

**DISCURSO DE RECEPCIÓN
DEL ACADÉMICO ELECTO ILMO. SR. DR.
D. José Viña Ribes**

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL ACADÉMICO NUMERARIO ILMO. SR. DR.
D. Fernando Bonilla Musoles**

Leídos el 16 de Enero de 2007
VALENCIA

**DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO,
Ilmo. Sr. Dr. D. José Viña Ribes,
*El envejecimiento: un fenómeno fisiológico***

EXCMO. SR. PRESIDENTE,
EXCMOS. E ILUSTRÍSIMOS SRES. ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES,

PARAFRASEANDO A D. MIGUEL DE CERVANTES, en el espléndido prólogo del Quijote: “Sin juramento me podrán creer que quisiera que este discurso fuera el más hermoso, el más gallardo y más discreto que pudiera imaginarse. Pero no he podido yo contravenir a la orden de la naturaleza, que en ella cada cosa engendra su semejante”

Y así en estos momentos solemnes en mi vida, me embarga la emoción. Ocupar un lugar en esta docta Academia es un don que no podía esperar cuando inicié mi andadura profesional en la Facultad de Medicina en el ya lejano 1970.

Comenzaba entonces el maravilloso proceso, en el que estoy y estaré siempre, de aprender el sagrado arte de la medicina. Cierro los ojos y aún puedo ver a aquel joven que entraba por primera vez en el majestuoso vestíbulo de la Facultad de Medicina con fascinación en la mente y esperanza en el corazón.

En una España, y en una Valencia, que eran muy distintas a las actuales, con menos medios materiales tuve, sin embargo, la gran suerte de encontrar unos maestros que colmaron mi esperanza juvenil.

A algunos les veo aquí hoy y me honran con su presencia, aún me tiemblan las piernas al dirigirme a ustedes... Otros se fueron. Con todos tengo una deuda de gratitud que no hace sino agrandarse con el tiempo.

Mi vida profesional, y mi vida toda, está marcada por la figura de mi padre que me antecede en este sillón en la Real Academia. Es costumbre que el académico que ingresa, glose la figura del que le precede. Mi admiración, que roza la veneración, por mi padre hace que me resulte imposible glosar su figura sin emocionarme. Creo que a lo más que puede aspirar una persona es, que al final de su vida, sus coetáneos le quieran. Me consta que muchos de sus discípulos y amigos se beneficiaron de sus enseñanzas y desarrollaron hacia él un gran afecto. También me consta, porque me lo dijo cuando sus días ya estaban contados, que esta idea le confortó en esos últimos momentos. Mi padre me enseñó como enseñan los maestros, más con el ejemplo que con las palabras. Le tengo siempre presente.

También deseo destacar a otro maestro, ya desaparecido, que me marcó decisivamente y fue el Dr. D. Emilio López Botet. Durante los tres cursos clínicos de mis estudios de Medicina, tuve la fortuna de estar a su lado día a día tanto en la sala como en la Policlínica de D. Miguel Carmena, otro gran maestro. D. Emilio, además de Medicina, nos decía y escribió frases como esta: “El éxito no está en el resultado sino en el esfuerzo y la intención”.

Su impacto en mi desarrollo fue mayor de lo que casi nadie sabe y quiero dejar constancia de mi agradecimiento permanente mientras viva.

Hay otra persona cuya influencia en mi vida profesional ha sido formidable. El 24 de mayo de 1975 la Universidad de Valencia concedió el título de Doctor Honoris Causa al Prof. Hans A. Krebs. Al salir del acto celebrado en el paraninfo de nuestra Universidad, de nuevo temblándome las piernas y farfullando unas frases en mal inglés, me acerqué a él para pedir un autógrafo (que conservo) y amablemente al acabar de firmar, me preguntó dónde había aprendido inglés. Yo le dije algo así como: “En Oxford, al lado de donde usted trabaja... por cierto ¿puedo ir a trabajar con usted?” y así comenzó una relación que duró seis años, hasta su muerte y que ha marcado mi vida.

Quiero en este momento, queridos amigos, hacer una reflexión sobre la suerte. Tengo la impresión de que he tenido una suerte tremenda en mi vida. Les he hablado de la suerte que he tenido con los maestros cuya influencia ha marcado mi vida profesional. Les quiero también citar la suerte que tengo con los discípulos. He tenido, y tengo, unos discípulos espléndidos. Las relaciones que establecemos son duraderas y me llenan de satisfacción. El profesor Krebs, en sus memorias (1) refiere una anécdota del también Premio Nobel de Medicina, Max Delbruck quien dijo que “aquel que, sobrepasados los cincuenta años siempre entiende a sus discípulos, es que nunca tuvo un buen discípulo”. Aprendo de mis discípulos todos los días y, aunque no siempre les entiendo, me siento orgulloso de ellos.

He decido pronunciar este discurso sobre el envejecimiento como un proceso fisiológico. Ello se debe a dos factores, uno de orden personal y otro de orden profesional. El personal es que desde hace unos veinte años, e inducido por el Dr. Jaime Miquel, uno de los mejores gerontólogos del mundo, que postuló la teoría mitocondrial del envejecimiento me intereso por este fenómeno tanto a nivel molecular como celular. El segundo es que el envejecimiento es un fenómeno fisiológico cuyo estudio se inició en Valencia gracias al gran Arnau de Vilanova, que ya en el siglo XIV, en concreto en 1310, escribió un opúsculo titulado *De conservacio juventus et retardanda senectute*. Sin embargo, más de seis siglos transcurrieron hasta que D. Manuel Beltrán Báguena retomó el asunto, publicó sus primeros trabajos en el campo de la Geriatria y, junto con D. Teófilo Hernando y D. Francisco Grande Covián, entre otros, fundó en 1948 la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Esta sociedad, reconoció los méritos de D. Manuel instituyendo el Premio Beltrán Báguena. En 2004, la Sociedad me honró con la concesión del Premio Beltrán Báguena por nuestros estudios sobre las bases fisiológicas del envejecimiento.

Deseo, en este solemne momento, rendir homenaje a la memoria del insigne maestro.

Envejecer es normal. El envejecimiento, qué duda cabe, tiene aspectos sociológicos (de gran importancia), económicos, psicológicos y patológicos, esto es, las enfermedades asociadas al mismo. Pero el fenómeno fundamental del envejecimiento es algo que ocurre en el organismo normal y por tanto objeto de estudio por el fisiólogo.

1. Definición de envejecimiento

Podemos definir el envejecimiento como la suma de todos los cambios que ocurren en un organismo con el paso del tiempo y que conducen a pérdidas funcionales y a la muerte (2). Esta definición apunta hacia la idea de establecer mecanismos fisiológicos comunes entre el desarrollo y el envejecimiento. De hecho, el envejecimiento puede entenderse mejor desde el prisma del desarrollo.

Un problema fundamental y relacionado con la definición del envejecimiento, es la determinación del momento en el cual empieza éste.

Se puede considerar que el envejecimiento empieza a partir del momento en el que termina el desarrollo. El comienzo del envejecimiento debe tomarse como un parámetro relativo. Una atleta dedicada a la gimnasia rítmica puede considerarse «mayor» a la edad de 25 años; sin embargo, para la mayor parte de las actividades de la vida, no podemos considerar que esta persona sea vieja. Se considera que el envejecimiento se manifiesta a partir del momento de la máxima vitalidad: alrededor de los treinta años en el ser humano.

En cualquier caso la mayoría de los autores coinciden en señalar que cuando termina el proceso del desarrollo somático, empieza el proceso del envejecimiento.

El estudio del envejecimiento se complica por el hecho conocido como envejecimiento diferencial: no todos los individuos envejecen al mismo ritmo ni todos los órganos y sistemas del mismo individuo lo hacen a la vez. Existe, pues, un envejecimiento diferencial entre individuos de la misma especie y entre órganos de un mismo individuo.

Un aspecto importante, desde el punto de vista celular, es el siguiente: para algunos autores, sólo envejecen las células post-mitóticas, es decir, las que han perdido la capacidad de dividirse. Sin embargo Hayflick en los años sesenta (3), utilizando células en cultivo, determinó que el número de divisiones que puede sufrir una célula está determinado genéticamente y definió el «límite de Hayflick» como el máximo número de veces que una célula puede dividirse antes de degenerar y morir. Este concepto presenta el problema de que puede considerarse al límite de Hayflick como un asunto relacionado con la diferenciación y no con el envejecimiento celular.

En este sentido, las células dejan de dividirse porque se han diferenciado y no porque han envejecido.

Análogamente al «límite de Hayflick», parece ser que la longevidad máxima de una especie está genéticamente predeterminada. En la especie humana, alrededor de unos 120 años. No hay registros adecuados de la longevidad máxima en nuestra especie. En algunas aldeas del Cáucaso, en Siberia y en algunos poblados andinos en el Ecuador se ha informado de la existencia de personas de 130 años, y aún más. La edad de estas personas no está claramente documentada y, de momento, debemos cifrar en unos 120 años la máxima longevidad de nuestra especie.

2. Características del envejecimiento

Con el envejecimiento aparecen una serie de cambios (morfológicos, funcionales y bioquímicos) que conducen a fallos funcionales y la muerte. Estos cambios han sido bien sistematizados del siguiente modo:

1. Con el envejecimiento existe un aumento de la tasa de mortalidad después de la maduración.

En efecto, la observación de las curvas de supervivencia (ver más adelante) nos lleva a concluir que la tasa de mortalidad, se mantiene relativamente constante, para luego acelerarse bruscamente en las fases tardías de la vida.

2. El envejecimiento conlleva cambios en la composición del organismo.

Estos cambios moleculares conducen a sutiles alteraciones en las células y tejidos que suponen una dificultad al organismo para mantener la homeostasis, que es típica de los organismos viejos.

3. Existe una gran cantidad de cambios funcionales progresivos que tienden a un deterioro general del organismo.

Una característica fundamental del organismo envejecido es la pérdida de la capacidad para recuperarse de las agresiones.

Más que cambios en los valores del estado estacionario, lo que se pierde es la capacidad de mantener los valores normales.

En una palabra, se pierde capacidad homeostática. Por ejemplo, la glucemia basal casi no decae con la edad; sin embargo la capacidad para recuperar el valor de la misma tras la ingesta de carbohidratos disminuye mucho. Además, no todos los parámetros cambian igual con el envejecimiento. Ya he mencionado que la glucemia basal cambia poco con la edad. La función renal, sin embargo decae mucho con los años.

4. Existe una mayor susceptibilidad del organismo envejecido a enfermedades de varios tipos.

Posiblemente esto se deba, al menos en parte, a un marcado deterioro del sistema inmune: de hecho en el viejo se altera la práctica totalidad de las funciones de este sistema. Mientras que la respuesta a antígenos exógenos se ve disminuida, la respuesta a los endógenos aumenta. Esto conduce a un aumento en la incidencia de enfermedades autoinmunes. Estudios recientes han demostrado que es posible mejorar la competencia del sistema inmune mediante la administración de antioxidantes como las vitaminas C y E. El hecho de que existan enfermedades que se relacionan con el envejecimiento no significa que el envejecimiento en sí se pueda considerar como una patología.

3. Teorías de envejecimiento

He revisado muy recientemente las teorías del envejecimiento.

Sugiero al lector interesado en el asunto la consulta de este artículo (4). En su revisión de 1990 Medvedev (5) afirma que hay más de 300 teorías del envejecimiento y el número sigue aumentando. Esto es la consecuencia natural del progreso muy rápido de nuestra comprensión de los fenómenos biológicos y de la aplicación a la investigación gerontológica de muchos enfoques y métodos nuevos. Casi cada descubrimiento importante en biología celular y molecular ha dado lugar a una nueva familia de teorías de envejecimiento, o nuevas versiones avanzadas de teorías más antiguas. La tarea de revisar las teorías del envejecimiento se ha vuelto mucho más difícil ya que un gran número de estas teorías son *muy selectivas* o están *anticuadas*. Por otra parte, algunas antiguas hipótesis de los comienzos de la ciencia gerontológica hicieron posible la gran revolución científica en nuestra comprensión del envejecimiento que ahora presenciamos.

Estamos de acuerdo con estas opiniones y con la conclusión de Medvedev (5) de que la expectativa de que surja una teoría verdaderamente unificada, o de causa única del envejecimiento no es realista.

Y se acepta generalmente que aún no disponemos de todas las piezas del rompecabezas del envejecimiento. No obstante, sí que creemos posible ofrecer soluciones preliminares a dicho problema integrando varias teorías complementarias, clásicas y modernas, que ofrecen explicaciones lógicas de los cambios que tienen lugar a varios niveles de organización biológica.

Las teorías del envejecimiento junto a una selección de datos que las apoyan se refieren al envejecimiento normal *in vivo* (caracterizado por la involución fisiológica) y no a las enfermedades asociadas al envejecimiento que pueden incluir uno o más síndromes degenerativos específicos. Así pues, podemos afirmar que existen muchas teorías para dar una explicación al fenómeno del envejecimiento y aun hoy en día no se sabe a ciencia cierta cuáles son las causas que lo provocan. Podemos dividir las en:

Teorías Orgánicas: inmunológica, neuro-endocrina.

1. *Teorías celulares*: Límite de la Duplicación Celular. Telómeros y telomerasa.

2. *Teorías de envejecimiento programado*: Programa Genético de Envejecimiento.

3. *Teorías evolutivas*.

4. *Teorías moleculares*: Acumulación de Productos de Desecho, Entrecruzamientos, Mutaciones Somáticas, "Errores Catastróficos", Teoría del "desgaste" Teoría de los Radicales libres, que reviso a continuación. Una de las teorías más relevantes para explicar el envejecimiento es la Teoría del Envejecimiento por Radicales Libres, que fue propuesta inicialmente por Harman en la década de los años 50 (6).

La Teoría de los Radicales Libres propone que éstos son los responsables del daño oxidativo asociado a la edad. Los sistemas antioxidantes no son capaces de hacer frente a todas las especies reactivas de oxígeno que se generan continuamente a lo largo de la vida de la célula, lo que acaba provocando un daño oxidativo en ella, y por extensión sobre los tejidos.

Existen muchas pruebas experimentales a favor de esta teoría.

Los animales viejos presentan mayores índices de oxidación y se acumulan proteínas oxidadas, formas oxidadas del DNA y de lípidos (7, 8). En principio, esto podría atribuirse a una tasa mayor de radicales libres generados por los organismos viejos. Otras evidencias experimentales que soportan esta teoría como posible causa del proceso de envejecimiento, son el aumento de la vida media obtenido incrementando las defensas antioxidantes y la implicación de las especies de oxígeno reactivas en los procesos degenerativos relacionados con la edad (9). Se ha comprobado que la administración de antioxidantes puede aumentar la vida media en moscas (10, 11). Así mismo, Orr y Sohal han encontrado recientemente que la expresión simultánea de los genes de la superóxido dismutasa cobre/zinc y de la catalasa en *Drosophila melanogaster* transgénicas aumenta su vida máxima (12).

Por otra parte, los Radicales libres de oxígeno y los peróxidos son generados continuamente en la cadena de transporte mitocondrial (13, 14). Además, cerca del 1-2% del

oxígeno usado por la mitocondria de mamíferos en estado 4 no da lugar a agua, sino especies activadas del oxígeno (13, 14).

En el laboratorio hemos usado la base de esta teoría de envejecimiento para ponerla a prueba experimentalmente. La idea es determinar si la administración de antioxidantes modifica el daño oxidativo asociado al envejecimiento y por tanto si esto podría alargar la vida o, al menos, disminuir el deterioro que se asocia a la edad.

Vimos que la administración de antioxidantes tales como la vitamina C y E puede disminuir el daño molecular asociado al envejecimiento.

En concreto, observamos que la administración de vitaminas C y E disminuye la tasa de oxidación del glutatión mitocondrial y disminuye también el daño oxidativo al DNA mitocondrial (15). Igualmente, observamos que nunca es tarde para empezar.

Cuando administramos vitaminas a ratones en etapas tardías de su vida, observamos ciertas mejoras en parámetros bioquímicos asociados al envejecimiento tales como la oxidación de lípidos y de proteínas.

Por tanto, la idea de que la administración de antioxidantes debía hacerse desde el nacimiento no es exacta. Es verdad que cuanto antes se empiece mayores serán los efectos, pero se puede, desde luego, mejorar los daños asociados al envejecimiento aunque se empiece en la edad madura (16).

Los experimentos que refiero hasta aquí, nos muestran la posibilidad de obtener efectos beneficiosos sobre el envejecimiento administrando antioxidantes exógenos. Sin embargo, dado que la célula posee enzimas antioxidantes, esto es, sistemas catalíticos que permiten detoxificar los radicales libres pensamos que quizá sería lo mejor, más que administrar antioxidantes exógenos, estimular la actividad de los endógenos. Así, iniciamos una serie de estudios en la cual se administran compuestos llamados flavonoides de gran interés porque, según se vio más tarde, más que actuar como antioxidantes ellos mismos, actúan estimulando la expresión de genes que codifican enzimas antioxidantes. El primero de estos estudios fue realizado mediante la administración del extracto de la raíz de Ginkgo biloba que se toma habitualmente en países del Lejano Oriente como Corea, Japón, China y otros. El extracto de raíz de Ginkgo posee flavonoides que estimulan la síntesis endógena de enzimas antioxidantes. Vimos en el laboratorio que la administración de dosis relativamente pequeñas de este extracto tenía un potente efecto antioxidante (17). Este estudio nos llevó a plantearnos el más actual en este momento en el laboratorio en el contexto del envejecimiento que es el de por qué las mujeres viven más que los hombres y puedo adelantar ya en este momento, que ello se debe a la presencia de estrógenos cuya actividad hormonal supone la activación de genes asociados a la longevidad. Pero esto, lo detallo más en una sección posterior de este discurso.

4. Biomarcadores de envejecimiento

Llamamos biomarcadores de envejecimiento a parámetros o grupos de parámetros que permiten determinar la edad real, biológica, no cronológica, de un individuo. El tiempo es solamente un modo indirecto de medir el envejecimiento. Esta observación tiene mucho interés si se considera la expectativa de vida de una especie, como la humana, cuya longevidad máxima sea de unos 120 años y de otra especie cuya longevidad máxima, como la *Drosophila*, sea de sólo 60 días. El tiempo absoluto es, por tanto, un concepto relativo de envejecimiento que depende, fundamentalmente, de las especies, pero también de modificaciones individuales en cada especie y de cambios en el «bienestar» del grupo. Es, por tanto, del mayor interés el poder disponer de marcadores de envejecimiento.

Como he señalado anteriormente, la determinación de la edad biológica de un individuo es multifactorial y requiere, no sólo una prueba sino una batería de ellas. Así, existen varios tipos de marcadores tales como los antropométricos, por ejemplo el índice de masa corporal, que decrece con la edad; marcadores psicológicos, como la capacidad de reaccionar a estímulos sensoriales o de resolver operaciones matemáticas mentalmente; marcadores fisiológicos, como la capacidad vital o marcadores bioquímicos, como la tasa de colesterol-LDH o, tal y como ha demostrado Calvin Lang (17), el nivel de glutatión en sangre.

Las características que deben reunir los marcadores de envejecimiento son las siguientes:

a. Un parámetro de envejecimiento debe ser fácil de determinar y poco invasivo. En efecto un parámetro de envejecimiento que supusiese, por ejemplo, obtener muestras de tejido cerebral de un individuo, sería un mal parámetro ya que no podría utilizarse manteniendo la vida de este individuo.

b. Debe ser muy reproducible. Es decir, debe presentar poca variabilidad entre individuos de la misma especie.

c. Debe poder reflejar con claridad cambios que ocurren en periodos cortos de tiempo. Evidentemente, cuando se establecen modificaciones experimentales que tiendan a «mejorar» el envejecimiento de un individuo, los cambios se deben poder observar al cabo de periodos de tiempo relativamente cortos. Por ejemplo, si pretendemos administrar vitaminas antioxidantes a un grupo de personas y determinar si mejoran su situación psíquica y física, deberemos plantear la suplementación de la dieta de estas personas durante un período de un año o como máximo dos. Los marcadores de envejecimiento que estudiemos, deben cambiar suficientemente en un período de este tipo, es decir de aproximadamente del uno por ciento de la duración máxima de la vida. No tendría sentido plantear un parámetro de envejecimiento que cambiara sólo entre edades extremas de la vida como la infancia y la senectud.

d. Los cambios estudiados deben ser esenciales. Efectivamente, no puede considerarse como un parámetro biológico de envejecimiento aquello que suponga cambios accesorios. Así, la aparición de arrugas cutáneas no debe considerarse como un índice biológico de envejecimiento, ya que son fenómenos accesorios y no esenciales para la vida.

5. La esperanza de vida al nacer

La esperanza de vida al nacer es un índice que nos muestra el número de años que estadísticamente vivirá un individuo de una población que nace en un momento determinado. Es un concepto teórico, ya que la esperanza de vida al nacer puede cambiar durante el periodo vital de un individuo, en concreto si las condiciones de bienestar en la sociedad mejoran.

6. Envejecimiento de poblaciones: La curva de supervivencia

El envejecimiento de poblaciones es un concepto que puede inducir a confusión ya que se utiliza tanto en biología como en demografía.

Desde el punto de vista demográfico, no sólo depende de la supervivencia sino también de los movimientos de inmigración y de emigración. En este momento, me ciño al concepto biológico y analizaré el envejecimiento de grupos de individuos en poblaciones cerradas (sin movimientos migratorios). Para el análisis de la cinética de la mortandad debemos citar la ecuación de Gompertz según la cual, en una población definida y cerrada, la relación entre el número de individuos que mueren en un intervalo de tiempo determinado y el número de supervivientes al principio de dicho intervalo aumenta exponencialmente con la edad de la población. Recientemente se ha encontrado mutantes del nematodo *Caenorhabditis-Elegans* que tienen una mayor longevidad y un menor índice de Gompertz que los individuos normales. Esto demuestra la implicación del genoma en la longevidad máxima.

Llamamos curva de supervivencia a la que representa el porcentaje de individuos de una población que sobreviven en función del tiempo. La curva puede adoptar diversas formas dependiendo del «bienestar» de la población. Se observa que la curva en un medio favorable tiende a la rectangularización: un gran porcentaje llega a edades avanzadas. En la curva que representa a una población en un medio hostil sólo una pequeña parte de la población llega a edades avanzadas, próximas a la edad máxima. Sin embargo, debe notarse, que la edad máxima de la especie en ambas circunstancias es la misma. Jaime Miquel (18), señaló que existe una gran semejanza entre las curvas de mortalidad en especies tan distintas como las moscas *Drosophila*, los ratones y la especie humana. En las tres especies son prácticamente superponibles si en el eje de abscisas ponemos días para las moscas, meses para los ratones y años para la especie humana. Esta notable similitud de las curvas de población nos indica que la estructura de las mismas se ha mantenido a lo largo de la evolución de las especies y es, por tanto, un fenómeno biológico de carácter general.

7. La duración máxima de la vida

He señalado antes que la existencia de una población de cualquier especie en un medio favorable u hostil no altera la vida máxima; sólo «rectangulariza» la curva de supervivencia. La longevidad máxima, o mejor, el potencial de longevidad máxima (en el término inglés acuñado internacionalmente: *maximum life span potential*, mlsp) depende de la naturaleza de la información génica codificada para cada especie. Puede ser modificada mediante mutaciones, pero no mediante mejoras en las condiciones de vida de cada especie. Se ha podido establecer una relación entre varios parámetros celulares y la duración máxima de la vida. Una de las teorías sobre el envejecimiento más aceptada y fecunda, es la de los radicales libres. Se postula que éstos causan daños en componentes celulares que conducen a las pérdidas en la función asociadas al envejecimiento. La célula se defiende contra estos radicales mediante la acción de los antioxidantes.

La duración máxima de la vida es muy distinta entre especies relativamente próximas en la escala filogenética. Así un chimpancé tiene una longevidad máxima de unos 45 años, un gorila de unos 39 años y, sin embargo un ser humano de unos 120 años.

8. La longevidad media ha aumentado más en el siglo XX que en toda la historia de la Humanidad

Uno de los mayores logros de la medicina ha sido conseguir que en las naciones civilizadas la esperanza de vida al nacer haya cambiado más en los últimos 70 años que en los 2.000 años anteriores.

En efecto, los avances de la medicina especialmente de la medicina preventiva y también la aparición de los antibióticos, junto con los grandes progresos en la nutrición, han hecho que la esperanza de vida al nacer, que era de aproximadamente de 35 años a principios de siglo, sea de unos 80 años en la actualidad. Siempre es superior en la mujer que en el hombre, por razones que hemos investigado, y que se detallarán más adelante. Los cambios en la esperanza de vida al nacer junto al hecho de que, en la mayoría de los países, la jubilación se alcanza a los 65 años, ha hecho que se introduzca un concepto similar a la esperanza al nacer: la esperanza de vida a los 65 años. Esta puede definirse como el número de años que, estadísticamente, en una población, vivirá un individuo que tenga 65 años en un momento determinado.

Es muy poco probable que en el futuro ocurran cambios que supongan aumentos en la esperanza de vida del calibre del que acabamos de comentar. En efecto, la mayor parte de las enfermedades, exceptuando los accidentes de tráfico y algunas formas de cáncer, ocurren fundamentalmente en edades relativamente avanzadas de la vida.

Se ha demostrado que la eliminación total de enfermedades que tienen una gran incidencia y causan muchas muertes, como por ejemplo las enfermedades cerebrovasculares o la diabetes, desde el momento del nacimiento o bien después de la edad de 65 años, causarían el mismo aumento en la esperanza de vida. Además éste sería muy modesto. Por ejemplo la eliminación de la diabetes supondría un aumento de sólo 0,2 años en la esperanza de vida y el de todas las enfermedades cardiovasculares de 1,3 años. La curación de todas las formas de cáncer, no supondría un avance en la esperanza de vida mayor de 2 años. Estas cifras nos muestran que es muy difícil aumentar la esperanza de vida muy por encima de los niveles en que se encuentra en la actualidad. Los cambios que han ocurrido en el presente siglo, resultado del esfuerzo común de la medicina social e higiene, de la nutrición, y en general de las mejoras ocurridas en la sociedad, es muy poco probable que puedan repetirse.

9. La diferente longevidad entre machos y hembras

Es conocido el hecho de que las mujeres viven más que los hombres. Como he dicho antes, la esperanza de vida, en Europa, se ha duplicado entre 1900 y 1992. En todos los casos la esperanza de vida de las mujeres supera a la de los hombres. Es más, el porcentaje de diferencia de longevidad entre ambos géneros es mayor en aquellas épocas en las que la mortalidad es debida fundamentalmente a enfermedades asociadas al envejecimiento. De hecho, en España en 1900, la esperanza de vida para los hombres era de 33.7 años y para las mujeres de 35.1, es decir, un 3.8% superior en mujeres frente a hombres.

En 1992, la esperanza de vida de los hombres era de 73.7 años, mientras que la de las mujeres era 83.8, lo cual supone un 9.9% más en las mujeres que en los hombres.

La base de la diferencia de esperanza de vida entre hombres y mujeres está aún por esclarecer. Este fenómeno no es atribuible exclusivamente a diferencias sociológicas, puesto que también se reproduce en otras especies. En nuestro laboratorio, las ratas Wistar hembras muestran un 16% más de vida media que las ratas Wistar machos, y este caso ambos géneros están sometidos a las mismas condiciones de vida.

10. El papel de los radicales libres en el proceso de envejecimiento. Importancia para explicar la diferente longevidad entre sexos

Como he indicado antes, existen muchas teorías sobre el envejecimiento (3, 4). He puntualizado asimismo, que una de las teorías más relevantes es la de los radicales libres (6), que propone que éstos están implicados en el daño celular que acompaña al envejecimiento y a enfermedades relacionadas con el mismo.

Las mitocondrias constituyen la fuente principal de radicales libres de las células. Los daños producidos por los radicales libres asociados al envejecimiento se centran fundamentalmente en los componentes mitocondriales (15, 18, 19).

Nuestro grupo ha estudiado el estrés oxidativo mitocondrial en machos y hembras para tratar de dilucidar los mecanismos moleculares por los cuales las hembras son más longevas que los machos.

Las mitocondrias son la fuente principal generadora de radicales libres en las células (13, 14). Las mitocondrias aisladas de ratas hembra producen aproximadamente la mitad de peróxidos en comparación con las mitocondrias aisladas de sus congéneres machos. Sin embargo, la ovariectomía de las ratas conduce a una producción de peróxidos comparable a la obtenida en los machos. La terapia sustitutiva con estrógenos previene el efecto causado por la ovariectomía.

Además, los niveles de glutatión son mayores en mitocondrias aisladas de ratas hembra en comparación con los niveles obtenidos en los machos. Una vez más, la ovariectomía disminuye los niveles de este antioxidante, y el reemplazo con estrógenos previene esta disminución (10). Todas estas diferencias se deben a una mayor expresión de las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa y Mn-superóxido dismutasa en las ratas hembra respecto a los machos. Las hembras se comportan como dobles transgénicos que sobre-expresan estas dos enzimas antioxidantes, las cuales les confieren una protección extra frente al estrés oxidativo asociado al envejecimiento.

Determinamos también la expresión de un marcador de envejecimiento relacionado a su vez con el estrés oxidativo como es la subunidad 16S del RNA ribosomal, y observamos que la expresión de la misma está disminuida en los machos, por tanto, con la misma edad cronológica es como si los machos tuvieran una mayor edad biológica.

Concluyendo, existen datos experimentales que apoyan la existencia una base biológica para las diferencias de longevidad halladas entre machos y hembras, y no sólo las diferencias sociológicas subyacen de ellas (20, 21, 22).

11. La medicina antienvjecimiento

Es del mayor interés definir este concepto en sus correctos términos.

Empezaré describiendo qué no es la medicina antienvjecimiento y lo haré así porque existe una enorme cantidad de errores que llevan a no entender esta rama de la medicina. La medicina antienvjecimiento no es una ciencia que pretenda detener el envejecimiento ya que ésto es imposible. Tampoco es una ciencia que proponga remedios mágicos para evitar el envejecimiento del organismo.

Esto lleva directamente a pensar que la medicina antienvjecimiento es un negocio sucio que intenta engañar a tontos. Naturalmente, la medicina antienvjecimiento no propone remedios mágicos y no es un negocio que pretenda engañar a la población. Tampoco es una ciencia que pretenda volver jóvenes a los viejos, esto es revertir los daños asociados al envejecimiento lo cual de nuevo es imposible. Por último, y esto es muy importante, la medicina antienvjecimiento no es geriatría. La geriatría es una rama de la medicina que trata del cuidado de los ancianos y del tratamiento de sus enfermedades y de su mejor

atención. Ningún geriatra entendería que la geriatría debe hacerse cargo de personas de cuarenta años. Sin embargo, la medicina anti-envejecimiento no es una parte de la medicina que deba tratar a personas en la última edad de su vida (para esto está la geriatría) sino durante la madurez para tratar de evitar a toda costa los daños que se asocian al envejecimiento de esa persona. Y llegado a este punto debemos plantearnos qué es la medicina anti-envejecimiento.

La medicina anti-envejecimiento sí que es la ciencia que persigue como objetivos los siguientes: adaptarse a los cambios que trae el tiempo y llegar a la vejez con los mínimos déficits y alteraciones y asimismo comprimir la morbilidad, esto es, conseguir que las enfermedades se acumulen, en caso de ocurrir, en las etapas muy terminales de la vida.

Esto, naturalmente, nos llevará a reducir considerablemente el gasto sanitario. Si mediante medidas “anti-aging” conseguimos que la población llegue más sana a las etapas finales de la vida podremos disminuir de modo muy considerable el serio problema que plantea el aumento de los gastos médicos asociados a la afortunadamente larga longevidad que hemos logrado.

12. El envejecimiento satisfactorio

Recientemente, una revista de información general, la revista *Time* (23), dedicó su prestigiosa portada y un artículo de fondo al fenómeno del envejecimiento y a la pregunta de cómo envejecer mejor. En ella, con su característico estilo periodístico, la revista indicaba una serie de personas que han envejecido satisfactoriamente.

Les llamaba “men ageing gracefully”. Entre ellos estaba el actor Paul Newman de ochenta años, el militar y político Colin Powell de sesenta y ocho años y el también actor Robert Redford de sesenta y nueve años. En todos los casos indicaban que en sus etapas tardías de la vida estas personas, como ha ocurrido con tantas otras, habían llevado a cabo tareas de gran trascendencia en sus diversas actividades. En el campo científico, existe un caso reciente de gran notoriedad: el científico americano Robert F. Furchgott después de jubilado, descubrió el llamado factor endotelial relajación de los vasos que después fue identificado como óxido nítrico. Por este descubrimiento, que repito, se hizo después de la jubilación, el Dr. Furchgott recibió el Premio Nóbel de Medicina hace pocos años.

13. ¿Qué podemos hacer para envejecer de una manera satisfactoria?

Recientemente se ha publicado que hay grupos de población en los cuales muchos individuos llegan a centenarios. Estos grupos de personas tienen unos comportamientos comunes. Por ejemplo en la isla de Okinawa sus habitantes mantienen durante mucho tiempo amistades sólidas, comen relativamente poco, y encuentran un sentido a la vida. De manera similar en Estados Unidos los Adventistas toman una dieta basada en los productos vegetales y tienen una fe religiosa muy profunda. Más próximos a nosotros, en Cerdeña sus habitantes beben vino moderadamente, tienen una vida familiar muy marcada y comen pequeñas cantidades de alimentos ricos en ácidos grasos polidesaturados, además de condimentar sus comidas con aceite de oliva. El factor común que se ha encontrado en todas estas poblaciones es que no fuman, tienen un importante sentido familiar, se encuentran integrados socialmente y además comen gran cantidad de productos de origen vegetal. Un importante estudio de carácter periodístico-sociológico ha sido publicado en la revista *National*

Geographic en su reciente número de noviembre de 2005 (24).

Existe una gran cantidad de evidencia sociológica que nos orienta hacia donde podemos ir para tener una vejez que requiera menos cuidados y que por tanto sea más satisfactoria para el individuo.

14. Conclusiones finales

El objetivo final de los estudios sobre envejecimiento, es entender los mecanismos del mismo. Entendiéndolos, podremos actuar de modo científico para mejorar la vida de las personas mayores. Hoy sabemos que esto puede lograrse mediante la aplicación de procedimientos que propone la medicina anti-envejecimiento la cual se basa en estudios que derivan de la gerontología y de la observación de conductas saludables que han llevado

personas que han llegado a la senectud conservando la calidad de vida y el vigor que les hace sentirse realizados y felices y, por tanto capaces de ayudar a otras personas de su edad y de iluminar, con su ejemplo, el camino que debemos seguir las generaciones posteriores.

En el último análisis, en la vida, como nos enseña D. Quijote, lo importante es el camino, y no la posada. Mi padre y predecesor en este sillón en la Academia, en 1997 pronunció el discurso de apertura de curso en esta docta Institución (25). Lo terminó con estos versos que resumen la mejor filosofía de vida para aceptar con ilusión y esperanza el hecho de envejecer. Decía así:

*Un año más, no mires con desvelo
La carrera veloz del tiempo alado
Que un año más en la virtud pasado
Un paso más que te aproxima al cielo*
Que desde allí, el guíe mis pasos para servir con honor en esta
Real Academia.
Muchas gracias.

15. Referencias bibliográficas

1. KREBS, H.A. *Reminiscences and Reflections*. Clarendon Press.Oxford, 1980
2. FERNANDEZ-TRESGUERRES, J.A. *Fisiología Humana*, 3ª Ed.
3. HAYFLICK, L. (1991) Aging under glass. *Mutation Research* 256, 69-80. Madrid, 2005.
4. VIÑA, J., BORRAS, C., MIQUEL, J. (2007) *Theories of ageing: Areview*, IUBMB Life (en prensa).
5. MEDVEDEV ZA. (1990) An attempt at a rational classification of theories of aging. *Biol Rev*, 65, 375-398.
6. HARMAN D. (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontology*, 11, 298- 300.
7. STADTMAN ER. (1992) Protein oxidation and aging. *Science* 257, 1220-1224.
8. Dillard CJ, Tappel AL. (1984) "Fluorescent damage products of lipid peroxidation". *Methods Enzymol.* 105, 337-41.
9. CORBISIER, P. AND REMACLE, J. (1990). Involvement of mitochondria in cell degeneration. *European J. Cell. Biol.* 51, 173-182.
10. MIQUEL, J., ECONOMOS, A.C., FLEMING, J., JOHNSON JR. J.E. (1980) Mitochondrial role in cell aging. *Exp. Gerontol.* 15, 575-591.
11. VIÑA J., SASTRE J., ANTON V., BRUSEGHINI L., ESTERAS A., ASENSI M. EXS. (1992) Effect of aging on glutathione metabolism. *Protection by antioxidants* 62, 136-44.
12. ORR, W.C., SOHAL, R. (1994). Extension of Life-Span by Overexpression of Superoxide Dismutase and Catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science.* 263, 1.128-1.130.
13. BOVERIS, A. AND CHANCE, B. C. (1973). The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem.. J.* 143, 707-716.
14. CHANCE B, SCHOENER B, OSHINO R, ITSHAK F, NAKASE Y. (1979) Oxidation-reduction ratio studies of mitochondria in freezetrapped samples. NADH and flavoprotein fluorescence signals. *J. Biol. Chem..* 254, 4.764-4.771.
15. GARCIA DE LA ASUNCION, J., MILLAN, A., PLA, R., BRUSEGHINI, L., ESTERAS, A., PALLARDO, F.V., SASTRE, J., VIÑA, J. (1996) Mitochondrial glutathione oxidation correlates with age-associated oxidative damage to mitochondrial DNA. *FASEB Journal* 10, 333-338.
16. PALLARDO, F.V., ASENSI, M., GARCIA DE LA ASUNCION, J., ANTON, V., LLORET, A., SASTRE, J., VIÑA, J. (1998) Late onset administration of oral antioxidants prevents age-related loss of motor co-ordination and brain mitochondrial DNA damage. *Free Radical Research* 29, 617-623.

17. LANG, C.; SCHNEIDER, D.; NARYSHKIN, S. (1982) Further evidence on blood glutathione as an index of aging women. In *Proceedings of the 35th Meeting of the Gerontological Society of America*. p. 54.
18. MIQUEL, J. (1991) An integrated theory of aging as the result of mitochondrial DNA mutation in differentiated cells. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 12, 99-117.
19. SASTRE, J., PALLARDO, F.V., PLA, R., PELLIN, 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, 1.199-1.205.
20. BORRAS, C., SASTRE, J., GARCIA-SALA, D., LLORET, A., PALLARDO, 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.
21. VIÑA, J., BORRAS, C., GAMBINI, J., SASTRE, J., PALLARDO, F.V. (2005) Why females live longer than males? Importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds. *FEBS Letters*; 57, 2.541-2.545.
22. VIÑA, J., BORRAS, C., GAMBINI, J., SASTRE, J., PALLARDO, F.V. (2005) Why females live longer than males: control of longevity by sex hormones. *Science (SAGE)* Jun 8; 2005 (23), p. 17.
23. LIVING longer better. *Time*, 24 octubre 2005.
24. THE SECRETS of living longer. *National Geographic*, (Noviembre) 2005.
25. JOSE VIÑA-GINER. *Fisiología del envejecimiento. Aspectos básicos y clínicos*. Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Discurso de apertura de curso 1997.

Premios docentes y de investigación recibidos

1. Premio Extraordinario del Doctorado. 12 de enero de 1979. Otorgante: Universidad de Valencia.
2. Premio Boehringer a la mejor investigación en Bioquímica realizada en España por un investigador de menos de 35 años. Septiembre 1985. Otorgante: Sociedad Española de Bioquímica.
3. Premio Nacional de Investigación para en Envejecimiento. Abril 1998. Otorgante: Real Academia Nacional de Medicina.
4. Premio Danone a la mejor trayectoria de investigación en Nutrición. Diciembre 1998. Otorgante: Instituto Danone.
5. IX Premio especial Nestlé sobre nutrición infantil. Mayo 2004. Otorgante: Asociación Española de Pediatría.
6. Premio SEGG de Investigación en Geriatria y Gerontología. Junio 2004. Otorgante: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología.
7. Premio Alberto Sols a la mejor labor investigadora. Noviembre 2004. Otorgante: Ilmo. Ayuntamiento de Sax.
8. VIII Premios Fundación 3M a la Innovación (investigación en la enfermedad de Alzheimer). Julio 2006. Otorgante: Fundación 3M.

Tesis doctorales dirigidas

1. *Mecanismo molecular de la citotoxicidad de la cisteína*. Guillermo Sáez Tormo. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1983.
2. *Estudio del mecanismo de captación de aminoácidos por la glándula mamaria de la rata lactante*. Inmaculada Puertes Casañ. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1983
3. *Efectos metabólicos de los anestésicos halogenados*. Ricardo Bolinches Bolinches. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1984

4. *Mecanismos de la captación de aminoácidos por la glándula mamaria de rata lactante. Influencia del estado nutricional.* Juan Montoro Soriano. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1984.
5. *Estudio sobre el mecanismo facilitador de la salida de iones calcio de hígado de rata. Papel de los nucleótidos de nicotinamida y de los grupos tioles.* José Estrela Arigüel. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1985.
6. *El ciclo del enlace gamma-glutamilo: papel de la oxoprolina en la captación de aminoácidos por la glándula mamaria de rata lactante.* Argimiro Rodríguez Jerez. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1986.
7. *Estudio de la lipogénesis de novo en ratas alimentadas ad libitum y con dieta a tiempo restringido.* Federico Pallardó Calatayud. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1986.
8. *Estudio acerca del mecanismo hepatoprotector del glutatión oral y del mecanismo de la citotoxicidad de la cisteína.* Carmen Pérez- Sánchez Moreno. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1987.
9. *Estudio del glutatión en la oclusión coronaria experimental del perro.* Alfredo Montoro Soriano. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1987.
10. *Papel del ciclo del enlace gamma- glutamilo en el metabolismo de los aminoácidos en distintos tejidos de mamíferos.* Pilar Blay Albors. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1988.
11. *Estudio del metabolismo hepático de roedores en el envejecimiento.* Juan Sastre Belloch. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1989.
12. *Inducción de la actividad cistationasa en recién nacidos pretérmino y a término. Importancia en el metabolismo de aminoácido azufrados.* Fernando García-Sala Viguier. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1990.
13. *Metabolismo del glutatión en el cristalino: cambios durante el envejecimiento y la cataratogénesis.* José V. Ferrer Valls. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1990.
14. *Fallo respiratorio agudo y sepsis. Modificaciones hemodinámicas y del intercambio gaseoso durante la hipo, normo e hipercapnia.* Jesus Hector Boix Ruiz. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1993.
15. *Envejecimiento y Glutatión: Efecto de los antioxidantes tioles sobre el proceso de envejecimiento.* Vicente Antón Crespo. (Premio Extraordinario del Doctorado 1995). 1993.
16. *Papel del envejecimiento mitocondrial en el metabolismo hepático.* Rosa M^a Pla Vidal. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1995.
17. *Envejecimiento mitocondrial y su prevención mediante antioxidantes.* Aranzazu Millán Domínguez. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1996.
18. *Mecanismo de la aparición de estrés oxidativo asociado al ejercicio físico agotador. Estudios en ratas y seres humanos.* Gonzalo Sanchis Fernández de Córdoba. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1996.
19. *Estudio del daño oxidativo del ADN por 3' azido-3'-desoxitimidina (AZT). Posible efecto preventivo de los antioxidantes orales.* María Luisa del Olmo Hinojal. 1996.
20. *Valoración del estrés oxidativo en la transición fetal neonatal.* Jesús Catalá Sáez. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1996.
21. *Regulación de la expresión de la γ -cistationasa en distintas situaciones fisiológicas y patológicas.* José Antonio Martín Cano. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1998.
22. *Papel del estrés oxidativo en la muerte celular por apoptosis. Estudios en fibroblastos in vitro y en glándula mamaria in vivo.* Juan Miguel Esteve Esteve. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1998.
23. *Papel de los radicales libres de oxígeno en el daño causado por el ejercicio físico agotador.* Amparo Gimeno Monrós. 1998
24. *Papel de los radicales libres en la fisiopatología de la Diabetes mellitus.* M^a Carmen Desco Esteban. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 1998.
25. *Papel de estrés oxidativo en el envejecimiento cerebral y en la enfermedad de Alzheimer.* Ana Lloret Alcañiz. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 2002.

26. *Efecto del Ejercicio Físico Agotador sobre el Estrés Oxidativo asociado al Envejecimiento*. Rafael Aranda Malavés. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 2003.
27. *Importancia del estrés oxidativo en la diferencia de longevidad entre machos y hembras*. Consuelo Borrás Blasco. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 2003.
28. *Efectos ex vivo de las emulsiones lipídicas parenterales: neutrófilos y linfocitos humanos*. María de los Desamparados Buenestado Cantador. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 2005.
29. *Papel de los radicales libres en el ejercicio físico agotador. Efecto de la administración de antioxidantes*. M^a Carmen Gómez Cabrera. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 2004.
30. *Papel regulador de la enzima xantina oxidasa en el proceso apoptótico. Estudio en glándula mamaria de rata*. Ariana Diana Rus. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 2005.
31. *Alcoholismo crónico y estrés oxidativo en hígado. Posible prevención mediante la administración de antioxidantes*. Juan Bautista Miñana Serrano. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 2005.
32. *Efecto de la administración de antioxidantes orales en las adaptaciones al ejercicio físico*. Elena Doménech de Antonio. Universidad de Valencia. Facultad de Medicina. 2006.

Publicaciones y documentos científico-técnicos

1. CABO, J., PALLARDO, F., VIÑA RIBES, J., SOPENA, M., VIÑA GINER, J. (1974) Actividad ATPásica de los homogenados de miocardio sano, isquémico y necrosado. *Medicina Española* 71: 249-253.
2. CABO, J., PALLARDO, F., VIÑA RIBES, J., SOPENA, M., VIÑA GINER, J. (1974) Actividad succinato-citocromo c reductásica de los homogenados de miocardio sano, isquémico y necrosado. *Medicina Española* 72: 14-19.
3. VIÑA RIBES, J., BAUTISTA, M.P., PASCUAL, J. (1974) Activité lactico-deshydrogenasiq (LDH) des tissus necrosés par infarctus expérimental du myocarde *Revue de Medecine de Toulouse* pp. 140 (abst.).
4. FRASQUET, M.I., TINEO, P., VIÑA RIBES, J., ANTON V. (1977) Estudio experimental de un nuevo agente antialoxánico. *Revista Española de Fisiología* 33: 347-348.
5. VIÑA, J., HEMS, R., KREBS, H.A. (1978) Maintenance of glutathione content in isolated hepatocytes. *Biochemical Journal* 170: 627-630.
6. VIÑA, J., HEMS, R., KREBS, H.A. (1978) Reaction of formiminoglutamate with liver glutamate dehydrogenase. *Biochemical Journal* 170: 711-713.
7. KREBS, H.A., HEMS, R., VIÑA, J. (1978) Regulation of the hepatic concentration of reduced glutathione In: *Functions of glutathione in liver and kidney* (Edited by H. Sies & A. Wendel) Springer Verlag. Berlin, Heidelberg and New York.
8. KREBS, H.A., HEMS, R., VIÑA, J. (1978) Regulation of the hepatic concentration of reduced glutathione Hoppe-Seyler's. *Z. Physiol. Chem.* 359: 1031-1032 (Abst.).
9. VIÑA RIBES, J., VIÑA GINER, J. (1979) Regulation de la concentration de glutathion du système nerveux central chez le rat. *Journal Physiologie (Paris)* 75, 85 A (Abst.).
10. FRASQUET, M.I., GIMÉNEZ, A., PERALBA, J.L., VIÑA, J., ANTON, V. (1979) Diabetes alloxanique chez la rate pancréoprive. *Journal Physiologie (Paris)* 75, 6 A (Abst.).
11. FRASQUET, M.I., GIMÉNEZ, A., PERALBA, J.L., VIÑA, J., ANTON, V. (1979) Pancreatectomie totale chez le rat. Technique modifiée. *Journal Physiologie (Paris)* 75, 6 A (Abst.).
12. VIÑA, J., ESTRELA, J.M., GUERRI, C., ROMERO, F.J. (1980) Effect of ethanol on glutathione concentration in isolated hepatocytes. *Biochemical Journal* 188: 549-552.
13. VIÑA, J., ROMERO, F.J., ESTRELA, J.M., VIÑA, J.R. (1980) Effect of acetaminophen (paracetamol) and its antagonists on glutathione (GSH) content in rat liver. *Biochemical Pharmacology* 29: 1968-1970.

14. VIÑA, J., ROMERO, F.J., ESTRELA, J.M. (1980) Ethanol decreases glutathione (GSH) content in isolated hepatocytes. Naunyn-Schmiedeberg's *Archives of Pharmacology* 313, R 68 (Abst.)
15. VIÑA, J., PUERTES, I.R., ESTRELA, J.M., VIÑA, J.R., GALBIS, J.L. (1981) Involvement of γ -glutamyltransferase in amino-acid uptake by the lactating mammary gland of the rat. *Biochemical Journal* 194: 99-102.
16. VIÑA, J., PUERTES, I.R., SAEZ, G.T., VIÑA, J.R. (1981) Role of prolactin in amino acid uptake by the lactating mammary gland of the rat. *FEBS letters* 126: 250-252.
17. VIÑA, J., MONTORO, J.B., PUERTES, I.R., VIÑA, J.R. (1981) Control of amino acid uptake by the lactating mammary gland of the rat. *Biochemical Society Transactions* 9: 392.
18. VIÑA, J., PUERTES, I.R., VIÑA, J.R. (1981) Effect of premature weaning on amino acid uptake by the mammary gland of the lactating rats. *Biochemical Journal* 200: 705-708.
19. SORIA B., VIÑA, J. (1981) Collagenase and hyaluronidase pretreatment induces sensitivity to dtubocurarine in frog sciatic nerve. *Naturwissenschaften* 68: 530-531
20. VIÑA, J., BOIX, J.J., IZQUIERDO, M., IRADI, A. (1981) Role of γ -glutamyl transferase and glutathione in amino acid uptake by isolated hepatocytes in culture. *Biochemical Society Transactions* 10: 112-113.
21. VIÑA, J.R., GIMÉNEZ, A., MONTORO, J.B., BOLINCHES, R., VIÑA, J. (1982) Role des oestrogens sur la captation des acides aminés par la glande mammaire du rat. *Journal Physiologie (Paris)* 78, 10 A (Abst).
22. VIÑA, J., ROMERO, F.J., SAEZ, G.T., PALLARDO, F.V. (1983) Effect of cysteine and N-acetyl cysteine on GSH content of brain of adult rats. *Experientia* 39: 164-165.
23. ROMERO, F.J., VIÑA, J. (1983) A simple procedure for the preparation of isolated liver cells. *Biochemical Education* 11: 135-136.
24. VIÑA, J., SAEZ, G.T., WIGGINS, D., ROBERTS, A.F.C., HEMS, R., KREBS, H.A. (1983) The effect of cysteine oxidation on isolated hepatocytes. *Biochemical Journal* 212: 39-44.
25. VIÑA, J., VIÑA, J.R. (1983) Role of gamma glutamyl transpeptidase in the regulation of amino acid uptake by mammary gland of the lactating rat. In: *Functions of glutathione: Biochemical, toxicological and clinical aspects* (Edited by A. Larsson y cols.) 23-30 Raven Press Nueva York.
26. ESTRELA, J.M., SAEZ, G.T., SUCH, L., VIÑA, J. (1983) The effect of cysteine and N-acetyl cysteine on rat liver glutathione (GSH). *Biochemical Pharmacology* 32: 3483-3485.
27. VIÑA, J., PUERTES, I.R., MONTORO, J.B., VIÑA, J.R. (1983) Effect of specific inhibition of gamma-glutamyl transpeptidase on amino acid uptake by mammary gland of the lactating rat. *FEBS Letters* 159: 119-122.
28. VIÑA, J.R., PUERTES, I.R., MONTORO, J.B., VIÑA, J. (1983) Effect of starvation and refeeding on amino acid uptake by mammary gland of the lactating rat. Role of ketone bodies. *Biochemical Journal* 216: 343-347.
29. SAEZ, G.T., VIÑA, J., PALLARDO, F.V., ROMERO, F.J. (1985) Decreased hepatic gluconeogenesis by treatment with substrates of the GSH S-transferases. *Biochemical Pharmacology* 34: 453- 454.
30. SAEZ, G.T., BLAY, P., VIÑA, J.R., VIÑA, J. (1985) Glucose formation from methylglyoxal in rat hepatocytes. *Biochemical Society Transactions* 13: 945-946.
31. SAEZ, G.T., ROMERO, F.J., VIÑA, J. (1985) Effects of glutathione depletion on gluconeogenesis in isolated hepatocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 241: 75-80.
32. VIÑA, J.R., RODRIGUEZ, A., MONTORO, J.B., IRADI, A., PUERTES, I.R., VIÑA, J. (1985) Blood flow and net amino acid uptake by the lactating mammary gland: effect of starvation. *Biochemical Society Transactions* 13: 876-877.
33. VIÑA, J.R., PUERTES, I.R., MONTORO, J.B., SAEZ, G.T., VIÑA, J. (1985) The gamma-glutamylamino acids as signals for the hormonal regulation of amino acid uptake by the mammary gland of the lactating rat. *Biology of the neonate* 48: 250-256.
34. BARBER, T., VIÑA, J.R., VIÑA, J., CABO, J.R. (1985) Decreased urea synthesis in cafeteria-diet-induced obesity in the rat. *Biochemical Journal* 230: 657-681.

35. VIÑA, J.R., SAEZ, G.T., VIÑA, J. (1985) Papel del Glutathione en la Regulación del Metabolismo de Aminoácidos en Hígado y Mama de Rata En: *Homenaje al Prof. H.A. Krebs*. Granada.
36. VIÑA, J.R., PUERTES, I.R., MONTORO, J.B., SAEZ, G.T., VIÑA, J. (1986) Are the gammaglutamyl-amino acids signals for the amino acid uptake by lactating mammary gland? *Biochemical Society Transactions 14*: 311-312.
37. VIÑA, J., HERNANDEZ, R., PUERTES, I.R., PALACIN, M. (1986) Inhibition of placental γ -glutamyl transferase results in a decreased placental transfer of alanine. *Biochemical Society Transactions 14*: 306-307.
38. VIÑA, J.R., VIÑA, J. (1986) Aspectos generales del recambio protéico y del metabolismo de aminoácidos. En: *Nutrición Enteral*. Ed. A. Sastre, Ediciones CEA, S.A. Madrid.
39. VIÑA, J., VIÑA, J.R., SAEZ, G.T. (1986) Glutathione: Metabolism and Physiological Functions Life. *Chemistry Reports 4*: 1-35.
40. VIÑA, J., SAEZ, G.T., RODRIGUEZ, A., PÉREZ, C., VIÑA, J.R. (1986) Prevention of paracetamol hepatotoxicity in rats and mice; effect of small amounts of methionine. *The Journal of Clinical Nutrition and Gastroenterology 1*: 217-220.
41. VIÑA, J. (1986) Regulación hormonal de la lactancia En: *Bioquímica perinatal* (Herrera, E. Ed.) Fundación Ramón Areces. Madrid.
42. CHULIA, V., PALANCA, J.M., SAEZ, G.T., CUCALA, M., PALLARDO, F., SERRA, M.A., LLOPIS, J., BELDA, C., RODRIGO, J.M., VIÑA, J. (1986) Effects of isoflurane on liver function. In: *Isoflurane* (Lanvin, P.; Van Aken, H.; Puchstein, C. Eds.) Springer Verlag. Berlin, Heidelberg, New York 45-51.
43. SUCH, L., MORCILLO, E., CHORRO, F.J., MONTORO, A., ALBEROLA, A., APARICIO, F., VIÑA, J. (1986) Beneficial effects of N-acetyl cysteine on acute myocardial infarction in open-chest dogs. *Arch. Farmacol. Toxicol. 12*: 37-40.
44. VIÑA, J.R., PUERTES, I.R., PALACIN, M., RODRIGUEZ, A., VIÑA, J. (1986) Role of Oxoproline in Amino Acid Transfer in Placenta and Lactating Mammary Gland. *Biochemical Society Transactions*, 1.056-1.057.
45. ROMERO, F.J., MONTORO, A., SAEZ, G.T., ALBEROLA, A., GIL, F., VIÑA, J., SUCH, L. (1987). Myocardial Glutathione Alterations in Acute Coronary Occlusion in the Dog. *Free Rad. Res. Comms. 4*, 1, 27-30.
46. VIÑA, J.R., PUERTES, I.R., RODRIGUEZ, A., SAEZ, G.T., VIÑA, J. (1987) Effect of fasting on amino acid metabolism by lactating mammary gland: Studies in women and rats. *Journal of Nutrition 117*: 533-538.
47. SAEZ, G.T., IRADI, A., GALBIS, J.L., ESTRELA, J.M., VIÑA, J.R., VIÑA, J. (1987) Effect of glutathione depletion by treatment with substrates of the glutathione S-transferases on gluconeogenesis and phosphoenolpyruvate recycling in rat hepatocytes. *Biochemical Society Transactions 15*: 223-224.
48. ESTRELA, J.M., PALLARDO, F.V., SAEZ, G.T., VIÑA, J. (1987) Glutathione biosynthesis under the influence of phenylephrine in isolated rat hepatocytes. *Biochemical Society Transactions 15*: 221.
49. VIÑA, J., CATALAN, V., BLAY, P., SAEZ, G.T., PÉREZ, C., RODRIGUEZ, A. (1987) Metabolic effects of glutathione depletion. *Biochemical Society Transactions 15*: 227-228.
50. ESTRELA, J.M., MONTORO, J.B., VIÑA, J.R., VIÑA, J. (1987) Glutathione metabolism under the influence of hydroperoxides in the lactating mammary gland of the rat. Effect of glucose and extracellular ATP. *Bioscience reports 7*: 23-31.
51. ALVAREZ DE LAVIADA, T., ROMERO, F.J., SAEZ, G.T., ANTON, V., ROMA, J., VIÑA, J. (1987) A simple microassay for the determination of hydrazine in biological samples. Effect of hydrazine and isoniazid on liver and brain glutathione. *Journal of Analytical Toxicology 11*: 260-262.
52. VIÑA, J.R., VIÑA, J. (1987) A new role of the gamma glutamyl cycle: studies in the lactating mammary gland. *Federation Proceedings (707)*.
53. ESTRELA, J.M., GIL, F., VILA, J., VIÑA, J. (1988) Alpha adrenergic modulation of glutathione metabolism in isolated rat hepatocytes. *Amer. J. Physiol. 255*: E801-E805.
54. VIÑA, J., AVIÑO, J. (1988) Regulación hormonal de la lactancia. En: *Bioquímica perinatal*. (2ª ed.) (Herrera, E. Ed.) Madrid 457-472.

55. VIÑA, J., ESTRELA, J.M., PALLARDO, F.V. (1988) Eliminación de fármacos y otros xenobióticos por la leche humana. Importancia en la lactancia natural. En: *Bioquímica perinatal* (2ª ed.), (Herrera, E., ed.) Madrid 563-574.
56. SAEZ, G.T., VIÑA, J.R., VIÑA, J. (1989) The role of free radicals in the cytotoxicity of cysteine. In: *CRC Handbook of biochemistry of free radicals and antioxidants* CRC Press. Boca Raton, Florida 1: 81-94.
57. VIÑA, J.R., SAEZ, G.T., VIÑA, J. (1989) The physiological functions of glutathione. In: *CRC Handbook of biochemistry of free radicals and antioxidants* Ed. Viña, J. CRC Press. Boca Raton, Florida 2: 121-132.
58. SASTRE, J., PALLARDO, F.V., FERRER, J.V., ESTRELA, J.M., VIÑA, J. (1989) Mecanismos de envejecimiento celular: Papel de las moléculas portadoras de grupos tioles. *Medicina Geriátrica* 2: 39-45.
59. SASTRE, J., PALLARDO, F.V., LLOPIS, J., FURUKAWA, T., VIÑA, J.R., VIÑA, J. (1989) Glutathione depletion by hyperphagia-induced obesity. *Life Sciences* 45: 183-187.
60. ROMERO, F.J., VIÑA, J. (1989) Preparation of isolated liver cells In: *Practical Biochemistry for Colleges* (Edited by E.J. Wood) p. 111-112 Pergamon Press Oxford.
61. VIÑA, J., PÉREZ, C., FURUKAWA, T., PALACIN, M., VIÑA, J.R. (1989) Effect of oral glutathione on hepatic glutathione levels in rats and mice. *British Journal of Nutrition* 62: 683-691.
62. ALVAREZ DE LAVIADA, T., ANTON, V.S., SALOM. M., SAEZ, G.T., ANTON, V., ALVAREZ DE LAVIADA, M.J., VIÑA, J. (1989) Inhibition of gluconeogenesis by hydrazine in isolated rat hepatocytes. *Eur. J. Physiol.* 414: S-12 (Abst.).
63. VIÑA, J.R., PALACIN, M., PUERTES, I.R., HERNANDEZ, R., VIÑA, J. (1989) Role of the gamma glutamyl cycle in the regulation of amino acid translocation. *American Journal of Physiology* 257: E916-E922.
64. VIÑA, J., GASCO, E., PALLARDO, F.V., SASTRE, J., ESTRELA, J.M., RODRIGO, F. (1990) Effect of physiological changes in cystathionase activity on amino acid and glutathione metabolism in rat fetus. *Endocrine and biochemical development of the fetus and neonate* (Edited by J.M. Cuezva, A.M. Pascual-Leone, M.S. Patel) 283-286 Plenum Press, New York.
65. VIÑA, J., GARROTE, M.J., PALLARDO, F.V., SASTRE, J., ASENSI, M. (1990) Oxidación del pool del azufre en relación al envejecimiento. *Geriatrka*, 6 (4): 183-185.
66. FERRER, J.V., GASCO, E., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., ASENSI, M., VIÑA, J. (1990) Age-related changes in glutathione synthesis in the eye lens. *Biochemical Journal* 269: 531-534.
67. VIÑA, J.R., BLAY, P., RAMIREZ, A., CASTELLS, A., VIÑA, J. (1990) Inhibition of gamma-glutamyl transpeptidase decreases amino acid uptake in human keratinocytes in culture. *FEBS Letters* 269: 865-88.
68. FERRER, J.V., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., ASENSI, M., ANTON, V., ESTRELA, J.M., VIÑA, J., MIQUEL, J. (1991) Senile cataract: a review on free radical related pathogenesis and antioxidant prevention. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 13: 51-59.
69. PALLARDO, F.V., SASTRE, J., ASENSI, M., RODRIGO, F.J., ESTRELA, J.M., VIÑA, J. (1991) Physiological changes in glutathione metabolism in foetal and newborn rat liver. *Biochemical Journal* 274: 891-893.
70. SASTRE, J., SWEIRY, J.H., DOOLABH, K., VIÑA, J., MANN, G.E. (1991) Significance of gamma glutamyltranspeptidase in exocrine pancreatic amino acid transport. *Biochimica et Biophysica Acta* 1.065: 213-216.
71. ASENSI, M., LOPEZ-RODAS, A., SASTRE, J., VIÑA, J., ESTRELA, J.M. (1991) Inhibition of gluconeogenesis by extracellular ATP in isolated rat hepatocytes. *American Journal of Physiology* 261: R 1522-R 1526.
72. SASTRE, J., RODRIGUEZ, J.V., PALLARDO, F.V., GASCO, E., ASENSI, M., FERRER, J.V., MIQUEL, J., VIÑA, J. (1992) Effect of aging on metabolic zonation in rat liver: acinar distribution of GSH metabolism. *Mechanisms of ageing and development* 62: 181-190.
73. VIÑA, J., GIMÉNEZ, A., PUERTES, I.R., GASCO, E., VIÑA, J.R. (1992) Impairment of cysteine synthesis from methionine in rats exposed to surgical stress. *British Journal of Nutrition* 68: 421-429.

74. SASTRE, J., ASENSI, M., GASCO, 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.
75. ESTRELA, J.M., HERNANDEZ, R., TERRADEZ, P., ASENSI, M., PUERTES, I.R., VIÑA, J. (1992) Regulation of glutathione metabolism in Ehrlich ascites tumor cells. *The Biochemical Journal* 286: 257-262.
76. VIÑA, J., SASTRE, J., ANTON, V., BRUSEGHINI, L., ESTERAS, A., ASENSI, M., (1992) Effect of aging on glutathione metabolism. Protection by antioxidants. In: *Free radicals and aging* (Edited by Emerit, I., Chance, B.) Birkhauser Verlag. Basel. (Switzerland) pages 136-144.
77. TERRADEZ, P., ASENSI, M., LASSO DE LA VEGA, M.C., PUERTES, I.R., VIÑA, J., ESTRELA, J.M. (1993) Depletion of tumour glutathione *in vivo* by buthionine sulphoximine: modulation by the rate of cell proliferation and inhibition of cancer growth. *Biochem. J.* 292: 477-483.
78. VIÑA, J., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., PLA, R., ESTRELA, J.M., MIQUEL, J. (1993) The mitochondrial theory of aging: recent developments. *Bulletin of Molecular Biology and Medicine* 18: 81-87.
79. ASENSI, M., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., ESTRELA, J., VIÑA, J. (1994) Determination of Oxidized Glutathione in Blood: High performance liquid chromatography. *Methods in Enzymology* 234: 367-371.
80. ASENSI, M., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., GARCIA DE LA ASUNCION, J., ESTRELA, J.M., VIÑA, J. (1994) A high-performance liquid chromatography method for measurement of oxidized glutathione in biological samples. *Analytical Biochemistry* 217: 323- 328.
81. SASTRE, J., ASENSI, M., RODRIGO, F., PALLARDO F.V., VENTO, M., VIÑA J., (1994) Antioxidant administration to the mother prevents oxidative stress associated with birth in the neonatal rat. *Life Sciences* 54: 2.055-2.059.
82. VIÑA, J., VENTO, M., GARCIA-SALA, F., PUERTES, I.R., GASCO, E., SASTRE, J., ASENSI, M., PALLARDO, F.V. (1995) L-cysteine and glutathione metabolism in premature infants due to cystathionase deficiency. *American J. of Clinical Nutrition* 61: 1.067-1.069.
83. SWEIRY, J., SASTRE, J., VIÑA, J., ELSSASER, H.P., MANN, G.E., (1995) A role for gamma glutamyl transpeptidase and system xc in cystine transport by a human pancreatic duct cell line. *Journal of Physiology* 485: 167-177.
84. VIÑA, J., SASTRE, J., ASENSI, M., PACKER, L. (1995) Assay of blood glutathione oxidation during physical exercise. *Methods in Enzymology* 251, Cap. 21, 237-243.
85. GARCIA DE LA ASUNCION, J., MILLAN, A., PLA, R., BRUSEGHINI, L., ESTERAS, A., PALLARDO, F.V., SASTRE, J., VIÑA, J. (1996) Mitochondrial glutathione oxidation correlates with age associated oxidative damage to mitochondrial DNA. *FASEB Journal* 10: 333- 338.
86. ASENSI, M., GARCIA-ESPAÑA, A., PALLARDO, F.V., VIÑA, J., ESTRELA J.M. (1996) Effect of nonprotein thiols on protein synthesis in isolated rat hepatocytes. *Experientia* 52: 111-114.
87. SASTRE, J., PALLARDO, F.V., PLA, R., PELLIN, 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: 1.199-1.205.
88. VIÑA, J., SERVERA, E., ASENSI, M., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., FERRERO, J.A., GARCIA DE LA ASUNCION, J., ANTON, V., MARIN, J. (1996) Exercise causes blood glutathione oxidation in chronic obstructive pulmonary disease. Prevention by oxygen therapy. *Journal of Applied Physiology* 81 (5), 2199-2202.
89. SASTRE, J., PLA, R., JUAN, G., MILLAN, A., PALLARDO, F.V., GARCIA DE LA ASUNCION, J., MARTIN, J. A., O'CONNOR, E., DROY-LEFAIX, M. T., VIÑA, J. (1996) Prevention by *Ginkgo biloba* Extract (EGb 761) of Age-Associated Impairment of Brain Mitochondria. In: *Proceedings of the International Symposium on Natural Antioxidants-Molecular Mechanisms and Health Effects* (Edited by: Packer, L., Traber, M.G., Xin, W.) AOCS Press, Champaign, Illinois, USA. Pages: 434-443.

90. SASTRE, J., PALLARDO, F.V., VIÑA, J., (1996) Glutathione, oxidative stress and aging. *Age* 19 (4), 129-140.
91. NAVARRO, J., OBRADOR, E., PELLICER, J.A., ASENSI, M., VIÑA, J., ESTRELA, J. (1997) Blood glutathione as an index of radiation-induced oxidative stress in mice and humans. *Free Radical Biology & Medicine* 22 (7) 1.203-1.209.
92. VIÑA, J. (1997) Biología del envejecimiento. Geriátría y gerontología: conceptos generales; capítulo 1, 3472-3475 En: *Medicina Interna* (Rodes, J. Ed) Masson, S.A.
93. DIPLOCK, A.T., CHARLEUX, J. L., CROZIER-WILLI, G., KOK, F.J., RICE-EVANS, C., ROBERFROID, M., STAHL, W., VIÑA, J. (1998) Functional food science and defence against reactive oxidative species. *British Journal of Nutrition* 80, suppl. 1, S77-S112.
94. SASTRE, J., MILLAN, A., GARCIA DE LA ASUNCION, J., PLA, R., JUAN, G., PALLARDO, F.V., O'CONNOR, E., MARTIN, J.A., DROY-LEFAIX, M.T., VIÑA, J. (1998) A Ginkgo biloba extract (EGb 761) prevents mitochondrial aging by protecting against oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine* 24 (2), 298-304.
95. VIÑA J.: Letter to *The FASEB Journal*, published in the March 1998 issue.
96. SASTRE, J., GARCIA DE LA ASUNCION, J., MILLAN, A., PALLARDO, F.V., MARTIN, J.A., DROY-LEFAIX, M.T., VIÑA, J. (1998) Mitochondrial DNA, Aging and Ginkgo Biloba extract (Egb 761). *Advances in Ginkgo biloba Extract Research* 7: 1-9.
97. GARCIA DE LA ASUNCION, J., DEL OLMO, M.L., SASTRE, J., MILLAN, A., PELLIN, A., PALLARDO, F.V., VIÑA, J. (1998) AZT Treatment Induces Molecular and Ultrastructural Oxidative Damage to Muscle Mitochondria-Prevention by Antioxidant Vitamins. *J. Clin. Invest.* 102: 4-9.
98. PALLARDO, F.V., ASENSI, M., GARCIA DE LA ASUNCION, J., ANTON, V., LLORET, A., SASTRE, J., VIÑA, J. (1998) Late onset administration of oral antioxidants prevents age-related loss of motor co-ordination and brain mitochondrial DNA damage. *Free Radical Research* 29: 617-623.
99. SASTRE, J., MIÑANA, J.B., ALGUACIL, P., MALET, G., GOMEZ-CAMBRONERO, L., MARTIN, J.A., VIÑA J.R., VIÑA, J. (1999) Chronic Ethanol Feeding Causes Oxidative Stress in Rat Liver Mitochondria. Prevention by S-Adenosyl Methionine. *Free Radical Research* 30: 325-327.
100. ASENSI, M., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., LLORET, S., LEHNER, M., GARCIA DE LA ASUNCION, J. AND VIÑA, J.: (1999) Ratio of reduced to oxidized glutathione as indicator of oxidative stress status and DNA damage. *Methods in Enzymology* 299: 267-276.
101. GARCIA DE LA ASUNCION, J., DEL OLMO, M.L., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., AND VIÑA, J. (1999) Zidovudine (AZT) causes an oxidation of mitochondrial DNA in mouse liver. *Hepatology* 29: 985-987.
102. ESTEVE, J.M., MOMPO, J., GARCIA DE LA ASUNCION, J., SASTRE, J., BOIX, J., VIÑA, J.R., VIÑA, J., AND PALLARDO, F.V. (1999) Oxidative damage to mitochondrial DNA and glutathione oxidation in apoptosis studies *in vivo* and *in vitro*. *FASEB Journal* 13: 1055-1064.
103. VENTO, M., VIÑA, J., ASENSI, M. (1999) Erythropoietin and iron therapy for preterm infants. *The Journal of Pediatrics* 134: (4) page 520.
104. CORTIJO, J., MARTI CABRERA, M., GARCIA DE LA ASUNCION, J., PALLARDO, F.V., ESTERAS, A., BRUSEGHINI, L., VIÑA, J., MORCILLO, E. (1999) Contraction of Human Airways by Oxidative Stress. Protection by N-Acetylcysteine. *Free Radical Biology & Medicine* 27: 392-400.
105. HEUNKS, L.M., VIÑA, J., VAN HERWAARDEN, C.L., FOLGERING, H.T., GIMENO, A., DEKHUIJZEN, P.N. (1999) Xanthine oxidase is involved in exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol* 277: R 1697-1704.
106. VIÑA, J., ENTRALA BUENO, A. (1999) Función de las vitaminas. Más allá de la prevención de deficiencias. *Medicine* 7ª serie, 6.597-6.601.
107. ESCODD (EUROPEAN STANDARDS COMMITTEE ON OXIDATIVE DNA DAMAGE) (J. VIÑA, MEMBER) (2000) Comparison of Different Methods of Measuring 8-Hydroxylated Guanine as a Marker of Oxidative DNA Damage. *Free Rad. Res.* 32: 333-341.
108. GOMEZ-CAMBRONERO, L., CAMPS, B., GARCIA DE LA ASUNCION, J., CERDA, M., PELLIN, A., PALLARDO, F.V., CALVETE, J., SWEIRY, J.H., MANN, G.E., VIÑA, J.,

- SASTRE, J. (2000) Pentoxifylline Ameliorates Caerulein-Induced Pancreatitis in Rats. Role of Glu-tathione and Nitric Oxide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 293: 670-676.
109. VIÑA, J., SERVERA, E., ASENSI, M., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., GIMENO, A., HEUNKS, L., DEKHUIJZEN, P.N.R., FERRERO, J.A. (2000) Exercise induces oxidative stress in healthy subjects and in chronic obstructive pulmonary disease patients In: *Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise*. Elsevier Science B.V. (Edited by: C.K. Sen, L. Packer and O. Hänninen) Part XI, chapter 39: 1137-1146.
110. SASTRE, J., PALLARDO, F.V., VIÑA, J. (2000) Mitochondrial Oxidative Stress Plays a Key Role in Aging and Apoptosis. *IUBMB Life* 49: 427-435.
111. SASTRE, J., PALLARDO, F.V., GARCIA DE LA ASUNCION, J., VIÑA, J. (2000) Mitochondria, Oxidative Stress and Aging. *Free Rad. Res.* 32: 189-198.
112. HAN, S.N., MEYDANI, M., WU, D., BENDER, B.S., SMITH, D.E., VIÑA, J., CAO, G., PRIOR, R.L., MEYDANI, S.N. (2000) Effect of Long-term Dietary Antioxidant Supplementation on Influenza Virus Infection. *Journal of Gerontology: Biological Sciences* 55A, NO. 10, B496-B503.
113. VIÑA, J., GIMENO, A., SASTRE, J., DESCO, C., ASENSI, M., PALLARDO, F.V., CUESTA, A., FERRERO, J.A, TERADA, L.S., REPINE, J.E. (2000) Mechanism of Free Radical Production in Exhaustive Exercise in Humans and Rats; Role of Xanthine Oxidase and Protection by Allopurinol. *IUBMB Life* 49: Issue 6, 539-544.
114. PALLARDO, F.V., SASTRE, J., MIQUEL, J., VIÑA, J. (2000) Causes and Consequences of Damage to Mitochondria. *Methods in Molecular Medicine*, 38: Aging Methods and Protocols pages 237-244 (Edited by: Barnett, Y.A. and Barnett, C.R.) Humana Press Inc., Totowa, New Jersey, EEUU.
115. VIÑA, J., GOMEZ-CABRERA, M.C., LLORET, A., MARQUEZ, R., MIÑANA, J.B., PALLARDO, F.V., SASTRE, J. (2000) Free Radicals in Exhaustive Physical Exercise: Mechanism of Production, and Protection by Antioxidants. *IUBMB Life* 50: 271-277.
116. VENTO, M., ASENSI, M., SASTRE, J., GARCIA-SALA, F., PALLARDO, F.V., VIÑA, J. (2001) Resuscitation with Room Air instead of 100% Oxygen Prevents Oxidative Stress in Moderately Asphyxiated Term Neonates. *Pediatrics* 107: 642-647.
117. MARTIN JA, SASTRE J, DE LA ASUNCION JG, PALLARDO FV, VIÑA J.(2001) Hepatic γ -Cystathionase deficiency in patients with AIDS. *JAMA* 285: 1.444-1.445.
118. VENTO, M., ASENSI, M., SASTRE, J., GARCIA-SALA, F., VIÑA, J. (2001) Six Years of Experience with the Use of Room Air for the Resuscitation of Asphyxiated Newly Born Term Infants. *Biology of the Neonate* 79: 261-267.
119. MUÑIZ, P., SAEZ, P., IRADI, A., VIÑA, J., OLIVA, M.R., SAEZ, G.T. (2001) Differences between Cysteine and Homocysteine in the Induction of Deoxyribose Degradation and DNA Damage. *Free Radical Biology* 30: 354-362.
120. MARQUEZ, R., SANTANGELO, G., SASTRE, J., GOLDSCHMIDT, P., LUYCKX, J., PALLARDO, F.V., VIÑA, J. (2001) Cyanoside Chloride and Chromocarbe Diethylamine are More Effective than Vitamin C against Exercise-Induced Oxidative Stress. *Pharmacology & Toxicology* 89: 255-258.
121. DESCO, M.C., ASENSI, M., MARQUEZ, R., MARTINEZ-VALLS, J., VENTO, M., PALLARDO, 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): 1.118-1.124.
122. MIÑANA, J.B., GOMEZ-CAMBRONERO, L., LLORET, A., PALLARDO, F.V., DEL OLMO, J., ESCUDERO, A., RODRIGO, J.M., PELLIN, A., VIÑA, J.R., VIÑA, J., SASTRE, J. (2002) Mitochondrial oxidative stress and CD95 ligand: A dual mechanism for hepatocyte apoptosis in chronic alcoholism. *Hepatology* 35: 1205-1214.
123. SASTRE, J., BORRAS, C., GARCIA-SALA, D., LLORET, A., PALLARDO, F.V., VIÑA, J. (2002) Mitochondrial damage in aging and apoptosis Increasing the Healthy Life Span: Conventional Measures and Slowing the Innate Aging Process (Edited by Denham Harman) *Annals of the New York Academy of Sciences* 959: 49 448-451.

124. ESCODD (EUROPEAN STANDARDS COMMITTEE ON OXIDATIVE DNA DAMAGE) (J. VIÑA, MEMBER) (2002) Inter-laboratory Validation of Procedures for Measuring 8-oxo-7, 8-dihydroguanine/8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine in DNA. *Free Radical Research* 36: 239-245.
125. BENTE RIIS and ESCODD (EUROPEAN STANDARDS COMMITTEE ON OXIDATIVE DNA DAMAGE) (J. VIÑA, MEMBER) (2002) Comparison of results from different laboratories in measuring 8-oxo-2-deoxyguanosine in synthetic oligonucleotides. *Free Radical Research* 36 (6): 649-659.
126. SHABAN, H., BORRAS, C., VIÑA, J., RICHTER, C. (2002) Phosphatidylglycerol potently protects human retinal pigment epithelial cells against apoptosis induced by A2E, a compound suspected to cause age-related macula degeneration. *Exp Eye Res* 75 (1): 99-108.
127. SASTRE, J., LLORET, A., BORRAS, C., PEREDA, J., GARCIA-SALA, D., DROYLEFAIX, M.T., PALLARDO, F.V., VIÑA, J. (2002) *Ginkgo biloba* extract EGb 761 protects against mitochondrial aging in the brain and in the liver. *Cellular and Molecular Biology* 48 (6): 685-692.
128. GOMEZ-CAMBRONERO, L.G., SABATER, L., PEREDA, J., CASSINELLO, N., CAMPS, B., VIÑA, J., SASTRE, J. (2002) Role of cytokines and oxidative stress in the pathophysiology of acute pancreatitis: Therapeutical implications. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy* 1: 393-403.
129. LLORET, A., VIÑA, J. (2002) Comparative analysis of baseline 8-oxo-7, 8-dihydroguanine in mammalian cell DNA, by different methods in different laboratories: an approach to consensus. *Carcinogenesis* 23 (12): 2129-2133.
130. VENTO, M., ASENSI, M., SASTRE, J., LLORET, A., GARCIA-SALA, F., MINANA, J.B., VIÑA, J. (2002) Hyperoxemia caused by resuscitation with pure oxygen may alter intracellular redox status by increasing oxidized glutathione in asphyxiated newly born infants. *Semin Perinatol.* 26 (6): 406-10.
131. BORRAS, C., SASTRE, J., GARCIA-SALA, D., LLORET, A., PALLARDO, 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.
132. VENTO, M., ASENSI, M., SASTRE, J., LLORET, A., GARCIA-SALA, F., VIÑA, J. (2003) Oxidative stress in asphyxiated term infants resuscitated with 100% oxygen. *The Journal of Pediatrics* 142: 240-246.
133. ESCODD (EUROPEAN STANDARDS COMMITTEE ON OXIDATIVE DNA DAMAGE) (J. VIÑA, MEMBER) (2003) Measurement of DNA oxidation in human cells by chromatographic and enzymic methods. *Free Radical Biology & Medicine* 34: (8) 1.089-1.099.
134. SASTRE, J., PALLARDO, F.V., VIÑA, J. (2003) The role of mitochondrial oxidative stress in aging. *Free Radical Biology & Medicine* 35 (1): 1-8.
135. GOMEZ-CABRERA, M.C., PALLARDO, F.V., SASTRE, J., VIÑA, J., GARCIA-DELMORAL, L. (2003) Allopurinol and markers of muscle damage among participants in the Tour de France. *JAMA* 21; 289 (19): 2.503-4.
136. VIÑA, J., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., BORRAS, C. (2003) Forum Review-Mitochondrial theory of aging: Importance to explain why females live longer than males. *Antioxidants & Redox Signaling* 5, (5): 549-556.
137. SERVIDDIO, G., PEREDA, J., PALLARDO, F.V., CARRETERO, J., BORRAS, C., CUTRIN, J., VENDEMIALE, G., POLI, G., VIÑA, J., SASTRE, J. (2004) Ursodeoxycholic acid protects against secondary biliary cirrhosis via up-regulation of gamma-glutamyl cysteine synthetase and via prevention of mitochondrial oxidative stress. *Hepatology* 39: 711-720.
138. COLLINS, A.R., CADET, J, MÖLLER, L., POULSEN, H.E., VIÑA, J. (2004) Are we sure we know how to measure 8-oxo-7, 8-dihydroguanine in DNA from human cells? *Archives of Biochemistry and Biophysics* 423: 57-65.
139. PEREDA, J., SABATER, L., CASSINELLO, N., GOMEZ-CAMBRONERO, L., CLOSA, D., FOLCH, E., APARISI, L., CALVETE, J., CERDA, M., LLEDO, S., VIÑA, J., SASTRE, J. (2004) Effect of simultaneous inhibition of TNF-alpha production and xanthine oxidase in

- experimental acute pancreatitis. The role of mitogen activated protein kinases. *Annals Surg.* 240: 108-116.
140. VIÑA, J., LLORET, A., ORTI, R., ALONSO, D. (2004) Molecular bases of the treatment of Alzheimer's disease with antioxidants: prevention of oxidative stress. *Molecular Aspects of Medicine* 25: 117-123.
141. VIÑA, J., LLORET, A., ORTI, R., ALONSO, D. (2004) Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Effectiveness of treatment with antioxidants Frontiers in Neurodegenerative Disorders and Aging: Fundamental Aspects, Clinical Perspectives and New Insights*. Edited by: T. Özben & M. Chevion IOS Press ISBN 1-58603-428-6. Library of Congress Control Number: 2004105156 Pages: 182-188.
142. BORRAS, C., ESTEVE, J.M., VIÑA, J.R., SASTRE, J., VIÑA, J., PALLARDO, F.V. (2004) Glutathione regulates telomerase activity in 3T3 fibroblasts. *J Biol Chem.* 279 (33): 34332-5.
143. JI, L.L., GOMEZ-CABRERA, M.C., STEINHAFEL, N., VIÑA, J. (2004) Acute exercise activates nuclear factor (NF)- κ B signaling pathway in rat skeletal muscle. *FASEB J* 18: 1.499-1.506.
144. ESCODD (EUROPEAN STANDARDS COMMITTEE ON OXIDATIVE DNA DAMAGE) (J. VIÑA, MEMBER) (2004) Establishing the background level of base oxidation in human lymphocyte DNA: results of an interlaboratory validation study. *FASEB Journal* express article 10. 04 1767fje. Published online November 8, 2004.
145. GARCIA DE LA ASUNCION, J., DEL OLMO, M.L., GOMEZ-CAMBRONERO, L.G., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., VIÑA, J. (2004) AZT induces oxidative damage to cardiac mitochondria: Protective effect of vitamins C and E. *Life Sciences* 76: 47-56.
146. VIÑA, J., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., BORRAS, C. (2004) Posibles mecanismos por los que las mujeres viven más que los varones. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 39 (6): 381-384.
147. BORRAS, C., SASTRE, J., VIÑA, J. (2004) Age-associated oxidative damage leads to absence of gamma-cystathionase in over 50% of rat lenses. Relevance in cataractogenesis. *Free Radical Biology and Medicine* 38: 575-582.
148. ZHU, X., HEUNKS, L.M., VERSTEEG, E.M., VAN DER HEIJDEN, H.F., ENNEN, L., VAN KUPPEVELT T.H., VIÑA, J., DEKHUIJZEN, P.N. (2005) Hypoxia-induced dysfunction of rat diaphragm: Role of peroxynitrite. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288 (1): L16-26. Epub 2004 Sep 10. PMID: 15361360.
149. SASTRE, J., PALLARDO, F.V., VIÑA, J. (2005) Glutathione. *The Handbook of Environmental Chemistry* 2, Part 0: 91-108.
150. SASTRE, J., MIÑANA, J.B., PALLARDO, F.V., VIÑA, J. (2005) The relationship between alcohol-induced apoptosis and oxidative stress in the liver. *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology* 2, 785-797.
151. VENTO, M., SASTRE, J., ASENSI, M.A., VIÑA, J. (2005) Room-airresuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *Am J Respir Crit Care Med.* Dec 1; 172 (11): 1.393-8.
152. MAHN, K., BORRAS, C., KNOCK, G.A., TAYLOR, P., KHAN I.Y., SUGDEN, D., POSTON, L., WARD, J.P., SHARPE, R.M., VIÑA, J., AARONSON, P.I., MANN, G.E. (2005) Dietary soy isoflavone induced increases in antioxidant and eNOS gene expression lead to improved endothelial function and reduced blood pressure in vivo. *FASEB Journal* Oct;19 (12): 1.755-7.
153. VIÑA, J., BORRAS, C., GAMBINI, J., SASTRE, J., PALLARDO, F.V. (2005) Why females live longer than males: control of longevity by sex hormones. *Sci Aging Knowledge Environ.* June 8; (23).
154. GOMEZ-CABRERA, M.C., BORRAS, C., PALLARDO, F.V., SASTRE, J., JI, L.L., VIÑA, J. (2005) Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *J Physiol.* 567 :113-20.
155. BORRAS, C., GAMBINI, J., GOMEZ-CABRERA, M.C., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., MANN, G.E., VIÑA, J. (2005) 17beta-oestradiol up-regulates longevity-related, antioxidant enzyme expression via the ERK1 and ERK2[MAPK]/NF κ B cascade. *Aging Cell* 4:113-8

156. VIÑA, J., BORRAS, C., GAMBINI, J., SASTRE, J., PALLARDO, F.V. (2005) Why females live longer than males? Importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds. *FEBS Letters* 579 (12): 2.541-5.
157. SASTRE, J., MARTIN, J.A., GOMEZ-CABRERA, M.C., PEREDA, J., BORRAS, C., PALLARDO, F.V., VIÑA, J. (2005) Age-associated oxidative damage leads to absence of gamma-cystathionase in over 50% of rat lenses: relevance in cataractogenesis. *Free Radic Biol Med.* Mar 1; 38 (5): 575-82.
158. VIÑA, J., BORRAS, C., GOMEZ-CABRERA, M.C., ORR, W.C. (2006) Role of reactive oxygen species and (phyto)oestrogens in the modulation of adaptive response to stress. *Free Radical Research* 40 (2):111-119.
159. GOMEZ-CABRERA, M.C., MARTINEZ, A., SANTANGELO, G., PALLARDO, F.V., SASTRE, J., VIÑA, J. (2006) Oxidative stress in marathon runners: interest of antioxidant supplementation. *British Journal of Nutrition* 95: 1-4.
160. WIJNHOFEN, H.J.H., HEUNKS, L.M.A., GERAEDTS, M.C.P., HAFMANS, T., VIÑA, J., DEKHUIJZEN, P.N.R. (2006) Oxidative and nitrosative stress in the diaphragm of patients with COPD. *International Journal of COPD* 1 (2) 173-179.
161. GOMEZ-CABRERA, M.C., DOMENECH, E., JI, L.L., VIÑA, J. (2006) Exercise as an antioxidant: it up-regulates important enzymes for cell adaptations to exercise. *Science and Sports* 21: 85-89.
162. LLORET, A., SASTRE, J., PALLARDO, F.V., VIÑA, J. (2006) Implicaciones genéticas en la longevidad: análisis multigénico en el macho y en la hembra. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 41 (4): 228-231.
163. PEREDA, J., GOMEZ-CAMBRONERO, L., ALBEROLA, A., FABREGAT, G., CERDA, M., ESCOBAR, J., SABATER, L., DE LA ASUNCION, J.G., VIÑA, J., SASTRE, J. (2006) Co-administration of pentoxifylline and thiopental causes death by acute pulmonary oedema in rats. *British Journal of Pharmacology.*
164. VAN HELVOORT, H. A. C., HEIJDR, Y. F. THIJS H. M. H., VIÑA, J. WANTEN, G. J. A. P. DEKHUIJZEN. N. R. (2006) Exercise-Induced Systemic Effects in Muscle-Wasted Patients with COPD. *Med. Sci. Sports Exerc.* 38 (9): 1543 –1552.
165. PEREDA, J., SABATER, L., APARISI, L., ESCOBAR, J., SANDOVAL, J., VIÑA, J., LOPEZ-RODAS, G., SASTRE, J. (2006) Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Current Medicinal Chemistry* 13: 2775-2787.

Libros

1. J. Viña (Ed.), 1990. *Glutathione: Metabolism and Physiological Functions*. CRC Press, Boston. (ISBN: 0-8493-3274-5).

Contribuciones a congresos

1. Regulation of the hepatic concentration of reduced glutathione. *Simposio de la Gesellschaft fur Biologische Chemie*. Reisenburg. Julio, 1978.
2. Role of gamma glutamyl transpeptidase in the regulation of amino aciduptake by mammary gland. *Nobel Conference: Fundación Nobel. Karolinska Institutet*. Estocolmo. Mayo 1982.
3. Regulación del metabolismo de aminoácidos en glándula mamaria de rata lactante". *Sociedad Española de Bioquímica*. Septiembre 1984.
4. The gamma glutamyl amino acids as signals for the hormonal regulation of amino acid uptake by mammary gland of the lactating rat. *Association des Physiologistes. Reunión de endocrinología*. Noviembre 1984.
5. Gamma glutamil transferasa: Mecanismo de acción y funciones. *Asociación Española de Farmaceuticos Analistas (A.E.F.A.)*. Marzo 1985.
6. Regulación hormonal de la lactancia. *Fundación Ramón Areces: Curso sobre Bioquímica Perinatal*. Mayo 1985.

7. Regulación del transporte de aminoácidos en placenta y glándula mamaria de rata". *Sociedad Española de Bioquímica*. Septiembre de 1985.
8. Importancia del mantenimiento de los niveles de glutatión sobre el metabolismo y las funciones de detoxificación hepáticas. *Sociedad Española de Bioquímica*. Septiembre de 1985.
9. Alimentación y deporte: problemas actuales. *Fundación Valenciana de Estudios Avanzados*. Febrero 1986
10. Aminoácidos y péptidos azufrados en nutrición: perspectivas terapéuticas. *Sociedad Española de Nutrición parenteral y Enteral*. Mayo 1986.
11. Regulación hormonal de la lactancia. *Fundación Ramón Areces: Curso sobre Bioquímica Perinatal*. Febrero 1986.
12. Papel de la gama glutamil transpeptidasa en la transferencia de amino ácidos a través de placenta de rata. *Sociedad Española de Bioquímica. Grupo de Bioquímica Perinatal*. Diciembre 1986.
13. Eliminación de fármacos y otros xenobióticos por leche humana. *Fundación Ramón Areces: Curso sobre Bioquímica Perinatal: Aspectos patológicos*. Marzo 1987.
14. Papel del glutatión en la Fisiología hepática. *Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas: Congreso Nacional*. Abril 1987.
15. Fuentes de lípidos. *Aula Médica. Curso monográfico de Nutrición Clínica: Substrato lipídico*. Abril 1987.
16. Metabolismo de glutatión y aminoácidos azufrados en mamíferos. *Sociedad Española de Bioquímica. Simposio sobre "Regulación Metabólica"*. Septiembre. 1987.
17. Coordinador de la Mesa Redonda sobre "Nutrición deportiva". *Sociedad Española de Medicina Deportiva*. Septiembre 1987.
18. Metabolismo energético del músculo liso vascular. *Universidad de Alcalá de Henares: Curso sobre "Mecanismos neuroefectores en pared vascular y vías aéreas"*. Abril 1988.
19. Lactogénesis: Aspectos Bioquímicos y Nutricionales. *Fundación Ramón Areces: IV Curso Interuniversitario para post-graduados sobre Bioquímica Perinatal*. Madrid. Mayo 1988.
20. *Fundación Ramón Areces: Curso Interuniversitario para postgraduados sobre Biología y Patología del envejecimiento*. Sevilla. Mayo 1988.
21. Utilización de macronutrientes. *Universidad de Valencia: Curso sobre "Soporte nutricional del paciente quirúrgico"*. Octubre 1988.
22. Regulación de la actividad cistationasa en el neonato. Posible papel del stress. *Fundación Ramón Areces: Jornadas Internacionales sobre Desarrollo Bioquímico del Feto y del Neonato*. Diciembre 1988.
23. Alimentación de la madre gestante y lactante. *Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza*. Diciembre 1988.
24. Lactancia Natural. Nuevos Conceptos. *Hospital Materno Infantil Teresa Herrera*. La Coruña. Enero 1989.
25. Nutrición de la madre gestante y lactante. *Colegio Oficial de Médicos de Murcia*. Marzo, 1989.
26. Aminoácidos esenciales y no esenciales en niños prematuros. *Fundación Ramón Areces: V Curso Interuniversitario para postgraduados sobre Bioquímica Perinatal*. Madrid. Marzo, 1989.
27. Nutrición básica. *Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat i Consum: Nutrición en Salud Pública*. Abril, 1989.
28. Importancia de la lactancia materna en la alimentación del lactante. *Colegio Oficial de Farmaceuticos de Madrid*. Junio, 1989.
29. Nutrición de la madre gestante y lactante. *Colegio Oficial de Farmaceuticos de Castellón*. Junio, 1989.
30. ¿Pueden prevenirse mediante la administración de antioxidantes los efectos indeseables del agotamiento por el ejercicio físico? *Universidad Internacional Menendez y Pelayo*. Julio, 1989.
31. Oxidación del pool de azufre: Intervención terapéutica en las enfermedades degenerativas. *III Congreso internacional de Farmacoterapia y Nutrición Geriátrica*. Octubre, 1989.

32. Role of glutathione in cellular metabolism and amino acid transport. *Harvard Medical School: Dept. of Cellular and Molecular Physiology*. Octubre 1989.
33. Effect of age on antioxidant defence related to glutathione in rat liver: distribution of redox cycle of glutathione in the acinus. *American Aging Association (AGE) 19th Annual Meeting*. Octubre, 1989.
34. Nutrición de la madre lactante: Riesgos nutricionales. *1ª Reunión nacional sobre: Avances en Nutrición y dietética en la infancia*. Santiago de Compostela, Febrero 1990.
35. Regulación hormonal de la lactancia. *Fundación Ramón Areces: VI Curso Interuniversitario para post-graduados sobre Bioquímica Perinatal*. Madrid. Marzo, 1990.
36. Líneas de investigación sobre Gerontología. *Sociedad Madrileña de Geriátrica y Gerontología: Investigación en Geriátrica y Gerontología*. Noviembre 1990.
37. Metabolismo de aminoácidos azufrados y glutatión en el neonato prematuro. *Sociedad Española de Bioquímica y Asociación Española de Pediatría: Workshop neonatal sobre Metabolismo, nutrición y alimentación del recién nacido de bajo peso*. Noviembre 1990.
38. Biología del envejecimiento humano. *Consellería de Cultura, Educación y Ciencia (Generalidad Valenciana) y Universidad de Valencia. I Curso sobre menopausia*.
39. Alimentación de la Madre Gestante y Lactante. *X Curso de Avances en Pediatría. Nutrición y Dietética en la Infancia*. Málaga. Febrero de 1991.
40. Nutrición materna en embarazo y lactancia. *II Curso de Actualización en Nutrición y Dietética Infantil*. Bilbao. Febrero de 1991.
41. Nutrición en la actividad física y el deporte. *Fundación Ramón Areces. Curso Interuniversitario para Postgraduados sobre: "Nutrición: Aspectos Básicos y Clínicos"*. Valencia. Febrero-Marzo de 1991.
42. Eliminación de fármacos y otros xenobióticos en leche materna. *Fundación Ramón Areces. VII Curso Interuniversitario para Postgraduados sobre: "Bioquímica Perinatal: Aspectos Patológicos"*. Madrid. Marzo de 1991.
43. Nutrición de la madre lactante. Influencia de la dieta sobre la composición de la leche humana. *VIII Curso de Perfeccionamiento en Pediatría. Nutrición Pediátrica y Salud Ulterior*. Alicante. Mayo de 1991.
44. Master Envejecimiento y Salud. *Symposium Calcio antagonistas y Envejecimiento. Universitat de València*. Valencia. Octubre de 1991.
45. Stress oxidativo en el pretérmino. Protección mediante la administración de factores antioxidantes por vía oral. *XIII Reunión Nacional de Medicina Perinatal. III Workshop "Nutrición y Metabolismo Perinatal". (Alimentación del prematuro con leche humana. Necesidades de su suplementación)*. Tenerife. Octubre de 1991.
46. Ingestión de antioxidantes y prevención del estrés oxidativo en deportistas. *Segundo Congreso Mundial del COI de Ciencias del Deporte*. Barcelona. Octubre de 1991.
47. Stress oxidativo del neonato. *Symposium Internacional "Bases Fisiológicas del Cuidado Perinatal"*. Salamanca. Febrero de 1992.
48. Stress oxidativo en la transición fetal-neonatal. *Fundación Ramón Areces. VIII Curso Internacional para Postgraduados: "Bioquímica Perinatal. Aspectos Básicos"*. Madrid. Marzo de 1992.
49. Regulation of cystathionase activity in animal tissues. *International Workshop on Methionine Metabolism*. Granada, 16-19 Marzo de 1992.
50. Papel de los antioxidantes en la prevención del envejecimiento. *5ª Reunión Internacional de Nutrición Parenteral y Enteral (RINPE)*. Lloret de Mar (Girona). 26-28 Marzo de 1992.
51. Nutrición y farmacología preventiva en el envejecimiento". *Real Sociedad Económica de Amigos del País. Iniciación a la Investigación en la Comunidad Valenciana. "Ciencias de la Vida"*. Valencia. 1-5 de Junio de 1992.
52. Título de la conferencia: "Docencia e investigación en la asistencia al P.A.L.E.T." *I Curso Básico Interdisciplinario sobre "La atención sanitaria y social a pacientes ancianos, enfermos crónicos y terminales"*. Valencia, 11-13 de Junio de 1992.
53. Master en Nutrición Clínica. *Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo*. Universidad Autónoma de Madrid.

54. Oral antioxidant administration partially prevents exercise-induced glutathione oxidation in rats and humans. *VI Biennial Meeting. Free Radicals: From Basic Science to Medicine. (International Society for Free Radical Research)*. Torino (Italy), 16-20 Junio, 1992.
55. Flujos intertisulares de aminoácidos y su modificación en organismos portadores de tumores cancerosos: Importancia en el metabolismo de glutathione. *XXV Congreso Anual de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas*. Córdoba. 13-17 Septiembre 1992.
56. Efecto de los antioxidantes en el envejecimiento. *II Congreso Iberoamericano de Geriátría y Gerontología*. Sevilla, 2-5 Diciembre de 1992.
57. Importancia de los antioxidantes en nutrición: estudio en el envejecimiento y en el ejercicio físico. *Fundación Ramón Areces. II Curso Internacional Nutrición: Aspectos Básicos y Clínicos*. Valencia, 8-11 de Marzo de 1993.
58. Fisiopatología del estrés oxidativo neonatal. *Fundación Ramón Areces. IX Curso Internacional e Interuniversitario para Postgraduados. Bioquímica Perinatal: Aspectos Patológicos*. Madrid, 22 al 26 de Marzo de 1993.
59. Role of free radicals in cellular aging: protection by antioxidants. *XXVI Congress of the Spanish society of Physiological Sciences. 1st Meeting of Mediterranean Physiologists*. Palma de Mallorca, 4-8 April, 1994.
60. Invitado como *organizador* del symposium "Oxidative Stress". *V Spanish Portuguese Congress of Biochemistry*. Salamanca, Septiembre 27-30, 1994.
61. Free radicals induced mitochondrial damage in intact aging cells: protection by antioxidants". *American Aging Association (AGE) 24th Annual Meeting*. Washington, DC, October 14-18, 1994.
62. Importancia de los radicales libres. Implicación en el ejercicio físico y en el envejecimiento". *Tercer Congreso Internacional de Alimentación, Nutrición y Dietética*. Sevilla, Marzo 23-25, 1995.
63. Oxidative Stress in Foetal-Neonatal Transition. Studies in Humans and Rats. *28th Conference of the "European Metabolic Group"*. The Netherlands, June 21 to 24, 1995.
64. Radicales libres y deporte. *Jornada Médica Internacional: Antioxidantes y calidad de vida*. Buenos Aires, Septiembre 1995
65. Radicales Libres y Estrés Oxidativo-Aspectos Generales. *Symposium Internacional Neumología*. Sevilla, 15-17 de noviembre de 1995.
66. Changes in glutathione status modulates apoptosis; relationship between mitochondrial glutathione oxidation and mitochondrial DNA damage. *9th Gordon Research Conference: Oxygen Radicals in Biology*. Ventura, California, EEUU. 11-16 febrero de 1996.
67. Estrés oxidativo en el prematuro. *XI Curso de Bioquímica Perinatal*. Fundación Ramón Areces, Madrid. 26 febrero-1 marzo de 1996.
68. Antioxidantes y patología por radicales libres. *Curso de Nutrición Infantil* Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina. El Escorial, 22 al 25 de abril de 1996.
69. Coste y beneficio de los nutrientes antioxidantes. *XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral*, SENPE. Barcelona, 9-11 de mayo de 1996.
70. Glutathione oxidation and mitochondrial DNA damage in AIDS. Effect of zidovudin (AZT). *Oxidative Stress and Redox Regulation*, Institut Pasteur, Paris. 21-24 de mayo de 1996.
71. Coordinador del simposium "Oxidative Stress". *24th Meeting FEBS '96*. Barcelona, 7-12 de julio de 1996.
72. Moderador del simposio Estrés Oxidativo y Radicales Libres. *XV Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. Madrid, 31 de octubre-2 de noviembre de 1996.
73. Invitado a presentar una Conferencia Magistral: "Oxidación y Enfermedad. *I Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada*. Madrid, 20-23 de noviembre de 1996.
74. Invitado a presentar una clase sobre: Daño al DNA en varias situaciones fisiológicas y patológicas. Protección mediante antioxidantes dietéticos. *IV Curso Internacional Nutrición: aspectos básicos y clínicos*. Fundación Ramón Areces-Valencia 3 al 6 de marzo, 1997.

75. “En busca de la adaptación al medio: oxidación y enfermedad”, “Ejercicio y calidad de vida: Nutrición para el ejercicio” y “Una tercera edad sana y con calidad de vida: Biología del envejecimiento”. Participación en la mesa redonda titulada “Conclusiones sobre alimentación y nutrición en el año 2000. *Escuela de Nutrición “Grande Covian”: Nutrición y Calidad de Vida.*
76. Oxidants generated by mitochondria cause myopathy in AZT treatment in animals and in AIDS patients: Molecular, cytometrical and morphological studies. Free Radicals. *The First Regional Meeting on Medical Sciences: “The Roles of Free Radicals in Health and Disease”.* Jerusalem and Amman, 22nd 27th March, 1998
77. Oxidative damage to mitochondria in the normal aging of the liver: molecular and ultrastructural aspects. *European Association for the Study of the Liver. 33rd Annual Meeting.* Centro Cultural de Belém, Lisboa, Portugal. 15 al 18 de Abril, 1998.
78. Glutathione oxidation in patients with alcoholic cirrhosis who continue alcohol consumption. *XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.* Santiago, España. 27 de mayo de 1998.
79. Role of oxidative stress in other diseases and ageing. *II International Conference on Natural Antioxidants and Anticarcinogens in Nutrition, Health and Disease (NAHD ‘98).* Helsinki, Finlandia. 24 al 27 de Junio de 1998.
80. Organizador del simposio “Free Radicals and Ageing”. *III International Congress of Pathophysiology (ISP ‘98).* Lahti, Finlandia. 28 de junio a 3 de julio de 1998.
81. Daño oxidativo mitocondrial en el envejecimiento y en la apoptosis. *XXI Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular.* Sevilla, España. 20 al 23 de septiembre de 1998.
82. Oxygen, free radicals and oxidative stress in plants. *Winter Meeting 1998 of the Society for Free Radical Research (European region).* Granada, España. 17-19 de Diciembre de 1998.
83. The ageing mitochondrion: a target for therapeutic intervention? *Winter Meeting of British Pharmacological Society.* Brighton, Inglaterra. 5 al 8 de enero de 1999.
84. Mechanisms of free radicals production by exercise. *Biochemical Conversation (XI series).* Bari, Italia. 1 de febrero de 1999.
85. Implicaciones de los Radicales Libres en la Patología de la Enfermedad de Alzheimer. Papel de los Antioxidantes Dietéticos. *XIX Reunión de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología y XX Congreso de la Sociedad Andaluza de Geriatria y Gerontología.* Cádiz, España. 16-19 de junio de 1999.
86. Free Radicals, Mitochondria and Aging. *1999 SFRR (Europe) Summer Meeting-Antioxidants, Adaptation, Aging.* Dresden, Alemania. 2-6 Julio, 1999.
87. Estrés oxidativo en deportes. *III Jornada Médica Internacional Antioxidantes y Calidad de Vida; Factores de Riesgo y Prevención de Patologías.* Buenos Aires, Argentina. 1-2 Octubre de 1999.
88. Role of mitochondria in cell aging. Effect of a Ginkgo Biloba extract, Egb 761. *1999 SFRR Europe Winter Meeting-Bio Flavonoides & Polyphenols.* Dinard, Francia. 2-5 Diciembre, 1999.
89. Conferencia inaugural: Deporte de alta competición y daño oxidativo. Papel de los nutrientes antioxidantes. *Simposio Nutrición y Deporte de Alta Competición Instituto Nacional de Educación Física (INEF).* Madrid, España. 14 Enero de 2000.
90. Estrés oxidativo perinatal en el niño normal y asfíctico. Importancia de la reanimación por aire. *Simposio Internacional Bioquímica Perinatal.* Madrid, España. 28 de Febrero al 3 de Marzo de 2000.
91. Damage to Mitochondrial DNA in Aging and Apoptosis. *American Aging Association (AGE)-29th Annual Meeting.* Boston, Massachusetts, EEUU. 2 al 5 de junio 2000.
92. Papel de la mitocondria en el daño oxidativo asociado al envejecimiento y apoptosis. *23º Congreso de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología.* Barcelona, España. 7-10 de junio de 2000.
93. Mecanismo del estrés oxidativo en el diabetes”. *VI Reunión del Grupo Español de Radicales Libres y II Reunión Iberoamericana.* Cádiz, España. 26-28 Junio de 2000.

94. Mechanism of free radical production in diabetes. *Liverpool 2000-A meeting of SFRR Europe*. Liverpool, Inglaterra. 19-22 Julio de 2000.
95. Oxidative stress and nutrition. *22nd ESPEN Congress (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition)*. Madrid, España. 10-13 Septiembre de 2000.
96. Daño Oxidativo: Expresión Génica y Antioxidantes. *Reunión Iberoamericana de Bioquímica, Biología Molecular y Biología Celular*. Viña del Mar, Chile. 30 Octubre-3 Noviembre, 2000.
97. Antioxidant vitamins. *Third European Congress on Nutrition and Health in the Elderly People* Madrid, Spain. 23-25 Noviembre, 2000.
98. El estrés oxidativo y interacciones con el genoma. *Antioxidantes y salud. Bioquímica y fisiopatología del estrés oxidativo*. Valencia, Spain. 27 Noviembre-1 Diciembre, 2000.
99. Mechanism of free radical formation in diabetes mellitus. Importance in the development of late complications of diabetes. *2nd International Meeting on Oxidative Stress: Biochemistry and pathophysiology-Winter Meeting of the SFRR-Europe*. Valencia, Spain. 30 Noviembre-2 Diciembre, 2000.
100. Free Radicals and Ageing. *Workshop Turin 2000 in honor of Mario Umberto Diazani-Free Radical Reactions in General Pathology*. Torino, Italia. 4-5 Diciembre, 2000.
101. Los antioxidantes mejoran la función inmunitaria. *III Congreso Nacional Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada (SENBA)*. Palma de Mallorca, España. 15-17 Febrero, 2001.
102. Vitaminas: más allá de su deficiencia. *Simposio Internacional: Nutrición: Aspectos básicos y clínicos*. Valencia, España. 5-7 Marzo, 2001.
103. Daño oxidativo mitocondrial asociado al envejecimiento. Prevención mediante antioxidantes dietéticos. *I Ciclo de Conferencias sobre Nutrición, Biomedicina y Biotecnología*. Granada, España. 7 Marzo-13 Diciembre, 2001. Fecha de la ponencia: 19 de Abril de 2001.
104. Gender difference in oxidative stress. *Natural Antioxidants and Anticarcinogens in Food, Health and Disease (NAHD 2001)*. Helsinki, Finlandia. 6-9 Junio de 2001.
105. Metabolismo del alcohol. Director. *UIMP Comunidad Valenciana 2001*. Valencia, España. 11-15 Junio, 2001.
106. Diferencia en la tasa de envejecimiento entre sexos. ¿Por qué las hembras viven más que lo machos? *El Reloj Biológico del Envejecimiento*. Murcia, España. 17-21 Septiembre, 2001.
107. Supplementation to modification of antioxidant gene expression. *Institute of Food Research-EUROFEDA Plenary meeting*. Salamanca, Spain. 28th September-2nd October, 2001.
108. Relationship between malondialdehyde formation and glutathione oxidation in hepatic aging and disease. *1st International Meeting of the HNE-Club*. Salzburg, Austria. 13th-14th July, 2002.
109. Differential aging in males and females. *XI Biennial Meeting of the SFRR-International*. Paris, France. 16th-20th July, 2002.
110. Los estrógenos protegen frente al estrés oxidativo en un modelo *in vivo* e *in vitro*. *VII Reunión del Grupo Español de Radicales Libres y III Reunión Iberoamericana* Cáceres, Spain. 26th-28th September, 2002.
111. Aging, oxidative stress and flavonoids. *Vinsalud Chile 2002 Wine and Health International Congress*. Santiago, Chile. 20th- 23rd October, 2002.
112. Actualización sobre radicales libres. *I Congreso Nacional de la SEMAL* Barcelona, Spain. 29th-30th November, 2002.
113. Free radicals produced in exhaustive exercise as signals in muscle cell function. Role of xanthine oxidase. *Oxidants and Antioxidants in Biology*. Cádiz, Spain. 6th-9th February, 2003.
114. Género y longevidad: ¿por qué las hembras viven más que los machos? *XVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Estética*. Barcelona, Spain. 20-22 February, 2003.
115. Why females live longer than males: Importance of oestrogens and phytoestrogens to prevent age-associated mitochondrial damage. *Workshop: Mechanisms and biomarkers of ageing: from molecules to diseases*. Torino, Italy. 28 February-1 March, 2003.

116. Role of mitochondria in the generation of oxidative stress in cells-relevance to ageing. *Physiological Society Spring Workshop: Receptors and cell signalling in oxidative stress*. Budapest, Hungary. 3-5 April, 2003.
117. Possible mechanism by which females live longer than males. *Society for Free Radical Research-European Section Chemistry, Biochemistry and Pathophysiological Implications*. Ioannina, Greece. 26-29 June, 2003.
118. Possible mechanism by which females live longer than males. *5th European Congress of Gerontology*. Barcelona, Spain. 2-5 July, 2003.
119. *1st Luso Spanish Congress on Free Radicals and 6th Portuguese Congress on Free Radicals in Chemistry, Biology and Medicine*. Coimbra, Portugal. 4-6 December, 2003.
120. Longevidad diferencial: ¿Por qué viven más las mujeres? *1ª Reunión Nacional de la Sociedad Española de Medicina Geriátrica sobre Prevención de la Incapacidad*. Valencia, Spain. 21-23 April, 2004.
121. Free Radicals in internal medicine. *Aggiornamenti in Medicina Interna*. Torremaggiore, Italy. 5th June 2004.
122. Envejecimiento diferencial en hombres y mujeres. *Solidaridad y desarrollo social (CAM) Los retos del envejecimiento*. Murcia, Spain. 15th June, 2004.
123. Oestrogens increase life span and promote antioxidant protection by stimulating the transcription of antioxidant and other longevity genes. *Summer Meeting SFRR-Europe 2004 "Reactive oxygen species and antioxidants"*. Lodz, Poland. 2nd-5th July, 2004.
124. Possible mechanisms by which females live longer than males. *5th European Congress of Gerontology "Quality of life for an ageing society"*. Barcelona, Spain. 2nd-5th July, 2004.
125. Papel de los estrógenos en la prevención del estrés oxidativo mitocondrial en el envejecimiento. *XXVII Congreso Lleida 2004*. Lleida, Spain. 12th-15th September, 2004.
126. Título de la ponencia: "Oxidative stress in exercise. When do we have to provide antioxidant supplementation? *VI Congreso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria y IV Congreso Iberoamericano de Nutrición y Salud Pública*. Ibiza, Spain. 22nd-25th September, 2004.
127. Biomarcadores de estrés oxidativo y envejecimiento. *XXIII Congreso Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. Cádiz, Spain. 20th-22nd October, 2004.
128. Medición del estrés oxidativo y la utilización de antioxidantes. *IV Encuentro Internacional de Técnicas de Medicina Estética y Anti-envejecimiento*. Madrid, Spain. 29th-31st October, 2004.
129. Estrogens and phytoestrogens exert their antioxidant actions by modulating gene expression-Importance in aging. *Oxidants and antioxidants in biology, Oxygen Club of California*. California, USA. 2004.
130. Role of estrogens and phytoestrogens in longevity. *SFRR's 12th Biennial Meeting*. Buenos Aires, Argentina 2004. (Publicado en *Free Radical Biology and Medicine*, vol 36, supl. 1, 2004).
131. Juventud eterna: mito y realidad. *Maratón-El desafío de la eterna juventud, Museo Nacional de Ciencia y Tecnología (Ministerio de Educación y Ciencia)*. Madrid, Spain. 20th January 2005.
132. Role of reactive oxygen species in cellular adaptation to exercise. *XXXIII Congress of the Spanish Society of Physiological Sciences*. Seville, Spain. 10th-13th February 2005.
133. *72ème Congres de la Société de Physiologie*. Rennes, France. 27th-29th June 2005.
134. Oxidants and Antioxidants in Biology. *Oxygen Club of California- University of Turin*. Alba, Italy. 7th-10th September 2005.
135. Estrés oxidativo en el prematuro. Importancia de la reanimación con aire frente a la reanimación con oxígeno. *XV Curso Internacional e Interuniversitario para Postgraduados Simposio internacional sobre: Bioquímica Perinatal*. Madrid, Spain. 27th-31st March 2006.
136. Ejercicio físico como terapia del sobrepeso. *OBESIDAD Fundación Valenciana de Estudios Avanzados*. Valencia, Spain. 11th and 12th May 2006.
137. Chairman de la session II "Biological targets of HNE". *3rd International Meeting HNE-Club - Role of 4-hydroxynonenal and related lipid peroxidation products in cell pathophysiology*. Genova, Italy. 16th to 18th June 2006.

138. La teoría de los radicales libres del envejecimiento y sus aplicaciones prácticas. *48º Congreso de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología-2º Congreso de la Sociedad Navarra de Geriátría y Gerontología*. Pamplona, Spain. 14th-17th June 2006.
139. Oral administration of vitamin C jeopardizes training efficiency in rats and in humans” and “Exercise as an antioxidant: It upregulates important enzymes for cell adaptations to exercise”. *11th Annual Congress of the European College of Sport Science* Lausanne, Switzerzlerland. 5th-8th July 2006.
140. Estrés oxidativo mitocondrial en la enfermedad de Alzheimer. *Curso sobre Avances recientes en la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer*. Valencia, Spain. 5th and 6th October 2006.
141. Posters: Inducción de la expresión de las enzimas de longevidad por el 17 beta-estradiol vía activación de la cascada ERK1/ 2[MAPK]/NFkB; Toxicidad Intracelular del péptido beta-amiloide: Generación de oxidantes mitocondriales; Ruptura lisosomal y Los estrógenos rescatan a las neuronas de la muerte celular inducida por beta-amiloide inhibiendo la activación de P38. *2ª Reunión Nacional SEMEG (Sociedad Española de Medicina Geriátrica)*.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr. Dr. D. Fernando Bonilla Musoles

EXCMO. SR. PRESIDENTE,
EXCMAS. AUTORIDADES,
ILMOS. MIEMBROS DE ESTA REAL ACADEMIA,
FAMILIARES DEL PROFESOR JOSÉ VIÑA RIBES,
SEÑORAS Y SEÑORES,

UNA TRISTE CIRCUNSTANCIA hace que, aun siendo yo co-firmante de la candidatura del profesor José Viña Ribes tenga hoy que responder a este su discurso de ingreso en nuestra Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana.

No tengo la menor duda que, conociéndolo y habiendo trabajado decenios junto a él, allá donde se encuentre el profesor Miguel Tortajada, refrendará mis palabras y quizás exclame “le está presentando mucho mejor que yo”.

Es pues para mí una satisfacción y un honor contestar al discurso de ingreso del profesor José Viña Ribes en nuestra academia y lo es por:

Ocupar la plaza de su padre que, como en mi caso, es algo muy especial y que llega a lo más hondo del corazón.

Aunque no tuve la suerte de tenerlo por maestro pues fui discípulo en los dos últimos años académicos del profesor D. José García Blanco, sí que conocí su trayectoria académica.

Porque me honro con su sincera amistad personal, al igual que su mujer Pilar con la mía Victoria y sus hijos Pepe, Tomás y Aurora con los míos.

Porque si hay alguien que merece pertenecer a esta Real Academia por méritos propios, ese es el profesor José Viña Ribes: por su prestigio nacional e internacional, por su trayectoria universitaria y por su labor docente, todo lo cual, sin duda, va a enriquecer a esta academia.

Las bases de nuestra moderna medicina se sustentan sobre las investigaciones que llevan a cabo las llamadas ciencias médicas básicas, tales como la genética, la bioquímica médica o la fisiología, de donde se sustentan las actividades clínicas que otros realizamos.

Es ahí donde ha desarrollado, a la sombra, sin aspavientos, su gran actividad investigadora que luego mencionaré y que justifican, siguiendo mi ideario de lo que debe ser un miembro de esta academia el porqué avalé su candidatura.

Siempre he declarado que buenos profesores y buenos médicos hay muchos en nuestra comunidad, pero que deban ocupar un escaño por sus méritos, su dedicación a la docencia y por el prestigio internacional que pueden acarrearlos, no los hay tantos.

La Real Academia, como con el presente nuevo académico, sólo debería aceptar el trabajo sólido y serio, la proyección universitaria nacional e internacional y la difusión e impacto científicos.

Es obvio que no ha debido ser fácil la selección, cuando en el departamento que, creado por su padre y completado por él, existe un elenco de profesores e investigadores excepcionales, a los que desgraciadamente no a todos conozco, con méritos más que sobrados, como son su hermano Juan, y los profesores Pallardó, entre otros.

José Viña Ribes nace en Valencia y procede de una familia valenciana de alto abolengo.

Por ella circula sangre hace decenios no sólo médica, sino universitaria.

Su padre, don José, fue catedrático en esta Facultad y académico de esta real, pero primero lo fue en la Universidad de Sevilla, desde donde, tras años de ejercicio, accedió por concurso de traslado.

Inició y finalizó sus estudios de medicina en esta Facultad habiendo obtenido matrícula de honor en todas las asignaturas de la carrera menos en una, siendo nominado premio extraordinario fin de carrera y habiendo obtenido el premio García Blanco de fisiología que concede anualmente esta Facultad para aquél alumno aventajado interesado en esta materia.

Dice el refrán que “el padre crea el negocio, el hijo lo consolida y el nieto lo dilapida”.

El profesor José Viña Ribes se une así al grupo de “hijos de su padre” o como hoy se dice “hijos de papá”, entre los que me encuentro, como otros varios de los más prestigiosos profesores y académicos aquí presentes y que expanden nuestra Real Academia por todo el mundo.

No todos son tan burros como se les supone y prueba de ello es su ingente *curriculum vitae*.

Así pues, en nombre propio y en el de la Real Academia:

Sé bienvenido,

Sé útil,

Sé eficaz, y continúa prestigiándola.

He dicho.