (COMTAT) ÉS DOCTOR EN FARMÀCIA PER LA UNIVERSITAT COMPLUTENSE I LLICENCIAT EN DRET PER LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA. VA INICIAR LA SEUA LABOR COM A INVESTIGADOR DE LA FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVIÓS A MADRID EN EL CONSELL SUPERIOR D'INVESTIGACIONS CIENTÍFIQUES I A L'INSTITUT DE FARMACOLOGIA ESPANYOLA. EL 1958 ES VA TRASLLADAR ALS ESTATS UNITS, ON VA TREBALLAR ALS INSTITUTS NACIONALS DE SALUT. HA ESTAT CAP DE PATOLOGIA EXPERIMENTAL DE LA NASA A L'AMES RESEARCH CENTER (LIFE SCIENCES) A CALIFÒRNIA. EN LA DÈCADA DELS VUITANTA VA TORNAR A ESPANYA PER DIRIGIR LA SECCIÓ DE NEUROCIÈNCIA APLICADA DE L'INSTITUT DE NEUROCIÈNCIES DE LA UNIVERSITAT D'ALACANT. CONTINUA COL·LABORANT AMB GRUPS D'INVESTIGACIÓ DE LES UNIVERSITATS D'ALACANT, VALÈNCIA I MADRID, I PUBLICANT REGULARMENT SOBRE EL TEMA QUE LI APASSIONA: ELS MECANISMES DE L'ENVELLIMENT.

LA SEUA LABOR HA ESTAT RECONEGUDA AMB PREMIS DE LA NASA PELS SEUS ESTUDIS SOBRE L'EFECTE ACCELERADOR DE L'ENVELLIMENT DE LES ATMOSFERES HIPERÒXIQUES, I SOBRE L'ENCÈFAL DE RATOLINS EXPOSATS A RAIGS CÒSMICS AL VEHICLE ESPACIAL DEL PROJECTE APOL·LO XI DURANT EL SEU VOL A LA LLUNA. HA REBUT EL PREMI KOSMOS ACHIEVEMENT DEL GOVERN DELS ESTATS UNITS I EL PREMI ALBERTO SOLS DE LA COMUNITAT VALENCIANA, EN LA SEUA PRIMERA EDICIÓ.



Abans d'iniciar l'entrevista mostra la seua disposició a parlar de ciència-ciència, però es resisteix a opinar sobre política científica. La seua llarga experiència com a entrevistat li fa ser caut a l'hora de donar una opinió sobre temes que es poden malinterpretar o conduir a titulars "atractius però poc rigorosos", diu. Però al llarg de la xarrada dóna les seues opinions, plenes de sentit comú, sobre els més diversos assumptes. Postil-la algun dels seus comentaris amb frases cèlebres o del patrimoni popular i sempre deixa traslluir un enorme sentit de l'humor. Repeteix davant algunes qüestions que "ningú pot ser profeta en ciència".

La conversa, prolongada i cordial, va deixant patent la seua llarga dedicació i la seua passió per la investigació sobre l'envelliment. Els comentaris es basen ben sovint en els resultats de les seues investigacions. Cita les que ha desenvolupat a la Universitat de València amb els doctors José Viña i Juan Sastre, amb els quals manté una bona amistat. Cita també altres investigadors, el doctor Wenceslao Calvo, el seu mestre en neuropatologia, i els professors de Farmacologia de Madrid o d'Alacant amb els quals ha col·laborat en algun moment.

Afirma que no disposa d'informació rellevant per a opinar sobre la situació actual de la investigació científica, però comenta la relació directa entre finançament i desenvolupament científic. Opina que no es pot comparar la investigació de dos països com un tot, sinó que cal centrar-se en grups o temes concrets, i que, segons la seua experiència, sempre que es retallen els recursos econòmics per a investigació, la que més pateix és la investigació bàsica. L'entrevista s'inicia amb un record del seu pas pels Estats Units, però prompte entrem en els aspectes relacionats amb l'envelliment.

Vostè ha desenvolupat bona part de la seua carrera professional als Estats Units. Què l'impulsà a anar a aquell país?

El motiu de la meua marxa a Estats Units va ser que el meu cap en la Secció de Neurologia del CSIC, el Dr. W. Calvo, col·laborava en un projecte amb el Laboratori de Neuropatologia dels National Institutes of Health (NIH) a Bethesda, Maryland. Així es va iniciar un estudi dels mecanismes moleculars de proces-

sos patològics cerebrals que requeria tècniques histoquímiques. Com que jo treballava en un projecte semblant amb el professor Calvo al Laboratori del professor Barcia Goyanes, en la Facultat de Medicina de València, el NIH em va oferir una *research associate-ship* per iniciar un projecte de biologia i patologia glial aplicant els nostres mètodes histoquímics i neuroquímics a Bethesda.

Com arriba un científic espanyol a ser el cap del laboratori de patologia experimental de la NASA a Califòrnia?

La NASA tenia un projecte en col·laboració amb el laboratori de neuropatologia de NIH per a estudiar els efectes de la radiació còsmica sobre l'encèfal d'animals de laboratori (per determinar el possible risc que la dita radiació podria suposar per a les tripulacions dels biosatèl·lits i estacions espacials). Durant la realització d'aquest projecte, vaig adquirir l'experiència necessària perquè la NASA m'assignara la responsabilitat de dirigir el seu programa d'investigacions relacionades amb les reaccions fisiopatològiques d'animals de laboratori als principals factors mediambientals lligats al vol espacial: ingravitació, atmosferes hiperòxiques, etc.

Què el va portar a triar l'envelliment com a tema d'investigació?

Em vaig interessar per estudiar l'envelliment per la seua gran importància des del punt de vista de mecanismes bàsics de biologia cel·lular com són els efectes de la diferenciació cel·lular irreversible, l'acció desorganitzadora dels radicals lliures sobre els distints tipus cel·lulars i la biogènesi mitocondrial.

Vostè va realitzar el primer estudi sobre envelliment en l'espai. Quines van ser les conclusions? S'envelleix més de pressa o més lentament en aquestes condicions? Com hi influeix la ingravitació?

Els estudis que vaig dirigir des de la NASA en drosòfiles (mosques del vinagre) exposades a la ingravitació en biosatèl·lits de l'URSS (com a part d'un programa de col·laboració URSS-EEUU) van demostrar, d'acord amb les teories del *rate-of-living* i els radicals lliures, que s'acurtava la vida d'aquests insectes a causa del major consum d'oxigen lligat a la dificultat

**«FA FALTA MÉS
INVESTIGACIÓ PER POSAR
A PROVA LA HIPÒTESI
QUE DIETES ENRIQUIDES
AMB ANTIOXIDANTS
PODRIEN RETARDAR
L'ENVELLIMENT HUMÀ»**





El gerontòleg Jaime Miquel posa al seu despatx en la seua residència.

de controlar el vol sense l'ajuda dels mecanismes d'orientació relacionats amb la força de gravetat de la Terra.

Com influiran aquests resultats en futurs viatges espacials de llarga durada?

Les dades obtingudes en astronautes i cosmonautes suggereixen que en vols de llarga durada es podria accelerar l'envelliment del sistema musculoesquelètic dels subjectes humans a causa de l'atròfia per desús.

Vostè va proposar una modificació de la teoria de Harman sobre el paper dels radicals lliures en l'envelliment, posant l'èmfasi en el paper dels mitocondris. Com resumiria aquesta proposta?

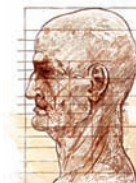
La teoria mitocondrial es basa en estudis del meu laboratori que mostren que un "comú denominador" de l'envelliment cel·lular és una progressiva pèrdua de mitocondris en les neurones i altres cèl·lules diferenciades en què els mecanismes de regeneració mitocondrial no contraresten la desorganització d'aquests òrgànuls causada pels radicals lliures d'oxigen que es formen en la cadena respiratòria mitocondrial.

Es pot parlar en aquest moment d'una única teoria sobre l'envelliment?

Va guanyant acceptació un concepte integrador de diverses teories gerontològiques clàssiques i modernes que proposa que l'envelliment és el preu pagat per la diferenciació cel·lular irreversible amb la consegüent pèrdua del poder regenerador de la mitosi (segons Minot), així com el resultat de la insuficient capacitat regeneradora dels mitocondris de les cèl·lules fixes postmitòtiques (d'acord amb la teoria mitocondrial), i la conseqüència és la vulnerabilitat a l'estrès oxidatiu (segons la teoria dels radicals lliures de Harman).

Si l'oxidació és una de les principals causes de l'envelliment, fins a quin punt les dietes enriquides amb antioxidants poden retardar l'envelliment? Quins antioxidants i en quina quantitat caldria ingerir-los per obtenir beneficis en humans?

Encara que els processos d'oxidació incontrolada estan implicats en l'envelliment i la suplementació de la dieta amb antioxidants augmenta la longevitat d'animals de laboratori, com a mosques del vinagre i





«PER A ACONSEGUIR UNA VELLESA AMB UNA SATISFACTÒRIA PRESERVACIÓ DE LA SALUT CAL GUANYAR-SE-LA AMB UN ESTIL DE VIDA SALUDABLE»

ratolins, fa falta més investigació per posar a prova la hipòtesi que dietes enriquides amb antioxidants podrien retardar l'envelliment humà.

Què opina dels productes antiedat (*anti-aging*) antioxidants, suplementos nutritius, melatonina, DHEA, hormona de creixement?

No s'han d'extrapol·lar les dades dels animals d'experimentació als humans i caldria realitzar assajos clínics de llarga durada per respondre preguntes com "Quins productes? Quina dosi? Durant quant de temps?". És possible que el futur no estiga en suplementos de les vitamines antioxidants C o E, sinó en els compostos tiodics precursors del glutatió, perquè aquests poden ajudar a regenerar el *pool* de sofre, que tendeix a oxidar-se amb l'edat. També convindria tenir en compte la dieta de les persones i investigar si en aquelles que consumeixen una dieta rica en fruites i verdures els suplementos antioxidants poden tenir alguna utilitat. En tot cas falta informació d'experiments realitzats en humans.

Actualment s'estan produint avenços espectaculars en la investigació genètica i amb cèl·lules mare; pensa vostè que els resultats d'aquestes investigacions reportaran un canvi en el tractament de malalties o en

la millora de la qualitat de vida de les persones d'edat? I en la longevitat?

L'única manera d'augmentar la longevitat seria regenerar les cèl·lules que pateixen un "envelliment intrínsec", les anomenades cèl·lules fixes postmitòtiques. Aquesta regeneració seria possible per a certs òrgans en què les cèl·lules mare poden prevenir o tractar malalties degeneratives, però com es regenera o rejuveneix un organisme pluricel·lular complet? Què passa amb les xarxes neuronals implicades en la memòria? Regenerant totes les cèl·lules d'una persona podríem eliminar-ne els records, la identitat, i transformar-la en una altra persona...

Serem capaços de controlar el procés d'envelliment?

Per ara no, si ens referim a l'organisme com un tot. Es pot millorar la longevitat mitjana d'una població evitant morts prematures, però la longevitat individual té un màxim entorn dels cent vint anys, i avui no és possible augmentar aquesta durada de la vida. A més, l'altra cara de la moneda és l'aparició de les malalties degeneratives, de l'anomenat envelliment patològic. Sí que podríem millorar la nostra actuació amb accions preventives per evitar aquest tipus de malalties. El que cada persona viurà depèn dels seus gens i també en gran manera del seu estil vida.

Quins consells pot donar vostè per a tenir una vellesa sana?

Per a aconseguir una vellesa amb una satisfactòria preservació de la salut cal guanyar-se-la amb un estil de vida saludable. És essencial evitar els hàbits nocius com el tabaquisme, la ingesta excessiva de begudes alcohòliques i el sedentarisme, així com consumir una dieta sana, suficient però no excessiva, rica en fruites i verdures com és la dieta mediterrània.

Dr. Miquel, vostè és una persona molt activa, imparteix cursos en distintes universitats, continua publicant articles científics i de divulgació, participa en congressos, seminaris i conferències, quin és el secret de la seua vitalitat?

El secret de la meua motivació per a mantenir-me actiu no és un altre que el privilegi i la satisfacció de treballar en allò que m'agrada, resolent puzles d'interès científic i importància pràctica, concretament: les causes i efectes de l'envelliment biològic i els camins que porten a aconseguir una longevitat amb salut. ☺

F. J. Morales-Olivas. Departament de Farmacologia, Universitat de València.
Ester Desfilis. Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Universitat de València