



ILMO. DR. D. JOSÉ VIÑA RIBES

Discurso de Ingreso:

"El envejecimiento: Un fenómeno fisiológico"

INTRODUCCIÓN

José Viña nació en Valencia en 1953. Tras finalizar sus estudios en medicina en la Universidad de Valencia, se inició en la investigación biomédica en el Medical Research Council (Consejo de Investigación Médica) del Reino Unido, en la Universidad de Oxford, bajo la dirección del Prof. Hans Krebs, obteniendo el título de doctor en 1976. Tras ejercer como profesor de Fisiología en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Extremadura, volvió a Valencia para tomar posesión de su plaza como Catedrático del Departamento de Fisiología, donde todavía trabaja actualmente.

El Dr. Viña ha establecido un grupo de investigación que durante los años ha resultado en un grupo importante de científicos que trabajan en varios institutos de investigación médica. Entre sus ex-alumnos hay más de veinte profesores de universidad y científicos senior que trabajan en institutos de investigación los cuales empezaron sus carreras en el laboratorio del Dr. Viña y que ahora trabajan independientemente pero que mantienen una relación estrecha con su laboratorio.

La mayor parte del trabajo del Dr. Viña se ha originado en España (en su laboratorio o en colaboración con otros laboratorios españoles e internacionales). Las cooperaciones más importantes (que han dado lugar a resultados publicados) incluyen: Universidad de Oxford, UK, (con Sir Hans Krebs, su tutor en el doctorado y en su estancia posdoctoral); King's Collage London (Prof. G. Mann); Universidad de Tufts, Bastan, USA (Prof. M. Meydany); Universidad de Torino, Italia (Prof. G. Poli); Universidad de Berkeley, USA (Prof. Ames y Dr. Atamna); Universidad de Nijmegen, Holanda (Prof. Dekhuijzen y Dr. Heunks). La colaboración más importante con centros de investigación prominentes en España ha sido (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, CNIO, Madrid: Dr. Blasco y Serrano); Instituto de Investigaciones Citológicas, Valencia (Dr. Guerri).

La investigación del Dr. Viña ha sido reconocida a nivel internacional y nacional. Ha recibido un Doctorado Honoris Causa por la Universidad de Buenos Aires, propuesto por el prestigioso Dpto. de Fisiología que fue dirigido por el Prof. Bernardo Houssay y después por el Prof. Louis Leloir. También ha recibido el título de Miembro Honorario de la Academia de Medicina del Piedemonte en Turín. Hay solamente dieciséis científicos extranjeros que sean miembros de esta Academia. El anterior Al Dr. Viña fue el Prof. Luc Montagnier. Así mismo recibió el PREMIO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN ENVEJECIMIENTO (concedido por la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología); el PREMIO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN (concedido por la Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada) . También ha recibido el prestigioso PREMIO ALBERTO SOLS que se me concedió en reconocimiento por sus logros durante su carrera con especial énfasis en el hecho de que he creado un grupo de investigación en Valencia.

RESUMEN DE LA ACTIVIDAD CIENTÍFICA

El trabajo del Dr. Viña trata sobre los efectos de los radicales libres y los antioxidantes en situaciones fisiológicas y fisiopatológicas.

Las principales líneas de trabajo que ha desarrollado el Dr. Viña son:

• PAPEL DE LOS RADICALES LIBRES EN EL ENVEJECIMIENTO.

El trabajo inicial se centró en el papel de las mitocondrias en el envejecimiento y la demostración de que estas organelas están dañadas en células intactas que provienen de animales viejos (**Hepatology 24: 1199; 1996**) Y que el daño asociado al envejecimiento se centra en el DNA mitocondrial y se puede prevenir mediante antioxidantes (**FASEB Journal10: 333; 1996**).

Trabajo más reciente trata sobre la identificación de genes asociados al envejecimiento mucho de los cuales son antioxidantes. Recientemente el Dr. Viña ha demostrado que existen proteínas que son críticas en la protección contra el cáncer como la p53, que es, de hecho antioxidante y prolongan la vida (**Nature 448: 375; 2007**). Otra proteína importante, la telomerasa, cuando se sobreexpresa junto con p53 y p16 produce grandes aumentos de la longevidad (**Cell135: 609; 2008**).

El equipo del Dr. Viña ha identificado el mecanismo por el cual las hembras viven más que los machos en muchas especies, incluida la humana. La razón principal es que los estrógenos ejercen una importante acción antioxidante la cual causa que las hembras produzcan aproximadamente la mitad de los radicales libres que los machos (**Free Rad. Biol & Medicine 34: 546; 2003**). Los estrógenos actúan como antioxidantes porque aumentan la expresión de genes antioxidantes, asociados a la longevidad (**Aging Cell 4:113; 2005**). Estos trabajos han causado que más de diez editores de revistas científicas se interesen por el trabajo del Dr. Viña para escribir revisiones en sus revistas. Una de ellas fue el trabajo más bajado de la Red en 2005 en la revista **FEBS Letters 57 9:2541; 2005**.

• **PAPEL DE LOS RADICALES LIBRES EN EL DAÑO CAUSADO POR LA REANIMACIÓN DE NEONATOS CON OXÍGENO.**

Los trabajos iniciales nos condujeron a la identificación del hecho de que genes antioxidantes que son de gran importancia se expresan muy tarde en la gestación en los seres humanos (**American J. Clinical Nutrition 61: 1067, 1995**). Como consecuencia, el neo nato prematuro está especialmente sensibilizado contra el daño causado por el oxígeno.

Esto condujo al equipo del Dr. Viña a demostrar que la reanimación de niños prematuros con aire es ventajosa frente a la práctica establecida de usar oxígeno puro (**Pediatrics 107: 642; 2001**). De hecho, la reanimación con oxígeno causa daño en el neonato que se manifiesta con posterioridad en la vida (**Am J Respir Crit Care Medicine 172: 1393; 2005**). Esta línea de *Curriculum Vitae* Dr. José Viña trabajo ha supuesto un cambio en la recomendación oficial de un tratamiento específico y mereció un **editorial en el Lancet (2004)**, con la siguiente recomendación "Dado que el oxígeno al 100% no es más efectivo que el aire y es muy probablemente dañino en la reanimación del neonato prematuro, no hay razón para usar oxígeno al 100% como el gas inicial en la reanimación en la sala de reanimación neonatal.

• **MECANISMO POR EL CUAL EL SIDA CAUSA ESTRÉS OXIDATIVO. PAPEL PROTECTOR DE LOS ANTIOXIDANTES EN LA PREVENCIÓN DEL DAÑO MITOCONDRIAL CAUSADO POR LA TERAPÉUTICA ANTIRETROVIRAL.**

Esta línea de trabajo empezó con la observación en los '90 por parte del grupo del Dr. Viña que los pacientes de SIDA, que sufren estrés oxidativo, no expresa la cistationasa, una enzima clave implicada en la síntesis de cisteína a partir de metionina. Los pacientes presentan niveles de cisteína y, como consecuencia de glutatión, el antioxidante intracelular más abundante (**JAMA. 285: 144; 2001**).

Más aun, la terapéutica antirretroviral con zidovudina (AZT) causa daño mitocondrial severo y daño muscular a los pacientes. En el laboratorio del Dr. Viña se observó que esto se debe a la oxidación del DNA mitocondrial (**Journal of Clinical Investigation 102: 4; 1998**). Un daño similar se puede observar en el hígado (**Hepatology 29: 985, 1999**).

• **PAPEL DE LA XANTINA OXIDASA EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL EJERCICIO AGOTADOR.**

Una línea importante de trabajo de laboratorio del Dr. Viña es el estudio del mecanismo por el cual el ejercicio agotador causa daño. El punto inicial fue la demostración de que el daño muscular asociado con el ejercicio no depende de la intensidad del ejercicio sino del grado de agotamiento que causa el mismo (**American Journal of Physiology 263: R992; 1992**). Se comprobó la hipótesis de que la xantina oxidasa podría ser responsable del daño que ocurre en el ejercicio agotador. Esto se hizo en el Tour de Francia. El laboratorio del Dr. Viña mostró que el alopurinol evita ese daño (**JAMA 289:2503; 2003**). Más adelante se demostró en el laboratorio del Dr. Viña que los radicales que se generan en el ejercicio activan factores de transcripción que son importantes para las adaptaciones musculares al ejercicio (**FASEB J 18: 1499; 2004**). Si se evita la acción de estos radicales, de hecho se impide la mitocondriogénesis asociada al ejercicio y se disminuye la eficiencia del entrenamiento (**American J. Clinical Nutrition 87,142; 2008**).

• MECANISMO DE LA ACCIÓN PROTECTORA DE LOS ESTRÓGENOS Y FITOESTRÓGENOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El grupo del Dr. Viña aclaró la importancia de las mitocondrias en la generación de agentes oxidantes gracias a su interacción directa con el péptido beta amiloide de la enfermedad de Alzheimer (**Journal of Alzheimer's Disease 11: 175; 2007**). Esto condujo a la explicación de por qué la apoptosis en la enfermedad de Alzheimer muestra una diferencia asociada al sexo.

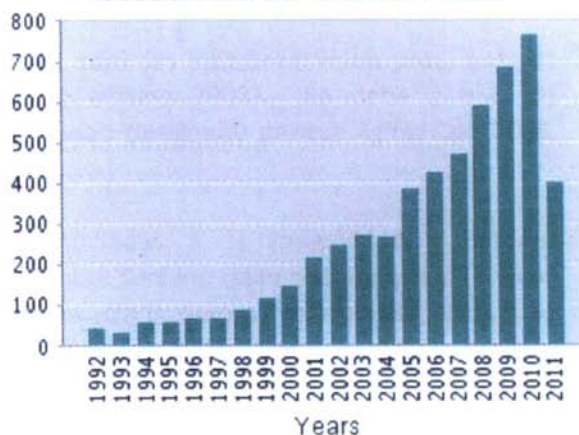
En esencia, el péptido beta amiloide entra en las neuronas y se une al hierro del hemo presente en los complejos de la cadena respiratoria. Esto lleva a una liberación descontrolada de radicales libres. Las hembras jóvenes están protegidas pero las viejas son más susceptibles al daño que los machos viejos. Esto explica la mayor incidencia de la enfermedad en mujeres post-menopáusicas que en hombres (**Free Radical Biology & Medicine 44: 2019; 2008**). La explicación de este fenómeno se debe a que los estrógenos protegen contra la toxicidad del péptido beta amiloide porque inhiben la activación de p38 (**Aging Cell 7:112; 2008**).

EL TRABAJO DEL DR. VIÑA SE HA RECONOCIDO POR LA COMUNIDAD CIENTÍFICA. UN ANÁLISIS BIBLIOMÉTRICO MUESTRA LO SIGUIENTE:

El Dr. Viña ha sido citado más de 6200 veces con una media de citas por trabajo de 20, 8. Esto supone un índice Hirsh (h index de 45). El número de citas por año ha crecido exponencialmente tal y como se muestra en la figura. Por ejemplo, en 2008 el Dr. Viña recibió 593 citas, esto es seis veces más que en 1998.

▪ Trabajos publicados.....	253
▪ Citas totales.....	5979
▪ Media de citas por trabajo.....	23,63
▪ Índice-h.....	45

Citations in Each Year



EL DR. VIÑA HA CREADO UN GRUPO LÍDER DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

De los 33 doctorandos (en Medicina o en Ciencias que han sido supervisados directamente por el Dr. Viña) cuatro han llegado a ser catedráticos de universidad (Prof. Sáez, Estrela, Pallardó y Sastre). Diez han obtenido plaza de profesor titular u otras plazas con contrato permanente en universidades o instituciones de investigación. Once han pasado a ejercer la medicina clínica en hospitales del sistema nacional de salud.

PRINCIPALES HITOS ALCANZADOS

1. SIDA

- Identificación de que los pacientes presentan un déficit de cistationasa que causa un estrés oxidativo (JAMA, 2001).
- Identificación de que los pacientes de Sida que toman agentes antirretrovirales presentan daño al DNA mitocondrial que puede evitarse mediante altas dosis de vitaminas antioxidantes (Journal of Clinical Investigation, 1998; Hepatology, 1999).

2. ENVEJECIMIENTO

- Determinación del papel de las mitocondrias en la generación de daño oxidativo asociado al envejecimiento (se propuso por Harman y Miquel, pero se demostró por el Dr. Viña, (Hepatology 1996, FASEB Journal 1996).
- Identificación del mecanismo por el cual las hembras viven más que los machos (Free Radical Biology and Medicine 2003). Se debe a que los estrógenos inducen genes de longevidad (Longevity genes) Aging Cell 2005, FASEB Journal 2005.
- Identificación de nuevos genes asociadas a la longevidad. Ratones transgénicos generados por el Dr. Manuel Serrano (súper p53/súper p16 viven más) (Nature 2007). Ratones triples transgénicos (telomerasa, p16, p53 generados por la Dra. María Blasco viven más, siendo esta la primera demostración de que la sobre-expresión de telomerasa alarga la vida, especialmente en mamíferos (Cell 2008).

3. **MECANISMO POR EL CUAL EL AGOTAMIENTO FÍSICO CAUSA DAÑO.** El Dr. Viña estudió el ejercicio físico y en particular el agotamiento, demostrando que el alopurinol evita el daño muscular asociado al envejecimiento (JAMA 2003).

4. **DETERMINACIÓN DEL PAPEL DE LOS RADICALES LIBRES EN LA PROGRESIÓN DE LA HEPATITIS HACIA CIRROSIS** (Hepatology 2004). Los mecanismos protectores contra los radicales libres en el hígado han sido objeto de estudio en el Dr. Viña desde la época de su colaboración con el Prof. Sir Hans Krebs (Biochemical Journal 1978).

5. **CAMBIO EN EL PARADIGMA DEL TRATAMIENTO DE LA REANIMACIÓN DE PREMATUROS CON OXÍGENO A AIRE AMBIENTE.** En el laboratorio del Dr. Viña se han hecho experimentos que han causado un CAMBIO EN UN PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO ESTÁNDAR. Los estudios llevados por el Dr. Viña (colaboración con el Dr. Vento en el laboratorio del Dr. Viña) han causado un cambio en el procedimiento estándar de la reanimación (resuscitation) de los prematuros: se recomendaba la reanimación con oxígeno y después de los estudios del laboratorio del Dr. Viña, se ha adoptado la práctica de la reanimación con aire. (Pediatrics 2001, Journal of Pediatrics 2003, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2005).

LOS 10 TRABAJOS CLAVE EN SU CARRERA

1. Viña, J., Hems, R., Krebs, H.A. (1978) Maintenance of Glutathione Content in Isolated Hepatocytes Biochemical Journal 170: 627 - 630 LF 4.009

"Un trabajo crítico en mi carrera. El primero de mis cuatro trabajos con Sir Hans Krebs. Trata de los efectos metabólicos, no antioxidantes, del glutati6n" (146 citas bibliogr6ficas).

2. Sastre, J., Asensi, M., Gase6, E., Ferrero, J.A., Furukawa, T., Viña, J. (1992) Exhaustive physical exercise causes oxidation of glutathione status in blood. Prevention by antioxidant administration American Journal of Physiology 263: R992 - R995 LF 3.661

"Mi primer trabajo en ejercicio. Propusimos la primera explicaci6n molecular de que es el agotamiento, y no el ejercicio, el que causa estr6s oxidativo. Este trabajo inici6 una l6nea de investigaci6n en mi grupo" (99 citas).

3. Sastre, J., Pallard6, F.V., Pl6, R., Pell6n, A., Juan, G., O'Connor, E., Estrela, J.M., Miquel, J., Viña, J. (1996) Aging of the liver: Age-associated mitochondrial damage in intact hepatocytes Hepatology 24: 1199 - 1205 LF 10.7

"Mi primer trabajo serio en envejecimiento. Primera prueba de que las mitocondrias est6n dañadas en el interior de las c6lulas de animales viejos. No se dañan en el proceso de aislamiento porque sean m6s fr6giles" (117 citas).

4. Garc6a de la Asunci6n, J., del Olmo, M.L., Sastre, J., Mill6n, A., Pell6n, A., Pallard6, F.V., Viña, J. (1998) AZT Treatment Induces Molecular and Ultrastructural Oxidative Damage to Muscle Mitochondria - Prevention by Antioxidant Vitamins Journal of Clinical Investigation 102: 4 - 9 LF 16.9

"Mi primer trabajo de SIDA. Se demuestra que los antioxidantes evitan daño muscular a pacientes que toman terap6utica antiretroviral. Los antioxidantes evitan el daño muscular en millones de pacientes que toman AZT" (113 citas).

5. Vento, M., Asensi, M., Sastre, J., Garc6a-Sala, F., Pallard6, F.V., Viña, J. (2001) Resuscitaion with Room Air instead of 100% Oxygen Prevents Oxidative Stress in Moderately Asphyxiated Term Neonates Pediatrics 107: 642 - 647 LF 4.47

"Demostramos que el aire es mejor que ox6geno puro para reanimar neonatos asf6cticos. Esto ha supuesto un cambio en la pr6ctica est6ndar sobre c6mo tratar neonatos con asfixia" (161 citas).

6. Deseo, M.C., Asensi, M., M6rquez, R., Mart6nez-Valls, J., Vento, M., Pallard6, F.V., Sastre, J., Viña, J. (2002) Xanthine Oxidase is Involved in Free Radical Production in Type 1 Diabetes. Protection by Allopurinol Diabetes 51 (4): 1118 - 1124 I, F 8.26

"Este trabajo abri6 una nueva posibilidad de explicar estr6s oxidativo en la diabetes. Demostramos que xantina oxidasa es la mayor causa de estr6s oxidativo en esta enfermedad" (119 citas).

7. Gómez-Cabrera, M.C., Pallardó, F.V., Sastre, J., Vina, J., García-del-Moral, L. (2003) Allopurinol and markers of muscle damage among participants in the Tour de France. JAMA 289 (19):2503-4. I,F 25.54

"Demostramos en ciclistas profesionales que corren el Tour de Francia, que la xantina oxidasa es la causa más importante de daño en el ejercicio agotador y que el alopurinol puede usarse para evitar este daño".

8. Borrás, c., Sastre, J., García-Sala, D., Lloret, A., Pallardó, F.V., Viña, J. (2003) Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males Free Radical Biology & Medicine 34: 546 - 552 I,F 4.81

"Ese trabajo inició una línea en mi laboratorio en la cual explicamos por qué las hembras viven más que los machos. Se debe a que los estrógenos activan genes de longevidad" (143 citas).

9. Matheu, A., Maraver, A., Klatt, P., Flores, l., García-Cao, l., Borrás, C., Flores, J.M., Viña, J., Blaseo, M.A., Serrano, M. (2007) Delayed aging through damage protection by the Arf/p53 pathway Nature 448: 375 - 379. I, F 28.75

"Ese trabajo es una colaboración entre el grupo de los Drs. Serrano y Blasco (eN/O) y mi grupo. Nosotros hicimos la parte gerontológica y ellos la parte oncológica y molecular del trabajo" (145 citas).

10. Tomás-Loba A., Flores l., Fernández-Mareos P.J., Cayuela M.L., Maraver A., Tejera A., Borrás C., Matheu A., Klatt P., Flores J.M., Viña J., Serrano M., Blaseo M.A. (2008) Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice Cell 14; 135(4): 609-22. I,F 29.88

"En este trabajo estudiamos triples transgénicos p53-p16-telomerasa. Dos teorías de envejecimiento funcionan en coordinación, la de los radicales libres de Harman y la de la senescencia replicativa de Hayflick. Estos ratones muestran un aumento en la longevidad del 50%. La contribución de mi laboratorio fue hacer los experimentos gerontológicos" (172 citas)

2. SITUACIÓN PROFESIONAL ACTUAL

- **Categoría profesional y fecha de inicio:** CATEDRÁTICO DE UNIVERSIDAD - 01/01/1985
- **Especialización (Códigos UNESCO):** 241010 - Fisiología Humana
- **Organismo:** Universitat de Valencia
- **Facultad, Escuela o Instituto:** FACULTAD MEDICINA I ODONTOLOGIA (UC. MEDICINA)
- **Departamento:** FISILOGIA

3. FORMACIÓN ACADÉMICA

Licenciado en Medicina Facultad de Medicina Universidad de Valencia, 1976

Doctor en Medicina Facultad de Medicina Universidad de Valencia, 1978

4. MÉRITOS

- Doctor Honoris Causa de la Universidad de Buenos Aires, Argentina (Noviembre, 2008)
- Miembro honorario de la Academia de Medicina de Turín, Italia (Diciembre, 2007)
- Premio a la Innovación en la investigación en enfermedad de Alzheimer de la Fundación 3M (Julio, 2006)
- Premio Alberto Sois a la mejor carrera investigadora en la Comunidad Valenciana, con especial mención al establecimiento de un grupo de investigación para el estudio del papel de los radicales libres en patofisiología (2005).
- Premio SEGG de Investigación en Geriátría y Gerontología de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (2004).
- Premio especial Nestlé sobre nutrición infantil de la Asociación Española de Pediatría. (2004)
- IX Premio Danone a la mejor trayectoria de investigación en Nutrición del Instituto Danone. (Diciembre, 1998)
- Premio Nacional de Investigación para en Envejecimiento de la Real Academia Nacional de Medicina (1998)
- Premio Boehringer a la mejor investigación en Bioquímica realizada en España por un investigador de menos de 35 años de la Sociedad Española de Bioquímica. (1985)
- Premio Extraordinario del Doctorado de la Universidad Valencia (1979).

5. PARTICIPACIÓN EN 23 PROYECTOS DE I+D FINANCIADOS EN CONVOCATORIAS PÚBLICAS

6. 222 PUBLICACIONES

7. 38 TESIS DOCTORALES, CON 22 SOBRESALIENTES *CUM LAUDE*

8. 135 CONTRIBUCIONES A CONGRESOS

9. OTRAS ACTIVIDADES

- Miembro del comité editorial de las siguientes revistas:
 - Free Radicals in Biology an Medicina (1995-2000)
 - IUBMB Life
 - Biochemistry and Molecular Biology Education (BAMBED)-Free Radical Research

- Nombrado miembro de la Real Academia de Medicina en Valencia 2008
- Nombrado Académico de Mérito de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Cádiz el 14 de abril de 2009
- Presidente del Instituto Gerontológico de la Comunidad Valenciana
- Director del Máster de Envejecimiento y Salud. De la Universitat de València, Cursos 1991-1992.
- Director de la Escuela Universitaria de Enfermería Nuestra Señora de los Desamparados. Universidad de Valencia, 1996