



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

Enfermedades comunes y enfermedades raras. Claves fisiológicas para su comprensión

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Federico V. Pallardó Calatayud

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR.

D. José Viña Ribes

Leídos el 30 de octubre de 2018

VALENCIA



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

**Enfermedades comunes y enfermedades raras.
Claves fisiológicas para su comprensión**

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Federico V. Pallardó Calatayud

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR.

D. José Viña Ribes

Leídos el 30 de octubre de 2018

VALENCIA

Sumario

Discurso de recepción del académico electo Ilmo. Sr. Dr. D. Federico V. Pallardó Calatayud, *Enfermedades comunes y enfermedades raras. Claves fisiológicas para su comprensión.* 7

- Características habituales y problemas inherentes a las enfermedades raras 17
- Problemas Institucionales 19
- Las enfermedades raras como modelo para estudiar las enfermedades comunes 26
- Nuevas perspectivas en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades raras 31
- Bibliografía 35
- Listado de publicaciones internacionales del Dr. D. Federico V. Pallardó 41

Discurso de contestación del académico numerario Ilmo. Sr. Dr. D. José Viña Ribes 67

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Federico V. Pallardó Calatayud

**Enfermedades comunes y enfermedades raras.
Claves fisiológicas para su comprensión**

EXCMA. SRA. PRESIDENTA DE LA REAL ACADEMIA,
ILMO. SR. DECANO,
ILMO. SR. SECRETARIO GENERAL DE LA ACADEMIA,
AUTORIDADES, MIEMBROS DE LA REAL ACADEMIA, COMPAÑEROS, FAMILIARES, AMIGOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

COMO PUEDEN COMPRENDER son muchas las emociones y larga la lista de agradecimientos por la alegría de haber sido aceptado en esta magna institución. Decía Plinio que en nuestra tierra nos caracterizábamos por la “vehementia cordis” (la vehemencia del corazón). Espero que la emoción y la vehemencia con la que les hablaré no empañe mi deseo de transmitir mi testimonio de gratitud a todas las personas que han hecho posible que me dirija a ustedes desde esta tribuna.

Por eso quiero comenzar el capítulo de agradecimientos expresando mi emoción por la elección que de mi ha hecho la corporación y la forma tan abrumadora en que ha apoyado mi designación. A la señora presidenta y a todos los señores y señoras académicos les estoy enormemente agradecido por este honor. Soy consciente que votándome a mí también estaban haciéndolo a mi padre, el profesor Pallardó Salcedo y que ahora cuando oyen mis palabras están rememorando la figura de mi padre, por ello la emoción y la satisfacción que se concitan en este día es para mí y mi familia todavía mayor. Gracias por tanto en mi nombre y en el del Prof. Pallardó Salcedo.

Quiero así mismo agradecer explícitamente y de forma especial a los señores académicos que me propusieron para ocupar este puesto, al Excmo. Sr. Presidente de Honor de la Academia, el Prof. Antonio LLombart y a los

señores académicos Prof. Francisco Tomás, exrector de la Universidad de Valencia y al Prof. José Viña, mi maestro en el mundo de la ciencia.

Como es preceptivo en todo discurso de ingreso en la institución que nos acoge es de rigor glosar las figuras de la medicina valenciana que ocuparon el sillón de la Fisiología Humana en nuestra casi dos veces centenaria corporación. Pero en mi caso la necesidad de citar al profesor Carlos Belmonte, que anteriormente ocupaba el sillón de “Fisiología” para el que he sido elegido, es especialmente necesaria dado que el profesor Belmonte fue encumbrado a Académico de Honor de nuestra institución.

Carlos Belmonte es uno de los investigadores médicos de nuestra comunidad más galardonados: Premio Jaime I de investigación, Premio Nacional de Investigación Gregorio Marañón, Premio “Alcon Award” y poseedor del “European Vision Award”. Sus aportaciones científicas son de primer orden y han contribuido al conocimiento de las neuronas sensoriales primarias o al esclarecimiento de procesos tan importantes como la primera descripción funcional de nociceptores oculares o la descripción del circuito nervioso para la regulación de la presión intraocular. Es para mi por tanto un gran reto sucederle en esta prestigiosa institución y de esta forma unirme a la pléyade de prestigiosos fisiólogos que han sido miembros de la Real Academia en el pasado como los profesores Viña Giner, García-Blanco o Adolfo Gil y Morte.

Normalmente cuando un nuevo académico dicta su discurso de ingreso agradece a sus maestros su formación, necesaria para poder llegar a tan alto honor. Son personas sin las cuales no hubiera podido alcanzar esta tribuna y entre ellas se encuentra en lugar preeminente el Prof. José Viña Ribes, quién andando el año 1979, cuando comencé mis estudios de medicina, me acogió en su entonces pequeño grupo de trabajo y de su mano llegué a desarrollar mis propias líneas de trabajo independiente. Él supo ver en mi lo que ni yo mismo veía, supo confiar en mi cuando ni yo mismo confiaba, supo creer en mi cuando ni yo mismo creía. ¡¡Pepe, de todo corazón gracias!!

Quiero destacar también muy especialmente al Ilmo. Sr. Secretario General de esta corporación, el Prof. Juan Viña Ribes, mi amigo, porque como dicen los Santos Evangelios “El buen hombre del buen tesoro de su corazón saca bien... porque de la abundancia del corazón habla su boca”. Con ellos, mis directores de tesis, tengo una eterna deuda que nunca podré llegar a corresponder.

Debo también agradecer a los doctores Derek Williamson, Morris Birnbaum y Richard Hawkins por sus enseñanzas durante mis estancias en las Universidades de Oxford, Harvard y *Chicago Medical School*, así como al Dr. Giovanni Pagano del *Istituto per gli studi di cancro* de Nápoles. A todos ellos gracias por sus enseñanzas y a las instituciones que me acogieron. Y muy especialmente a mi muy querida Universidad de Valencia donde me he formado y he ejercido mi magisterio desde hace más de 30 años.

Sin embargo, todas estas prestigiosas instituciones y estos reconocidos científicos no hubieran servido de nada en mi formación sin algo fundamental. Algo, sin lo cual no podría estar hablando a todos ustedes esta tarde, algo muy especial y necesario en mi vida. Nada de lo acontecido hubiera sido posible sin el concurso de todos y cada uno de ustedes los aquí presentes invitados. Sí, en efecto, ustedes, las personas que se congregan en este acto solemne. Aquí y por ello debo darles mis gracias más efusivas pues aquí y ahora se encuentran las personas que con su ejemplo, cariño, consejos, enseñanzas, amistad o amor me han hecho posible como persona, me han esculpido en el transcurso de los años. Decía el famoso existencialista francés Jean Paul Sartre que el infierno son los demás. Yo no puedo estar más en desacuerdo con esa visión de la existencia humana. Todos y cada uno de ustedes, por supuesto en distinta medida, me han conformado. Soy lo que ustedes han creado, por desgracia no todos los que pasaron por mi vida y dejaron huella en mí pueden estar sentados entre nosotros esta tarde, algunos de los más queridos nos dejaron hace tiempo, pero estoy seguro que allá donde estén tienen un sitio de honor.

Un investigador no es nadie sin un grupo de investigación y en mi caso esto es especialmente cierto. Por ello quiero agradecer a los miembros de mi grupo de investigación los de tiempos pasados y los actuales su gran labor. Gracias por vuestra presencia esta tarde entre nosotros. No hay investigación sin pasión y vosotros imbuidos por la energía de la juventud la tenéis sobrada. Solo espero que nuestra sociedad sea capaz de colmar vuestros anhelos de trabajo.

A los jóvenes que ahora empezáis os pido que no hagáis caso cuando os hablen del destino de las personas. El destino se construye día a día con trabajo y constancia. Nada está escrito.

Quiero daros públicamente las gracias a todos vosotros y muy especialmente a los postdoctorales del grupo por vuestra dedicación. Especialmente al Dr. José Luis García Giménez, quien gracias al consejo del Prof. Joaquín Borrás vino hace más de 10 años a trabajar conmigo. Juntos pienso que hemos creado un apasionante grupo de trabajo que se retroalimenta (como buen proceso fisiológico) continuamente, mejorando día a día. José Luis, compañero fiel, amigo, hombre bueno. Has madurado durante estos años. En cada una de esas nuevas canas que ahora luces hay muchas horas de esfuerzo, alegrías, sin sabores, pesares e ilusiones. José Luis, ¡gracias! Espero que nuestros próximos años sean todavía más apasionantes.

En el ámbito académico son multitud las personas tanto de nuestra facultad, como de la universidad que me han brindado siempre su apoyo y me es imposible citar a todas, muchas de ellas están hoy aquí con nosotros. Se da la feliz circunstancia que dos de ellos el Prof. José Vicente Bagán, director de la Escuela de doctorado y el Prof. Miguel Ángel Sanz, vicedecano en mi equipo decanal han sido mis acompañantes en el acto de recepción.

Quiero agradecer también su ayuda a los miembros de mi equipo decanal, Luis Aparicio, Concha López, Miguel Cerdá, Guillermo Sáez, Marisa Iborra, Montse Catalá y por supuesto Mavi Alandi, nuestra administradora y al personal de su secretaría pues durante seis años viví, gracias al apoyo del rector Prof. Esteban Morcillo, a quien agradezco su cercanía y

constante estímulo, uno de los periodos más apasionantes de mi trayectoria profesional. Así mismo, durante mis más de seis años de vicedecano y seis de decano conocí y compartí tribulaciones decanales con mis compañeros y compañeras de otras facultades muy especialmente con mi entrañable compañero el profesor José Manuel Pastor y mi viejo y querido amigo el Prof. Antonio Alberola. Mención aparte merecen también los miembros del equipo rectoral del Prof. Morcillo, que siempre me prestaron una gran ayuda.

Como ven son muchas las personas del entorno académico a las que debo agradecer también su ayuda pues sin ellas no hubiera podido desarrollar mi actividad profesional. Sin embargo, ninguna actividad profesional puede ejercerse de forma adecuada sin el sustento de un entorno personal enriquecedor y el mío lo ha sido en grado sumo. Soy un hombre afortunado por tener junto a mi, personas como mi querido amigo de la infancia el Dr. Jorge Guillem-Tatay, ejemplo de hombre bueno. Gracias Jorge por tantos años de amistad y por permitirme compartir contigo lágrimas y risas. En el coro final de Edipo Rey el maestro Sófocles le dedica estas palabras a Edipo: "...no juzguéis feliz a nadie antes de que llegue el término de su vida sin sufrir ninguna desgracia" estas palabras parece haber sido escritas para ti.

Gracias a mis amigos muchos de ellos aquí presentes. Gracias por tantos buenos momentos en vuestra compañía.

Por último, quiero agradecer a mi familia, los que están y los que ya se fueron. A mis abuelos, por darme una Fe sencilla en la que creer y por unos valores morales que han sido el núcleo de mi existencia, a mi familia, a mi madre y hermanos que son la raíz profunda que me hace mantenerme firme en un mundo cada vez más hostil e incierto. Y muy especialmente a Gloria, porque desde los 17 años seguimos, como decía Antoine de Saint-Exupéry no mirándonos fijamente a los ojos sino mirando los dos en la misma dirección. Y en esa dirección encontramos nuestro tesoro, Laura, María y Fede, gotas de lluvia venidas de un país donde nunca llue-

ve, como cantaba Jacques Brel. Gracias por ser mi puente sobre aguas turbulentas, gracias por seguir navegando a mi lado.

Como ven lo más importante de mi curriculum son las personas que me han rodeado a lo largo de este camino que me ha llevado a ocuparme desde hace más de quince años de los procesos fisiopatológicos asociados al estrés oxidativo en las enfermedades raras. Por ello y utilizando como punto de partida el magnífico discurso de ingreso en la Academia del Prof. Luis Franco desarrollaré seguidamente algunas consideraciones sobre las enfermedades raras y la importancia que éstas tienen para entender las enfermedades comunes y por qué desde la Fisiología podemos aportar una visión novedosa y enriquecedora.

Decía el Prof. Franco en el introito de su discurso que existe una cierta ambigüedad terminológica a la hora de referirse a las enfermedades raras (Franco L). En efecto, se confunde con frecuencia el termino Enfermedades raras, con el de huérfanas o enfermedades desatendidas y no son lo mismo.

Aunque en el transcurso de esta disertación nos centraremos en las enfermedades raras, a diferencia del Prof. Franco que habló de enfermedades huérfanas, es conveniente como decíamos, aclarar los términos.

Denominamos enfermedades raras a aquellas que no afectan a más de 5 personas de cada 10.000 habitantes de la Unión Europea. La proporción cambia ligeramente en otros ámbitos, por ejemplo, en los Estados Unidos se declara enfermedad rara a aquella enfermedad que afecta a menos de 200.000 personas, o 1 de cada 1.500 personas. En Japón sin embargo los pacientes afectos de una enfermedad rara deben ser menos de 50.000 personas, o 1 de cada 2.500 personas. Extrapolando se estima que en la Unión Europea entorno a 15 millones de personas sufren algún tipo de enfermedad rara y en España la cifra podría alcanzar los 3 millones de afectados, aunque realmente estas cifras nunca han sido realmente demostradas pues los registros de enfermedades raras como más adelante veremos son muy incompletos todavía, en especial en algunos países (Federación Española de Enfermedades Raras, Estudio "Enserio" 2009).

Como vemos el concepto de enfermedad rara es muy sencillo, meramente estadístico y no contiene ningún otro criterio clasificatorio más que el de su incidencia en la población general en un ámbito geográfico determinado. Como suele ocurrir habitualmente en ciencia... y también en la vida cotidiana, esta excesiva simplificación conlleva problemas graves.

En efecto, para empezar el nombre de enfermedad rara induce a error, al menos en lengua española. Enfermedad rara es una traducción directa del inglés "*Rare Diseases*", en inglés el adjetivo "*rare*" significa poco frecuente, incluso tiene una connotación positiva como algo excepcionalmente bueno. Sin embargo, en español "raro" pese a que en la cuarta acepción que le adscribe la RAE es "Insigne, sobresaliente o excelente en su línea" se considera muchas veces el término raro de forma despectiva. Cuando hablamos de un elemento o persona como raro se tiende a denotar cierto tinte despectivo o peyorativo, alguien que está fuera del grupo, fuera de la norma, considerado esto como algo negativo, cuando no debería porque serlo.

Por ello muchos autores han propuesto sustituir la denominación de enfermedades raras por el término "enfermedades de baja prevalencia", "enfermedades minoritarias" o "enfermedades poco frecuentes" dado que describen con más exactitud posiblemente este amplio grupo de patologías. Sin embargo, la denominación de enfermedades raras sigue siendo la mayoritaria cuando se hacen búsquedas bibliográficas con los motores de búsqueda actuales.

Por tanto, acotaremos nuestra disertación al estudio de las enfermedades raras entendidas como aquellas que tienen una baja prevalencia en la población. Aunque como pueden ver otras denominaciones pueden encontrarse también en la literatura científica.

Debido al, en principio pequeño número de pacientes afectados de una patología, nos podemos enfrentar con afirmaciones en contra de este grupo de patologías muy extendidas en un pasado reciente entre los profesionales de la sanidad o los gestores de ciencia. Afirmaciones como las que

se recogen en el Prefacio del libro “Enfermedades raras y medicamentos huérfanos”. Jules J. Berman editado por Elsevier en el 2015 (Berman JJ 2015):

“No pierdas el tiempo con las enfermedades raras. Un médico asistencial, con una carrera larga, solo atenderá una fracción diminuta de todas las enfermedades raras. Desde luego, intentar aprenderse todas es una tontería, un ejercicio académico inútil. Es más, cada una de las enfermedades raras preocupa solo a unas pocas personas y no resulta práctico invertir demasiados fondos de investigación en estos trastornos marginales. Para sacar el mayor rendimiento a nuestro dinero, deberíamos concentrar nuestros esfuerzos de investigación en las enfermedades más comunes, como cardiopatías, cáncer, diabetes, enfermedad de Alzheimer, etc.”. Intentaré a lo largo de mi disertación convencerles del error de dichas afirmaciones.

Por eso me gustaría comenzar citando las palabras de William Harvey, el famoso fisiólogo inglés:

“No existe mejor manera de que avance el ejercicio correcto de la medicina que prestar nuestra mente para descubrir las leyes habituales de la naturaleza investigando con cuidado los casos con las formas más raras de enfermedad” ... y esto lo dijo en 1657.

Lo primero que llama la atención cuando nos enfrentamos al mundo de las enfermedades raras es que, pese a que los pacientes afectados de cada entidad nosológica son escasos, el número de enfermedades raras es enorme. Ni siquiera se tiene una cifra aproximada del número de enfermedades consideradas como raras según la definición que antes apuntábamos. La mayor parte de los autores proponen cifras en torno a las 7.000 enfermedades (Cahill y cols. 1998). La revista *Orphanet Journal of Rare diseases*, uno de los órganos habituales de comunicación en el campo, suele publicar en cada uno de sus números un nuevo tipo o subtipo de enfermedad rara. Según EURORDIS (*European Organization for Rare Diseases*) las enfermedades raras corresponden a entre el 3 al 4% de todos los nacimientos y se estima que semanalmente se identifican cinco nuevas enfermedades

en el mundo (*"Rare Diseases: understanding this Public Health Priority"* EURORDIS , 2005). Debemos tener en cuenta que existen varios miles de enfermedades raras con un patrón mendeliano (OMIM 2018), es decir enfermedades monogénicas y todas ellas son raras. Además, debemos añadir todos los cánceres infantiles y el resto de cánceres de adultos de baja incidencia lo cual suma más de 3.000 tipos distintos de cánceres (Berman JJ, 2009). A esta larga lista se adicionan aquellas enfermedades raras de origen infeccioso que caen dentro de la definición de baja prevalencia propia de las enfermedades raras. En la bibliografía se han descrito más de 1.400 microorganismos infecciosos (Berman JJ, 2012) muchos de ellos y dependiendo del ámbito geográfico pueden considerarse también como raras en muchos países, aunque en otros sean comunes. Si ha esto sumamos algunas enfermedades raras nutricionales, o patologías por sustancias tóxicas o degenerativas llegamos a la cifra consensuada por muchos autores de 7.000, un cálculo como ya han comprendido muy vago e impreciso. Además, como ven las enfermedades raras, dada la peculiaridad de su definición, pueden ser o no ser raras dependiendo de que su incidencia varíe en un sentido o en otro, es por tanto un concepto dinámico que puede cambiar con el tiempo. Por cambios sociosanitarios o poblacionales. En cualquier caso, parece claro que existen muchas más enfermedades raras que enfermedades comunes.

Características habituales y problemas inherentes a las enfermedades raras

Desde la perspectiva médica, las enfermedades raras están caracterizadas por el gran número y amplia diversidad de alteraciones y síntomas que varían no solo de enfermedad a enfermedad, sino también dentro de la misma enfermedad.

La misma entidad patológica puede tener manifestaciones clínicas muy diferentes de un paciente a otro. Para muchas enfermedades raras, hay una gran diversidad de subtipos dentro de la misma entidad nosológica.

Estas patologías afectan a los pacientes en sus capacidades físicas, habilidades mentales y en sus capacidades sensoriales y de comportamiento. Muchas minusvalías pueden coexistir en una persona determinada, siendo con frecuencia considerado un paciente con minusvalías múltiples. Esto se debe como ya veremos a que con frecuencia las enfermedades raras tienen afectación multi-orgánica.

Muchas de las enfermedades raras son enfermedades crónicas graves. Suelen manifestarse en el nacimiento o durante la infancia y con menos frecuencia en la edad adulta. La mayoría de ellas no tienen un tratamiento efectivo. En muchos casos no se dispone de las nociones básicas sobre el cuidado apropiado y por supuesto faltan con frecuencia guías clínicas para el manejo de estos pacientes. Existe en una elevada proporción riesgo de muerte derivado directamente de este amplio grupo de patologías.

Las enfermedades raras son, en su mayor parte, crónicas y degenerativas. De hecho, el 65% de estas patologías son graves e invalidantes, caracterizándose por:

- Comienzo precoz en la vida (2 de cada 3 aparecen antes de los dos años).
- Dolores crónicos (1 de cada 5 enfermos).
- Déficit motor, sensorial o intelectual durante el desarrollo. Se da en la mitad de los casos lo cual originan una discapacidad en la autonomía (1 de cada 3 casos) haciendo al paciente dependiente.
- En casi la mitad de los casos el pronóstico vital está en juego, ya que a las enfermedades raras se le puede atribuir el 35% de las muertes antes de un año, del 10% entre 1 y 5 años y el 12% entre los 5 y 15 años.

A estos problemas hay que añadir los propios del marco sociológico en el que se encuadran:

- Número limitado de pacientes.
- Pacientes dispersos geográficamente.
- Pacientes sin diagnóstico (sin gen candidato, sin pruebas diagnósticas,...).
- Escasez de conocimientos y especialización al respecto.
- Problemas de dependencia.
- Problemas de escolarización.
- Adecuación de los protocolos de emergencias y atención domiciliaria a pacientes con enfermedades raras.

Derivado de la relación anterior es evidente que los pacientes y las familias afectas se enfrentan con una serie importante de problemas de índole socio-sanitaria:

Los principales problemas de quienes padecen una enfermedad rara son:

- Falta de acceso al diagnóstico correcto.
- Falta de información.
- Falta de conocimiento científico.
- Problemas de integración social, escolar y laboral.
- Falta de apropiada calidad del cuidado de la salud.
- Alto coste de los pocos medicamentos existentes.
- Alto coste de cuidadores y personal especializado.

Problemas Institucionales

- Falta de políticas sanitarias específicas para las enfermedades raras.
- Dificultades en la asistencia sanitaria (falta de especialización, diagnóstico, tratamientos inadecuados, pérdida de confianza en el sistema sanitario).
- Investigación escasa y dispersa en los laboratorios de la Unión Europea.

Por todo ello en la Unión Europea durante los últimos años se ha desarrollado una serie de directrices y programas para articular una respuesta coordinada con los distintos estados miembros con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los objetivos de la Unión Europea se resumen en los siguientes puntos o líneas maestras de actuación:

- Mejorar el reconocimiento y la visibilidad de las enfermedades.
- Clasificación y codificación de las enfermedades raras.
- Difusión de conocimientos.
- Redes de información sobre enfermedades raras.
- Apoyar las políticas relativas a las enfermedades raras en la Unión Europea.
- Acceso universal a la atención sanitaria en enfermedades raras.
- Acceso a servicios sociales especializados.
- Acceso a medicamentos huérfanos. Uso compasivo.
- Calidad de los laboratorios diagnósticos.
- Prevención primaria.
- Investigación y desarrollo. Registro y bases de datos.
- Unificación de la codificación de enfermedades raras. Desarrollo de la base de datos de Orphanet.
- Desarrollar la cooperación, la coordinación y la regulación europeas con las enfermedades raras.

En España y a raíz del establecimiento de una estrategia europea para la gestión de las enfermedades raras se ha implementado, pilotado por el Ministerio de Sanidad, una Estrategia de Enfermedades Raras en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Dicha iniciativa se articula entorno a las siguientes ideas fundamentales:

- Las enfermedades raras constituyen una prioridad en la política del Ministerio de Sanidad.
- La Estrategia en Enfermedades Raras del SNS representa el consenso entre el Ministerio de Sanidad, Ministerio de Ciencia e Innovación,

Comunidades Autónomas, asociaciones de pacientes, sociedades científicas y personas expertas.

Esta estrategia se pone en marcha a través de sus líneas de actuación:

7 líneas de actuación:

- la prevención,
- la detección precoz de enfermedades raras,
- la atención sanitaria,
- la atención sociosanitaria,
- el impulso a la investigación,
- la formación e información a profesionales,
- la formación e información a las personas afectadas y sus familias.

A nivel europeo se ha desarrollado una extraordinaria actividad a través de distintas agencias encargadas de implementar algunas de los objetivos que hemos apuntado. Destacando muy especialmente los objetivos desarrollados en el marco del programa "Horizonte 2020" o aquellos relacionados con la difusión de conocimientos a través de la plataforma ORPHANET. Por ejemplo, el tema de la clasificación de las enfermedades está ya muy consolidado a nivel internacional. Hay que reconocer que en los últimos años se ha avanzado sustancialmente en la Unión Europea. Aunque todavía queda mucho que hacer particularmente en aspectos sociales o de cobertura sanitaria, especialmente en los países del Este de Europa.

Como era de esperar en España la implementación estratégica ha sido más lenta y derivada, como es tradicional en nuestro país, de problemas presupuestarios y de priorización de recursos asistenciales. Fue pionera la creación en el año 2006 de un Centro de Investigación Biomédica en Red para Enfermedades Raras (CIBERER) del cual nuestro grupo forma parte desde su lanzamiento. También ya está confeccionada la estrategia nacional para las enfermedades raras. En la actualidad se están desarrollando las estrategias en las distintas comunidades autónomas.

Aunque el CIBERER al igual que todas las estructuras de investigación de nuestro país y de la Comunidad Valenciana han sufrido los dislates propios de la política nacional y autonómica es indudable que los avances han sido muy importantes.

Todavía queda pendiente, por ejemplo, la implantación real de la especialidad de genética médica, aspecto estratégico de primer orden para el diagnóstico de enfermedades raras. Pese a ello, hay que reconocer que se han dado en nuestro ámbito geográfico pasos de interés. Me siento especialmente orgulloso de la creación por parte de la Consellería de Sanidad de una “Alianza para el estudio de las enfermedades raras”, apoyada por la Federación de Pacientes de Enfermedades Raras FEDER, por universidades, centros de investigación, fundaciones y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Y llegados a este punto es de justicia agradecer por ello la labor desarrollada por la Conselleria de Sanidad del Gobierno valenciano. Tanto de la administración anterior como de la actual.

Debido al desconocimiento de la etiología o la fisiopatología de la enfermedad el porcentaje de éxito en el tratamiento de las enfermedades raras es mucho menor que en el de las comunes. En esto influyen también la mayor dificultad diagnóstica y el retraso en su diagnóstico y por supuesto la falta de tratamientos etiológicos.

Una de las quejas más habituales de los pacientes y familias que sufren este tipo de patologías es el escaso bagaje de conocimientos de los profesionales de la sanidad y la escasez de recursos, procedimientos y políticas asistenciales. Sin embargo, debemos ser conscientes que hasta la década de los 90 del siglo pasado no comenzaron, en los países escandinavos a aparecer los primeros centros de expertos y de información para algunas enfermedades raras y fue en el año 2000 cuando se publicó el primer “*Community action program for Rare Diseases*” (European Commission, 2000) de la Unión Europea, se crea además Orphanet en Francia, una organización ahora de ámbito internacional para dar información a pacientes y profesionales de todo tipo de enfermedades raras. En España es en el año 2009 cuando se publica la primera estrategia nacional para las enfer-

medades raras (Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009) siguiendo las directrices de la estrategia europea publicada nueve años antes. Por ello debemos reconocer que, aunque el inicio fue muy tardío existe en la actualidad una elevada conciencia social sobre el problema. Fruto en gran parte de las valientes campañas de divulgación auspiciadas por FEDER, la Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras. La concatenación de avances sociales, políticos y científicos ha permitido mejorar en gran medida la capacidad diagnóstica y terapéutica en muchas enfermedades de baja prevalencia. Estos dos puntos, el diagnóstico y el tratamiento específico son como veremos los dos caballos de batalla en la investigación en enfermedades raras.

En efecto, todos los profesionales de la sanidad que estamos en esta aula Magna de la Facultad de Medicina conocemos el famoso proverbio médico que dice que si oyes sonido de cascos trotando debes pensar en caballos no en cebras. Este es un conocido ejemplo en medicina para concienciar al alumno que se debe realizar la sospecha diagnóstica pensando primero en la patología más frecuente. Cuando veas un síntoma o signo piensa en la enfermedad asociada más frecuente, no en lo más raro. Sin embargo, los pacientes de que hablamos son cebras no caballos. Este es un problema habitual en el diagnóstico de las enfermedades poco frecuentes derivado de la formación de nuestros profesionales. Las facultades deben formar médicos generalistas no especialistas. Por eso quiero agradecer muy especialmente a Doña Almudena Amaya, en su tiempo representante de FEDER en nuestra Comunidad. Gracias a su insistencia y al apoyo del entonces rector de la Universidad de Valencia, Prof. Morcillo, su vicerrectora de estudios la Prof^a. Isabel Vázquez y la Prof^a. Pilar Codoñer, catedrática de Pediatría y responsable de la asignatura, la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia fue la primera facultad de medicina de España en tener una asignatura optativa de Enfermedades Raras, otras facultades nos han seguido.

Resulta crucial efectuar el diagnóstico correcto de una enfermedad en las etapas iniciales antes de que se produzcan daños orgánicos irreversibles.

Sin embargo, es fácil confundir una enfermedad rara con una común o con otra enfermedad rara.

Como hemos ido viendo las enfermedades raras tienen problemas específicos y peculiaridades que deben ser abordados de forma particular. Sin embargo y ese ha sido el problema, hasta hace unas décadas las enfermedades han sido consideradas como un mundo aparte... y raro.

Si contrastamos las enfermedades raras con las comunes se nos abren un sinfín de preguntas interesantes:

Las enfermedades comunes son una lista corta pero devastadora.

Las causas de muerte más frecuente en el mundo según la OMS (Health-Info 2018) suelen ser:

- 1 Enfermedades cardiovasculares.
- 2 Enfermedades infecciosas y parasitarias.
- 3 Neoplasias malignas.
- 4 Patologías respiratorias.
- 5 Diabetes mellitus.
- 6 Enfermedad de Alzheimer y otras demencias.
- 7 Otras neoplasias frecuentes.

El listado de estas enfermedades comunes produce la muerte anual de un 1% de la población mundial. Las tres primeras causan la mitad de las muertes en el mundo. Por consiguiente, tanto la morbilidad como la mortalidad se deben a un número muy reducido de enfermedades. La lógica nos induce a pensar que, si se pudieran curar todas esas enfermedades la expectativa de vida a nivel mundial, en la actualidad entorno a los 70 años, aumentaría de forma importante. Esta es posiblemente la razón por la cual la mayor parte de los recursos de investigación se dedican, en buena lógica, a estas patologías de alta prevalencia. Todos estamos, en principio de acuerdo con esta distribución de los fondos de investigación. Sin embargo, las últimas proyecciones realizadas hechas en función de los datos disponibles indican que la expectativa de vida del planeta no se incrementa-

ría en más de 2.5 años (Tsai SP, Leem ES y Hardy RJ , 1978). ¡Curándose todas las enfermedades comunes! La explicación a esta aparente contradicción es la siguiente: La mayoría de las enfermedades causantes de muerte que hemos citado se da fundamentalmente entre personas mayores, sobre todo pacientes de edad avanzada. Para comprobar esto no hace falta más que ir a la sala de cualquiera de nuestros servicios hospitalarios. Los cánceres más frecuentes, el Alzheimer, o las enfermedades cardiovasculares por ejemplo, son enfermedades derivadas básicamente de procesos asociados al envejecimiento.

Pese a los incontestables avances realizados en la investigación biomédica en los últimos cincuenta años, parece como si desde la entrada en el nuevo milenio los progresos se hubieran ralentizado y cada vez se muestra más difícil incrementar la expectativa de vida en algunas patologías de alta prevalencia que siguen siendo mortales. De todos es conocido los sonados fracasos en los últimos ensayos clínicos para el tratamiento del Alzheimer y lo complicado que es incrementar la expectativa de vida en algunos cánceres comunes, pese a la elevada inversión en ensayos clínicos que aumentan tan solo unos pocos meses la vida de los pacientes.

La dificultad en erradicar las enfermedades comunes mortales se debe en gran parte a su elevada complejidad. Una gran complejidad biológica derivada de su origen poligénico que las diferencia de lo que ocurre en las enfermedades raras que como ya hemos visto son en el 80% de los casos de base genética y en su inmensa mayoría monogénicas. Ninguna enfermedad común conocida es monogénica. Es extraordinariamente complicado, pese a los avances de los métodos de secuenciación de nueva generación, NGS (Next Generation Sequencing), comprender las enfermedades comunes. Los sistemas biológicos se rigen por patrones redundantes, es decir una función biológica puede ser realizada de diversas formas, como cuando nos bloquean una calle y tenemos que llegar a nuestro destino por otro camino. La biología siempre busca otro camino, aunque en ese proceso de adaptación desarrolle un proceso patológico. Es lo que estudiamos en medicina como fisiopatología de la enfermedad.

Por tanto y parafraseando a Albert Einstein no podemos resolver nuestros problemas biomédicos con la misma forma de pensar con la que los hemos resuelto hasta ahora. Hemos llegado posiblemente al límite de la capacidad de descubrir con esta forma de diseñar la experimentación biomédica en base al mero estudio de ligamiento de genes con el fenotipo de la enfermedad. Dado que, en las enfermedades comunes debido a su sustrato poligénico, el cambio de expresión de unos genes puede mediatizar la expresión de otros más. Todo ello sin que se observen cambios en la estructura del gen, tan solo variaciones en su expresión.

Las enfermedades raras como modelo para estudiar las enfermedades comunes

Recordando la frase del premio nobel de medicina Sydney Brenner cuando afirma que “no necesitamos buscar modelos experimentales en medicina traslacional, los humanos somos el modelo” (Brenner 2012). Podemos considerar a las enfermedades raras como arquetipos y modelos de vías celulares alteradas susceptibles de desarrollar procesos patológicos.

La profesora Ana Lluch en su discurso de ingreso en nuestra docta institución (Lluch A, 2014) describía magistralmente cómo la caracterización fenotípica de los distintos tipos de cáncer de mama rescató del olvido pautas terapéuticas que eran útiles para algunos subtipos de cáncer de mama. Esto es lo que los creativos llaman pensar “out of the box” fuera de la caja, fuera de las normas, del camino trillado. Necesitamos repensar el concepto de enfermedad y repensar nuestra forma de abordar el estudio de las enfermedades de alta prevalencia, de etiología mucho más compleja de lo que en principio se pensaba. Pasando a un abordaje más personalizado y basado no solo en los cambios mutacionales o de estructura del gen si no a cambios en la expresión de dichos genes y de sus mutuas influencias.

Para empezar, debemos como ya apuntan muchos autores redefinir el concepto de enfermedad no como algo asociado a una entidad nosológica con-

creta sino como una situación vital en la que se da la ausencia de salud. Y no confundir un signo o síntoma clínico con la enfermedad. En el año 1751 el Dr. Andreu Piquer i Arrufat escribió su “Tratado de las calenturas” (Piquer i Arrufat A., 1751), donde dividía y clasificaba pormenorizadamente los distintos tipos de calenturas, ardientes, malignas, etc... Hoy, en nuestros días, no podemos seguir considerando a la depresión o la esquizofrenia como una sola enfermedad, al cáncer de mama como una única entidad nosológica. No podemos elevar un conjunto de signos o síntomas a la categoría de enfermedad como hacían nuestros predecesores.

Posiblemente una enfermedad común este constituida por centenares de enfermedades raras en las que se han producido mutaciones postcigóticas o cambios en la expresión génica debidos a alteraciones en su regulación. Enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, los trastornos depresivos o el asma o el Alzheimer podrían ser buenos ejemplos de estas erróneas asociaciones de signos y síntomas clínicos clasificados como entidades patológicas únicas. Es evidente que el estancamiento, cuando no el fracaso en el desarrollo de nuevas terapias para estas patologías podría ser debido a la consideración de estas patologías como entidades nosológicas únicas. Como si cualquier paciente con fiebre lo tuviéramos que tratar con antibióticos.

En esta nueva concepción de la medicina, pueden jugar un papel determinante las enfermedades raras. Por sus características las enfermedades raras no solo se diferencian de las comunes en su frecuencia de aparición y en su herencia mendeliana, es decir monogénica, también se han descrito cambios en la expresión de genes debidos a procesos alterados de regulación.

Las enfermedades raras suelen afectar a la edad infantil o juvenil. Las enfermedades comunes las sufren, normalmente, los adultos y su frecuencia aumenta a mediada que se cumplen años, siendo muy prevalentes en los ancianos.

Las enfermedades raras se manifiestan con frecuencia en forma de síndromes, es decir conjuntos de signos y síntomas sin una etiología o fisiopatología conocida y suelen afectar a varios órganos o sistemas biológicos: el arquetipo sería el Síndrome de Down, la enfermedad rara más común.

Nuestro grupo estudió de forma pionera en Europa el estrés oxidativo en pacientes con Síndrome de Down. En el marco de un proyecto europeo y junto a colegas alemanes, franceses, italianos y británicos describimos el estrés oxidativo que se producía a nivel sistémico evidenciado en muestras plasmáticas y propusimos el mecanismo fisiopatológico causante que luego se ha demostrado como una de las claves de su cuadro clínico (Pallardó FV *et al.* 2006. Lloret *et al.* 2008). Los resultados fueron confirmados unos años después también por nuestro grupo por las alteraciones en el metabolismo mitocondrial en dichos pacientes (Pallardó FV *et al.* 2010). Más adelante fuimos capaces en fibroblastos en cultivo procedentes de pacientes Down de estudiar la disminución en la capacidad de división celular y su correlación con el estrés oxidativo previamente descrito (Gimeno *et al.* 2014) una de los fundamentos del perfil fenotípico de estos pacientes.

Otra característica diferencial especialmente importante entre un grupo de enfermedades y el otro es que los factores ambientales contribuyen de forma marcada en las enfermedades comunes y son mucho menos importantes en las enfermedades raras.

Sí analizamos estos dos hechos aparentemente inconexos:

- las enfermedades raras son más frecuentes en los niños.
- los factores ambientales son más frecuentes en las enfermedades comunes.

Podemos deducir que, durante la larga evolución del proceso fisiopatológico de las enfermedades comunes, el conjunto poligénico de factores que las determina está mediatizado en su expresión por procesos epigenéticos que son los mediadores de la influencia del denominado “ambiente” sobre la enfermedad. Es decir, debido a que en la enfermedad común el tiem-

po de evolución es más largo la posibilidad de sufrir modificaciones epigenéticas es mayor. Este factor epigenético eleva el grado de complejidad de las enfermedades comunes.

Los niños sufren enfermedades de base fundamentalmente genética, sin embargo, las enfermedades en los adultos sufren una importante influencia epigenética. Lógicamente si se han vivido pocos años no se pueden acumular muchos cambios epigenéticos. Los adultos debido a que ya han vivido muchos años sufren más cambios en su epigenoma y cuantos más años, esto se experimenta con más intensidad. Manel Esteller lo demostró magistralmente hace años utilizando parejas de gemelos univitelinos de distintas edades (Fraga MF, *et al.* 2005). Por tanto, las enfermedades comunes sufren más modificaciones epigenéticas que las enfermedades raras.

De aquí se deriva este fracaso parcial o estancamiento en el desarrollo de nuevas terapias en enfermedades de alta prevalencia. Porque estos estudios están basados en la búsqueda de cambios estructurales génicos (poligénicos), cuando posiblemente el cambio no este solo en la estructura del gen sino en la regulación de su expresión es decir en su epigenoma.

Curiosamente las enfermedades raras están siendo utilizadas en los últimos años como arquetipos para el estudio de alteraciones epigenéticas que inducen procesos patológicos. La aproximación es interesante y ha dado muy buenos frutos. Esto es debido a que pueden estudiarse los cambios epigenéticos casi uno a uno. De esta forma podemos en ocasiones describir gracias al estudio de los cambios epigenéticos en las enfermedades raras cual es el papel fisiológico de dichos cambios y hasta donde pueden llegar. Los estudios sobre la enfermedad de Hutchinson-Gilford y Werner, dos progerias, han sido determinantes para entender los cambios en la cromatina que se producen en las células senescentes y como los cromosomas se adaptan a los cambios asociados a la edad de forma fisiológica.

En colaboración con los grupos del Dr. Pascual Sanz y el Dr. Erwin Knecht contribuimos a la caracterización en la Enfermedad de Lafora, una patología devastadora afortunadamente rara, del estrés oxidativo generado

en una serie de artículos publicados en años anteriores (Romá-Mateo y cols. 2015a, Romá-Mateo y cols. 2015b, García-Giménez y cols. 2013b).

Nuestro grupo utilizando modelos de células transfectadas con genes alterados en la disqueratosis congénita, una enfermedad rara dermatológica, ha conseguido describir trastornos del complejo telomerasa y del telosoma observando que el estrés oxidativo generado es previo al acortamiento telomérico y que posiblemente nos enfrentemos no solo a un conjunto de telomeropatías sino en algunos casos a enfermedades de origen ribosomal (Ibáñez-Cabellos y cols. 2014, Ibáñez-Cabellos y cols. 2018, Manguan-García C y cols. 2014), las en la actualidad denominadas ribosomopatías.

En estudios previos de nuestro grupo (Borrás y cols. 2004) ya habíamos mostrado como el estado reducido de la célula era muy importante para explicar el mantenimiento de una actividad telomerasa elevada, como ocurre por ejemplo en las células cancerosas y como el glutatión del núcleo de las células es fundamental para mantener la proliferación celular (Pallardó FV y cols. 2009, Markovic J. y cols 2009, Markovic J. y cols 2010). Lo cual es clave en la fisiología celular y esto lo vimos tanto en células procedentes de plantas (Pellny TK y cols. 2009, Vivancos PD y cols. 2010) como en células con alta capacidad de proliferación de cualquier mamífero incluido en humanos (Díaz-Vivancos P y cols. 2010). Llevándonos a descubrir una nueva modificación traduccional en la histona H3. Su glutatiónilación en la cisteína 110, lo cual confieren una potencial mayor apertura en la estructura de la cromatina haciéndola más sensible al estado redox nuclear (García-Giménez y cols. 2013). También pudimos describir como las histonas son degradadas por las células en un proceso dependiente de su carbonilación, fenómeno también asociado al estrés oxidativo celular (García-Giménez y cols. 2012).

De la misma forma y utilizando modelos de células progeroides derivadas del síndrome de Werner, una progeria del adulto. Nuestro grupo confirmó el patrón de estrés oxidativo típico de un humano anciano, pese a ser pacientes en edad cronológica juvenil, estableciendo así, nuevos parámetros clínicos para esta enfermedad (Pagano G y cols. 2005a, Pagano G

y cols. 2005b, Pallardó FV y cols. 2010, Lloret A y cols. 2008, Seco-Cervera M y cols. 2014).

En el Síndrome de Kindler, una genodermatosis con características de progeria segmental, describimos por primera vez su perfil de estrés oxidativo y el hecho de que la mitocondria estaba alterada, igual que en individuos sanos de edad avanzada (Zapatero-Solana y cols. 2014).

Es evidente que los pacientes o las muestras que provienen de pacientes con enfermedades raras pueden ser considerados desde el punto de vista científico como modelos de enfermedad similares a los que se pueden crear experimentalmente en el laboratorio, pero con la ventaja, teniendo en cuenta todas las consideraciones morales y éticas (Ayuso, Dal-Ré y Palau 2016) por supuesto, pudiendo utilizar así, muestras de nuestra propia especie. Lo cual da un valor mucho mayor a nuestros hallazgos.

Nuevas perspectivas en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades raras

Es de especial importancia en la actualidad la descripción de la variabilidad fenotípica, a partir de genotipos similares y esta aproximación es de particular valor la epigenética. Esta hace posible identificar patrones de metilación aberrantes en genes específicos, identificar perfiles alterados de microARNs que contribuyen a una desregulación de los patrones transcrip-tómicos normales o estudiar alteraciones en las modificaciones post-traduccionales de histonas. Estas alteraciones epigenéticas hacen posible explicar alteraciones moleculares relacionadas en la fisiopatología de las enfermedades y también identificar biomarcadores epigenéticos. En una nueva vuelta de tuerca a la regulación epigenética, estudios cada vez más frecuentes apuntan a la utilización del control epigenético por miRNAs como una nueva herramienta tanto diagnóstica como pronóstica.

El médico del siglo XXI no debe olvidar que las mejoras en los métodos de secuenciación han permitido revelar que solo un 1,5% del genoma humano codifica para proteínas (Djebali S. y cols. 2012). El 75% de la transcripción de genes está relacionado con la formación de distintos tipos de ARN, el denominado ARN no codificante. En efecto no codifica proteínas, pero es capaz de regular el metabolismo celular y de servir de mecanismo de señalización como por ejemplo a través de micro ARNs (miARNs), pequeños fragmentos de ARN que pueden bloquear la expresión de genes mediante acciones puramente epigenéticas, sin modificación de la estructura del gen y de forma totalmente reversible.

Nosotros hemos contribuido en este sentido a la descripción de miRNAs en las graves complicaciones cardíacas que se producen en la Ataxia de Friedreich (Seco-Cervera M y cols. 2017 y Seco-Cervera M y cols. 2018) así como en la fisiopatología de sus complicaciones cardíacas (García-Giménez JL y cols. 2011). La descripción del miRNoma de las enfermedades va a ser una importante piedra de toque para el diagnóstico y pronóstico de un número indeterminado de enfermedades tanto comunes como raras. Esta explosión de nuevas contribuciones basadas en el estudio de los ARNs de cadena corta ha venido en gran medida derivado de estudios en enfermedades raras, pues de nuevo los modelos son más sencillos de manejar y extrapolar.

Recientemente en el seno de nuestro grupo y dirigido por el Dr. García Giménez y la Dra. Teresa Bas se ha desarrollado un kit diagnóstico en plasma de pacientes con Escoliosis Idiopática del adolescente basado en una firma específica de miARNs (García-Giménez y cols. 2018). El kit, en proceso de patente, permitirá reducir sustancialmente el número de radiografías que se hacen en la actualidad a los pacientes y además tendrá un valor pronóstico permitiendo establecer nuevos criterios terapéuticos en una patología en la actualidad de evolución impredecible.

Toda esta revolución en el campo de la epigenética que estamos describiendo implica el advenimiento de una nueva y poco explorada región del conocimiento biomédico: "la teragnosis". Este término acuñado por inves-

tigadores en el área de la química de nanomateriales para la industria farmacéutica se basa en la doble función de poder actuar al mismo tiempo sobre el diagnóstico y el tratamiento de una enfermedad. Ahora tenemos un ejemplo muy claro con los estudios sobre niveles plasmáticos de miRNAs. Donde poseemos un parámetro con potencial valor diagnóstico y al mismo tiempo modificando sus niveles o su acción, con el uso de antimRNAs podríamos generar un efecto terapéutico.

Los estudios en enfermedades raras no solo suponen un beneficio inherente a los pacientes afectados de la enfermedad estudiada. Las enfermedades raras al ser consideradas como modelos de enfermedad pueden ser utilizadas para el descubrimiento de nuevos fármacos y tratamientos para las enfermedades comunes. Un ejemplo clásico de esto se encuentra en el caso de las estatinas, grupo de fármacos de amplio uso para el tratamiento de la hipercolesterolemia basado en los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa y desarrollados en pacientes afectados de una enfermedad rara la hipercolesterolemia familiar primaria (Mabuchi H y cols. 1981).

En la actualidad millones de personas con hipercolesterolemia son tratados con este grupo de fármacos.

Seamos egoístas, investiguemos las enfermedades raras, conociendo mejor las enfermedades raras podremos tratar mejor las enfermedades comunes. Las enfermedades raras son modelos para estudiar las enfermedades comunes.

El conocimiento de los principios fisiológicos de los procesos patológicos, en ocasiones descubiertos en organismos muy alejados de la especie humana o en pacientes con enfermedades raras, contribuye decisivamente a la mejora de la calidad de vida de todos los seres humanos. Pero estudiando a los pacientes con enfermedades raras damos un paso de gigante en la elucidación de procesos biológicos de gran complejidad y de aplicación universal.

No quiero terminar sin agradecer a FEDER, a las distintas asociaciones de pacientes, a los pacientes y sus familiares el apoyo que ofrecen a los grupos de investigación que trabajan en enfermedades raras y sin el cual nuestra investigación no sería posible.

Los profesionales de la medicina saben que cada paciente es distinto y tiene sus peculiaridades, pero los pacientes afectados de enfermedades raras son también en esto especiales. Normalmente cualquier paciente que sufre una enfermedad común acude al médico esperando que este lo cure. El paciente que padece una enfermedad rara, por desgracia, acude al profesional sanitario en busca... de respuestas. En muchas ocasiones ni siquiera aspira a que lo curen, solo quiere saber qué tiene. O cuánto va a vivir o si podrá tener descendencia o si sus hijos sufrirán esa patología. Quieren saber. Nosotros, con ellos, a su lado, también queremos saber y queremos ayudarlos. Queremos curarlos, espero fervientemente que ese día esté próximo.

Muchas gracias.

Bibliografia

AYUSO C, DAL-RÉ R, PALAU F. (2016). *Ética en la investigación en enfermedades raras*. Ergón. Madrid.

BERMAN JULES J. (2009). *Neoplasms: Principles of Development and diversity*. Jones and Bartlett, Sudbury.

BERMAN JULES J. (2012). *Taxonomic guide to infectious diseases: understanding the biological classes of pathogenic organisms*. Academic Press. Waltham.

BERMAN JULES J. (2015). *Enfermedades raras y medicamentos huérfanos*. Elsevier, España.

BORRÁS C, ESTEVE JM, VIÑA JR, SASTRE J, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2004). Glutathione regulates telomerase activity in 3T3 fibroblasts. *J Biol Chem*. Aug 13; 279 (33): 34332-5.

BRENNER S (2006). *Mi vida en la ciencia*. Càtedra de Divulgació de la Ciència. Publicacions de la Universitat de València.

CAHILL D.P. LENGAUER C, YU J, RIGGINS GJ, WILLSON JK, MARKOVITZ SD, *et al*. (1998). Mutations of mitotic checkpoint genes in human cancers. *Nature* 392, 300-303.

DJEBALI S., CARRIE A. DAVIS, ANGELIKA MERKEL, ALEX DOBIN, TIMO LASSMANN, ALI MORTAZAVI, ANDREA TANZER, JULIEN LAGARDE, WEI LIN, FELIX SCHLESINGER, CHENGHAI XUE, GEORGI K. MARINOV *y cols*. (2012). Landscape of transcription in human cells. *Nature* 489: 101-108.

DIAZ VIVANCOS P, WOLFF T, MARKOVIC J, PALLARDÓ FV, FOYER CH. (2010). A nuclear glutathione cycle within the cell cycle. *Biochem J*. Oct 15; 431 (2): 169-78.

EUROPEAN COMMISSION.(2000) PROGRAMME OF COMMUNITY ACTION ON RARE DISEASES. DIRECTORATE-GENERAL HEALTH & CONSUMER PROTECTION. Directorate F - Public Health Unit F4 - Communicable, rare and emerging diseases.

EURORDIS, (2005). *Rare Diseases: understanding this Public Health Priority*. Informe FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras), Estudio "Enserio" realizado por el Observatorio de las enfermedades raras (2009).

FRAGA MF, BALLESTAR E, PAZ MF, ROPERO S, SETIEN F, BALLESTAR ML, HEINE-SUÑER D, CIGUDOSA JC, URIOSTE M, BENITEZ J, BOIX-CHORNET M, SANCHEZ-AGUILERA A, LING C, CARLSSON E, POULSEN P, VAAG A, STEPHAN Z, SPECTOR TD, WU YZ, PLASS C, ESTELLER M. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA*. Jul 26; 102 (30): 10604-9.

FRANCO L. (2010). *Enfermedades huérfanas. Un punto de encuentro entre la medicina clínica, la biomedicina y la bioética*. Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina y Ciencias afines de la Comunidad Valenciana.

GARCÍA-GIMÉNEZ JL, MARKOVIC J, DASÍ F, QUEVAL G, SCHNAUBELT D, FOYER CH, PALLARDÓ FV. (2013). Nuclear glutathione. *Biochim Biophys Acta*. May; 1830 (5): 3304-16.

GARCÍA-GIMÉNEZ JL, GIMENO A, GONZALEZ-CABO P, DASÍ F, BOLINCHES-AMORÓS A, MOLLÁ B, PALAU F, PALLARDÓ FV. (2011). Differential expression of PGC-1 α and metabolic sensors suggest age-dependent induction of mitochondrial biogenesis in Friedreich ataxia fibroblasts. *PLoS One*. 6 (6): e20666.

GARCÍA-GIMÉNEZ JL, LEDESMA AM, ESMORIS I, ROMÁ-MATEO C, SANZ P, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2012). Histone carbonylation occurs in proliferating cells. *Free Radic Biol Med*. Apr 15; 52 (8): 1453-64.

GARCÍA-GIMÉNEZ JL, ÒLASO G, HAKE SB, BÖNISCH C, WIEDEMANN SM, MARKOVIC J, DASÍ F, GIMENO A, PÉREZ-QUILIS C, PALACIOS O, CAPDEVILA M, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2013a). Histone h3 glutathionylation in proliferating mammalian cells destabilizes nucleosomal structure. *Antioxid Redox Signal*. Oct 20; 19 (12): 1305-20.

GARCÍA-GIMÉNEZ JL, SECO-CERVERA M, AGUADO C, ROMÁ-MATEO C, DASÍ F, PRIEGO S, MARKOVIC J, KNECHT E, SANZ P, PALLARDÓ FV. (2013). lafora disease fibroblasts exemplify the molecular interdependence between thioredoxin 1 and

the proteasome in mammalian cells. *Free Radic Biol Med.* Dec; 65: 347-359.

GARCÍA-GIMÉNEZ JL, RUBIO-BELMAR PA, PEIRÓ-CHOVA L, HERVÁS D, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ D, IBAÑEZ-CABELLOS JS, BAS-HERMIDA P, MENA-MOLLÁ S, GARCÍA-LÓPEZ EM, PALLARDÓ FV, BAS T. (2018). Circulating miRNAs as diagnostic biomarkers for adolescent idiopathic scoliosis. *Sci Rep.* Feb 8; 8 (1): 2646.

GIMENO A, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, AUDÍ L, TORAN N, ANDALUZ P, DASÍ F, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2014). Decreased cell proliferation and higher oxidative stress in fibroblasts from Down Syndrome fetuses. Preliminary study. *Biochim Biophys Acta.* Jan; 1842 (1): 116-25.

HEALTHINFO (2018). WHO. WHO Mortality Database. World Health organization Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/

IBAÑEZ-CABELLOS JS, PÉREZ-MACHADO G, SECO-CERVERA M, BERENQUER-PASCUAL E, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, PALLARDÓ FV. (2018). Acute telomerase components depletion triggers oxidative stress as an early event previous to telomeric shortening. *Redox Biol.* Apr; 14: 398-408.

IBAÑEZ-CABELLOS JS, SECO-CERVERA M, PEREZ-MACHADO G, GARCIA-GIMENEZ JL, PALLARDO FV. (2014). Characterization of the antioxidant systems in different complementation groups of Dyskeratosis Congenita. *Free Radic Biol Med.* Oct; 75 Suppl 1: S34.

LLORET A, CALZONE R, DUNSTER C, MANINI P, D'ISCHIA M, DEGAN P, KELLY FJ, PALLARDÓ FV, ZATTERALE A, PAGANO G. (2008). Different patterns of in vivo pro-oxidant states in a set of cancer- or aging-related genetic diseases. *Free Radic Biol Med.* Feb 15; 44 (4): 495-503.

LLUCH A. (2014). *Bases genómicas del cáncer. Hacia una medicina personalizada del cáncer de mama.* Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina y Ciencias afines de la Comunidad Valenciana.

MABUCHI H, HABA T, TATAMI R, MIYAMOTO S, SAKAI Y, WAKASUGI T, WATANABE A, KOIZUMI J, TAKEDA R. (1981). Effect of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl

coenzymeA reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10-levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1 Aug 27; 305 (9): 478-82.

MANGUAN-GARCIA C, PINTADO-BERNINCHES L, CARRILLO J, MACHADO-PINILLA R, SASTRE L, PÉREZ-QUILIS C, ESMORIS I, GIMENO A, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, PALLARDÓ FV, PERONA R. (2014). Expression of the genetic suppressor element 24.2 (GSE24.2) decreases DNA damage and oxidative stress in X-linked dyskeratosis congenita cells. *PLoS One.* Jul 2; 9 (7): e101424.

MARKOVIC J, BORRÁS C, ORTEGA A, SASTRE J, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2007). Glutathione is recruited into the nucleus in early phases of cell proliferation. *J Biol Chem.* Jul 13; 282 (28): 20416-24.

MARKOVIC J, MORA NJ, BROSETA AM, GIMENO A, DE-LA-CONCEPCIÓN N, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2009). The depletion of nuclear glutathione impairs cell proliferation in 3t3 fibroblasts. *PLoS One.* Jul 29; 4 (7): e6413.

MARKOVIC J, GARCÍA-GIMENEZ JL, GIMENO A, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2010) Role of glutathione in cell nucleus. *Free Radic Res.* Jul; 44 (7): 721-33.

MINISTERIO DE SANIDAD Y POLITICA SOCIAL, (2009). Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man (2018) disponible en: <https://www.omim.org/>

PAGANO G, ZATTERALE A, DEGAN P, D'ISCHIA M, KELLY FJ, PALLARDÓ FV, KODAMA S. (2005). Multiple involvement of oxidative stress in Werner syndrome phenotype. *Biogerontology*, 6 (4): 233-43.

PAGANO G, ZATTERALE A, DEGAN P, D'ISCHIA M, KELLY FJ, PALLARDÓ FV, CALZONE R, CASTELLO G, DUNSTER C, GIUDICE A, KILINÇ Y, LLORET A, MANINI P, MASELLA R, VUTTARIELLO E, WARNAU M. (2005). In vivo prooxidant state in Werner syndrome (WS): results from three WS patients and two WS heterozygotes. *Free Radic Res.* May; 39 (5): 529-33.

PALLARDÓ FV, DEGAN P, D'ISCHIA M, KELLY FJ, ZATTERALE A, CALZONE R, CASTELLO G, FERNANDEZ-DELGADO R, DUNSTER C, LLORET A, MANINI P, PISANTI MA, VUTTARIELLO E, PAGANO G. (2006). Multiple evidence for an early age pro-oxidant state in Down Syndrome patients. *Biogerontology*. Aug; 7 (4): 211-20.

PALLARDÓ FV, MARKOVIC J, GARCÍA JL, VIÑA J. Role of nuclear glutathione as a key regulator of cell proliferation. *Mol Aspects Med*. 2009 Feb-Apr; 30 (1-2): 77-85.

PALLARDÓ FV, LLORET A, LEBEL M, D'ISCHIA M, COGGER VC, LE COUTEUR DG, GADALETA MN, CASTELLO G, PAGANO G. (2010). Mitochondrial dysfunction in some oxidative stress-related genetic diseases: Ataxia-Telangiectasia, Down Syndrome, Fanconi Anaemia and Werner Syndrome. *Biogerontology*. Aug; 11 (4): 401-19.

PELLNY TK, LOCATO V, VIVANCOS PD, MARKOVIC J, DE GARA L, PALLARDÓ FV, FOYER CH. (2009). Pyridine nucleotide cycling and control of intracellular redox state in relation to poly (ADP-ribose) polymerase activity and nuclear localization of glutathione during exponential growth of Arabidopsis cells in culture. *Mol Plant.May*; 2 (3): 442-56.

PIQUER I ARRUFAT A. *Tratado de las calenturas* (1751).

ROMÁ-MATEO C, AGUADO C, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, KNECHT E, SANZ P, PALLARDÓ FV. (2015). Oxidative stress, a new hallmark in the pathophysiology of Lafora progressive myoclonus epilepsy. *Free Radic Biol Med*. Nov; 88 (Pt A): 30-41.

ROMÁ-MATEO C, AGUADO C, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, IBÁÑEZ-CABELLOS JS, SECO-CERVERA M, PALLARDÓ FV, KNECHT E, SANZ P. (2015). Increased oxidative stress and impaired antioxidant response in Lafora disease. *Mol Neurobiol*. 51 (3): 932-46.

SECO-CERVERA M, SPIS M, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, IBAÑEZ-CABELLOS JS, VELÁZQUEZ-LEDESMA A, ESMORÍS I, BAÑULS S, PÉREZ-MACHADO G, PALLARDÓ FV. (2014). Oxidative stress and antioxidant response in fibroblasts from Werner and atypical Werner syndromes. *Aging (Albany NY)*. Mar; 6 (3): 231-45.

SECO-CERVERA M, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ D, IBÁÑEZ-CABELLOS Js, PEIRÓ-CHOVA L, GONZÁLEZ-CABO P, GARCÍA-LÓPEZ E, VÍLCHEZ Jj, SANZ-GALLEGO I, PALLARDÓ Fv, GARCÍA-GIMÉNEZ JL. (2017) Circulating miR-323-3p is a biomarker for cardiomyopathy and an indicator of phenotypic variability in Friedreich's ataxia patients. *Sci Rep*. Jul 12; 7 (1): 5237.

SECO-CERVERA M, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ D, IBÁÑEZ-CABELLOS Js, PEIRÓ-CHOVA L, PALLARDÓ Fv, GARCÍA-GIMÉNEZ JL. (2018) Small RNA-seq analysis of circulating miRNAs to identify phenotypic variability in Friedreich's ataxia patients. *Sci Data*. Mar 6; 5: 1800-21.

TSAI SP, LEEM ES Y HARDY RJ. (1978). The effect of a reduction in leading causes of death: potential gains in life expectancy. *Am. J. Public Health* 68: 966-971.

VIVANCOS Pd, DONG Y, ZIEGLER K, MARKOVIC J, PALLARDÓ Fv, PELLNY Tk, VERRIER Pj, FOYER Ch. (2010). Recruitment of glutathione into the nucleus during cell proliferation adjusts whole-cell redox homeostasis in *Arabidopsis thaliana* and lowers the oxidative defence shield. *Plant J*. 2010 Dec; 64 (5): 825-38.

ZAPATERO-SOLANA E, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, GUERRERO-ASPIZUA S, GARCÍA M, TOLL A, BASELGA E, DURÁN-MORENO M, MARKOVIC J, GARCÍA-VERDUGO JM, CONTI Cj, HAS C, LARCHER F, PALLARDÓ Fv, DEL RIO M. (2014). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Kindler syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. Dec 21; 9: 211.

Listado de publicaciones internacionales del Dr. D. Federico V. Pallardó Calatayud

1. J. VIÑA, F.J. ROMERO, G.T. SÁEZ, F.V. PALLARDÓ (1983). Effects of cysteine and N-acetylcysteine on GSH content of brain of adult rats. *Experientia*, 39, 164-165.
2. G.T. SÁEZ, J.VIÑA, F.V. PALLARDÓ, F.J. ROMERO (1985). Decreased hepatic gluconeogenesis by treatment with substrates of the GSH S-transferases. *Biochem. Pharmacol.* 34, 453-454.
3. J.M. ESTRELA, F.V. PALLARDÓ, G.T. SÁEZ, J. VIÑA (1986). Glutathione (GSH) biosynthesis under the influence of phenylephrine in isolated rat hepatocytes. *Biochem. Soc. Trans.* 15, 221.
4. V. CHULIA, J.M. PALANCA, G.T. SÁEZ, M. CUCALA, F.V. PALLARDÓ, M.A.SERRA, J. LLOPIS, C. BELDA, J.M. RODRIGO, J. VIÑA. (1986). Effects of Isoflurane on liver function". In: *Isoflurane*. Ed. P. Lawin, H. Van Aken and C. Puchstein. Springer Verlag.
5. F.J. ROMERO, F.V. PALLARDÓ, R. BOLINCHES, J. ROMÁ, G.T. SÁEZ, T. NOLL AND H. DE GROOT. (1987). Dependence of hepatic gluconeogenesis on PO₂: inhibitory effects of halothane. *J. Appl. Physiol.* 63 (5), 1776-1780.
6. F.V. PALLARDÓ AND D.H. WILLIAMSON. (1989). Comparison of the flux of carbon to hepatic glycogen deposition and fatty acid and cholesterol synthesis on refeeding ad libitum or meal-fed rats with a chow diet meal". *Biochem. J.* 257, 607-610.
7. JORDÁ, G.T. SÁEZ, M. PORTOLÉS, F.V. PALLARDÓ, I. JIMENEZ-NACHER, E. GASCÓ (1988). In vitro effect of caffeine on some aspects of nitrogen metabolism in isolated rat hepatocytes. *Biochemie*, 70, 1417-1421.
8. J. SASTRE, F.V. PALLARDÓ, J. LLOPIS, T. FURUKAWA, J.R. VIÑA AND J. VIÑA. (1989). Glutathione depletion by hyperphagia-induce obesity. *Life Sci.* 45,183-187.

9. VIÑA, J., GASCO, E., PALLARDO, F.V., SASTRE, J., ESTRELA, J.M., RODRIGO, F. (1989). Effect of physiological changes in cystathionase activity on amino acid and glutathione metabolism in rat fetus. In: *Endocrine and biochemical development of the fetus and neonate*. (edited by J.M. Cuezva, A.M. Pascual-Leone, M.S. Patel) p. 283-286. Plenum Press, New York.
10. J.V. FERRER, E. GASCO, J.SASTRE, F.V. PALLARDO, M. ASENSI AND J. VIÑA. (1990). Age related changes in glutathione synthesis in the eye lens. *Biochem. J.* 269, 531-534.
11. J.M. ESTRELA AND F.V. PALLARDÓ. Role of Glutathione in the regulation of protein synthesis and degradation in eucaryotes". In: *Handbook of glutathione, metabolism and physiological fuctions*. CRC PRESS.
12. F.V. PALLARDO, J. SASTRE, M. ASENSI, F. RODRIGO, J.M. ESTRELA AND J. VIÑA. (1991). Physiological changes in glutathione metabolism in foetal and newborn rat liver. *Biochem. J.* 274, 891- 893.
13. J.V. FERRER, J. SASTRE, F.V. PALLARDO, M. ASENSI, V. ANTON, J.M. ESTRELA, J. VIÑA AND J. MIQUEL. (1991). Senile cataract: a review on free radical related pathogenesis and antioxidat prevention. *Arch. Geriatr .Gerontol.* 13, 51-59.
14. J. SASTRE, M. ASENSI, E. GASCO, F.V. PALLARDO, J.A. FERRERO, T. FURUKAWA, J. VIÑA. (1992). Oxidation of blood glutathione due to exhaustive exercise. Prevention by antioxidant administration. *Am J. Physiol.* 263, R992- R995.
15. J. SASTRE, J.V. RODRIGUEZ, F.V. PALLARDO, E. GASCO, M.ASENSI, J.V. FERRER, J.MIQUEL AND J. VIÑA. (1991). Effect of aging on metabolic zonation in rat liver. Acinar distribution of GSH metabolism. *Mech. Age. Develop.* 62, 181- 190.
16. PALLARDÓ, 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.

17. VIÑA, J. ESTRELA, J.M. PALLARDÓ, F.V. SASTRE, J. ASENSI, M. RODRIGO, F. VENTO, M. GARCIA-SALA, F. AVIÑÓ, J. (1992). Oxidative stress in the neonate. En: *Physiological basis of perinatal care*. Medina, J.M. Quero, J. (editores) Ediciones Ergon S.A. Madrid. 203-212.
18. NISHIMURA H., PALLARDO F.V., SEIDNER, G.A., VANNUCCI, S. SIMPSON, I.A. BIRNBAUM, M.J. (1993). Kinetics of GLUT1 and GLUT4 glucose transporters expressed in *Xenopus* oocytes. *J. Biol. Chem.* 268, 8514-8520.
19. J. VIÑA, J. SASTRE, F.V. PALLARDÓ, R. PLÁ, J.M. ESTRELA AND J. MIQUEL. (1993). The mitochondrial theory of aging: recent developments. *Bulletin of Molecular Biology and Medicine*, 18, 81-87.
20. ASENSI, M. SASTRE, J., PALLARDÓ, F.V., ESTRELA, J., VIÑA, J. (1994). High performance liquid chromatography determination of oxidized glutathione in blood. *Methods in Enzymology* 234, 367- 371.
21. MIGUEL ASENSI, JUAN SASTRE, FEDERICO V. PALLARDÓ, JOSÉ GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, JOSÉ M. ESTRELA AND JOSÉ VIÑA. (1994). A high- performance liquid chromatography method for measurement of oxidized glutathione in biological samples. *Analytical Biochemistry*, 217, 323-328.
22. SASTRE, J., ASENSI, M., RODRIGO, F., PALLARDÓ 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, 2055- 2059.
23. VIÑA, J., VENTO, M., GARCÍA-SALA, F., PUERTES, I.R., GASCÓ, E., SASTRE, J., ASENSI, M., PALLARDÓ, F.V. (1995). L- cysteine and glutathione metabolism in premature infants due to cystathionase deficiency. *American J. of Clinical Nutrition*, 61, 1067- 1069.
24. VIÑA, J., ASENSI, M., PALLARDÓ, F.V., SASTRE, J., CATALÁ, J., VENTO, M. (1995). Oxidative Stress in Foetal-Neonatal Transition: Studies in Humans and in Rats. *ABS Enzyme & Protein*, 48, 132-133.
25. GARCIA DE LA ASUNCIÓN, 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.
26. M. ASENSI, A. GARCÍA-ESPAÑA, F.V. PALLARDÓ, J. VIÑA & J.M. ESTRELA. (1996). Effect of nonprotein thiols on protein synthesis in isolated rat hepatocytes. *Experientia*, 52, 111-114.
 27. SASTRE, J., PALLARDÓ, F.V., PLÁ, R., PELLÍN, A., JUAN, G., O'CONNOR, E., ESTRELA, J.M., MIQUEL, J., VIÑA, J. (1996). Aging of the liver: Age-associated mitochondrial damage in intact hepatocytes. *Hepatology*, 24, 1199-1205.
 28. VIÑA, J., SERVERA, E., ASENSI, M., SASTRE, J., PALLARDÓ, F. V., FERRERO, J.A., GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, J., ANTÓN, V., MARÍN, J. (1996). Exercise causes blood glutathione oxidation in chronic obstructive pulmonary disease. Prevention by oxygen therapy. *Journal of Applied Physiology* 81 (5), 2199-2202.
 29. J. SASTRE, R. PLÁ, G. JUAN, A. MILLÁN, F.V. PALLARDÓ, J. GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, J. A. MARTÍN, E. O'CONNOR, M. T. DROY-LEFAIX, J. VIÑA. (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.
 30. SASTRE, J., PALLARDÓ, F.V., VIÑA, J. (1996). Glutathione, oxidative stress and aging *Age*. 19 (4), 129-140.
 31. SASTRE, J. MARTÍN, J.A., GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, J., PALLARDÓ, F.V., VIÑA, J.R., VIÑA, J. (1996). A rapid and simple method to measure gamma cystathionase activity reveals competitive inhibition by L-cysteine. En: *Methionine metabolism. Molecular Mechanism and clinical implications*. Mato, J.M: Caballero A. (editores) C.S.I.C. 207-214.
 32. VIÑA, J.R., PALLARDÓ, F.V., GARCÍA, C., TRIGUERO, A. MARTÍN, J.A. BOIX, J. PELLÍN A., VIÑA, J. SASTRE, J. (1996). Metabolic implications of gamma-cystathionase activity in mammals. En: *Methionine metabolism*.

- Molecular Mechanism and clinical implications.* Mato, J.M. Caballero, A. (editores) C.S.I.C. 111-120.
33. J. SASTRE, A. MILLÁN, J. GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, R. PLÁ, G. JUAN, F.V. PALLARDÓ, E. O'CONNOR, J. A. MARTÍN, M. T. DROY-LEFAIX, J. VIÑA. (1998). A Ginkgo biloba extract (Egb 761) prevents mitochondrial aging by protecting against oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine* 24 (2), 298-304.
 34. J. SASTRE, J. GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, A. MILLÁN, F.V. PALLARDÓ, J. A. MARTÍN, M. T. DROY-LEFAIX AND J. VIÑA. (1998). Mitochondrial DNA, Aging and Ginkgo Biloba extract (Egb 761). *Advances in Ginkgo biloba Extract Research Vol. 7*, 1-9.
 35. VIÑA, J. GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, J., DEL OLMO , M.L. MILLÁN, A. SATRE, J. MARTÍN. J.A., PALLARDÓ, F.V. (1998). Glutathione oxidation and mitochondrial DNA damage in AIDS: Effect of zidovudine. En: *Oxidative stress in cancer, AIDS and neurodegenerative diseases*. Montaigner, L. Olivier R. Pasquier, C. (editores) Marcel Dekker, Inc. 429-435.
 36. J. GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, M. L. DEL OLMO, A. MILLÁN, A. PELLÍN, J. SASTRE, F. V. PALLARDÓ, J. VIÑA. (1998). AZT treatment induces molecular and ultrastructural oxidative damage to muscle mitochondria. Prevention by antioxidant vitamins *J. Clin. Invest.* 102, 4-9.
 37. G. PAGANO, L.G.KORKINA, U.T.BRUNK, L.CHESSA, P.DEGAN, D. DEL PRINCIPE, F.J. KELLY, W. MARLONI, F. V. PALLARDÓ, C. PASQUIER, I. SCOVASSI, A. ZATTERALE, C. FRANCESCHI. (1998). Congenital disorders sharing oxidative stress and cancer proneness as phenotypic hallmarks: prospects for joint reserach in pharmacology. *Medical Hypotheses*, 51, 253-266.
 38. VIÑA, J. ASENSI, M., SASTRE, J., FERRERO, J.A., SERVERA, E., GIMENO, A., PALLARDÓ F.V. (1998) Free radicals and antioxidants in physical exercise. En: *Free radicals, oxidative stress and antioxidants*. Ed. T. Ozben. Plenum Press, New York.

39. ASENSI, M., SASTRE, J., PALLARDÓ, F.V., LLORET, S., LEHNER, M., GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, 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.
40. F.V. PALLARDÓ, M. ASENSI, J. GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, V. ANTÓN, A. LLORET, J. SASTRE, J. VIÑA (1999). Late onset administration of oral antioxidants prevents age-related loss of motor co-ordination and brain mitochondrial DNA damage. *Free Rad. Res.* 29, 617-623.
41. GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, J., DEL OLMO, M.L., SASTRE, J., PALLARDÓ, F.V., AND VIÑA, J. ZIDOVUDINE. (1999). (AZT) causes an oxidation of mitochondrial DNA in mouse liver *Hepatology* 29, 985- 987.
42. J.M. ESTEVE, J. MOMPO, J. GARCIA DE LA ASUNCION, J.SASTRE, M. ASENSI, J. BOIX, J.R. VIÑA, J. VIÑA, F.V. PALLARDÓ. (1999). Oxidative damage to mitochondrial DNA and glutathione oxidation in apoptosis. Studies in vivo and in vitro. *FASEB J.* 13, 1055-1064.
43. PALLARDÓ F.V., SASTRE, J., MIQUEL J., VIÑA, J. (1999). Causes and consequences of damage to mitochondria. Study of functional aspects by flow cytometry. En: *Methods in Molecular Medicine; Aging Methods and Protocols* ((Barnett). Humana Press Inc. Totowa, NJ.
44. CORTIJO, J., MARTÍ CABRERA, M., GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, J., PALLARDÓ, 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, (3/4) 392-400.
45. SASTRE J., PALLARDÓ F.V., GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, J., VIÑA, J. (1999). Mitochondria, oxidative stress and aging. *Free Rad. Res.* 32, 189-198.
46. J.R. VIÑA AND F.V. PALLARDÓ. (1999) Carta al editor. *The Lancet*, 23 October, 354, (9188), 1475.
47. GÓMEZ-CAMBRONERO, L., CAMPS, B., GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, J., CERDÁ, M., PELLÍN, A., PALLARDÓ, F.V., CALVETE, J., SWEIRY, J.H., MANN, G.E., VIÑA, J.,

- SASTRE, J. (2000). Pentoxifylline Ameliorates Caerulein-Induced Pancreatitis in Rats. Role of Glutathione and Nitric Oxide. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 293: 670-676.
48. VIÑA, J., SERVERA, E., ASENSI, M., SASTRE, J., PALLARDÓ, 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.
49. SASTRE, J., PALLARDÓ, F.V., VIÑA, J. (2000). Mitochondrial Oxidative Stress Plays a Key Role in Aging and Apoptosis. *IUBMB Life* 49: 427-435.
50. SASTRE, J., PALLARDÓ, F.V., GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, J., VIÑA, J. (2000). Mitochondria, Oxidative Stress and Aging. *Free Rad. Res.* 32: 189-198.
51. VIÑA, J., GIMENO, A., SASTRE, J., DESCO, C., ASENSI, M., PALLARDÓ, 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.
53. VIÑA, J., GOMEZ-CABRERA, M.C., LLORET, A., MARQUEZ, R., MIÑANA, J.B., PALLARDÓ, F.V., SASTRE, J. (2000). Free Radicals in Exhaustive Physical Exercise: Mechanism of Production, and Protection by Antioxidants. *IUBMB Life* 50: 271-277.
54. VENTO, M., ASENSI, M., SASTRE, J., GARCÍA-SALA, F., PALLARDÓ, 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.
55. MARTIN JA, SASTRE J, DE LA ASUNCIÓN JG, PALLARDO FV, VIÑA J. (2001) Hepatic γ -Cystathionase Deficiency: A key factor to explain glutathione depletion in patients with AIDS. *JAMA* 285: 1444-1445.

56. MIRALLES VJ, MARTINEZ-LOPEZ I, ZARAGOZA R, BORRAS E, GARCIA C, PALLARDO FV, VIÑA JR. (2001). Na⁺ dependent glutamate transporters (EAAT1, EAAT2, and EAAT3) in primary astrocyte cultures: effect of oxidative stress. *Brain Res. Dec* 13; c922 (1): 21-9.
57. MÁRQUEZ, R., SANTÁNGELO, G., SASTRE, J., GOLDSCHMIDT, P., LUYCKX, J., PALLARDÓ, 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.
58. SASTRE J, BORRAS C, GARCIA-SALA D, LLORET A, PALLARDO FV, VIÑA J. (2002). Mitochondrial damage in aging and apoptosis. *Ann N Y Acad Sci. Apr*; 959: 448-51.
59. DESCO MC, ASENSI M, MARQUEZ R, MARTINEZ-VALLS J, VENTO M, PALLARDO FV, SASTRE J, VINA J. (2002). Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol. *Diabetes. Apr*; 51 (4): 1118-24.
60. MIÑANA JB, GÓMEZ-CAMBRONERO L, LLORET A, PALLARDÓ FV, DEL OLMO J, ESCUDERO A., RODRIGO JM, PELLÍN 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. May*; 35 (5): 1205-14.
61. SASTRE, J., LLORET A., BORRÁS C., PEREDA J., GARCÍA-SALA D., DROY-LEFAIX M.T. PALLARDÓ F.V., VIÑA J. (2002). Ginkgo Biloba extract Egb 761 protects against mitochondrial aging in the brain and in the liver. *Cellular Mol. Biol.* 48, (6), 685-692.
62. BORRÁS C., SASTRE J., GARCÍA-SALA D., LLORET A., PALLARDÓ F.V., VIÑA J. (2003). Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Rad. Biol. Med.* 34 (5), 546-552.
63. ZARAGOZA R, RUS D.A. GARCÍA C., TORRES L., PALLARDÓ F.V., VIÑA J.R. (2003). Inhibition of liver trasnsulfuration pathway by propargylglycine mim-

- ics gene expression changes found in the mammary gland of weaned lactating rats. Role of GSH. *Biochem. J.* Aug 1; 373 (Pt 3): 825-34.
64. GÓMEZ-CABRERA MC, J.SASTRE, GRACÍA DEL MORAL L., PALLARDÓ F.V., VIÑA J. (2003). Allopurinol and markers of muscle damage among participants in the Tour de France. *JAMA.* May 21; 289 (19): 2503-4.
 65. VIÑA J, SASTRE J, PALLARDO F, BORRAS C. (2003). Mitochondrial theory of aging: importance to explain why females live longer than males. *Antioxid Redox Signal.* Oct; 5 (5): 549-56.
 66. SASTRE J, PALLARDO FV, VIÑA J. (2003). The role of mitochondrial oxidative stress in aging. *Free Radic Biol Med.* Jul 1;35(1):1-8.
 67. PAGANO G, DEGAN P, D'ISCHIA M, KELLY FJ, PALLARDO FV, ZATTERALE A, ANAK SS, AKISIK EE, BENEDEUCE G, CALZONE R, DE NICOLA E, DUNSTER C, LLORET A, MANINI P, NOBILI B, SAVIANO A, VUTTARIELLO E, WARNAU M. (2004). Gender- and age-related distinctions for the in vivo prooxidant state in Fanconi anaemia patients. *Carcinogenesis.* Oct; 25 (10): 1899-1909. Epub 2004 Jun 10.
 68. BORRAS C, ESTEVE JM, VINA JR, SASTRE J, VINA J, PALLARDO FV. (2004). Glutathione regulates telomerase activity in 3T3 fibroblasts. *J. Biol Chem.* Aug 13; 279 (33): 34332-5. Epub 2004 Jun 07.
 69. SERVIDDIO G, PEREDA J, PALLARDO FV, CARRETERO J, BORRAS C, CUTRIN J, VENDEMALE G, POLI G, VINA J, SASTRE J. (2004). Ursodeoxycholic acid protects against secondary biliary cirrhosis in rats by preventing mitochondrial oxidative stress. *Hepatology.* Mar; 39 (3): 711-20.
 70. DE LA ASUNCION JG, DEL OLMO ML, GOMEZ-CAMBRONERO LG, SASTRE J, PALLARDO FV, VIÑA J. (2004). AZT induces oxidative damage to cardiac mitochondria: protective effect of vitamins C and E. *Life Sci.* Nov 19; 76 (1): 47-56.
 71. SASTRE J., MIÑANA JB, PALLARDÓ FV, VIÑA J. (2005) The relationship between alcohol-induced apoptosis and oxidative stress in the liver.

In: *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology*. Vol 2. Eds. Elsevier Ltd. Pages 785-797.

72. SASTRE J, MARTIN JA, GOMEZ-CABRERA MC, PEREDA J, BORRAS C, PALLARDO FV, 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.
73. PAGANO G, ZATTERALE A, DEGAN P, D'ISCHIA M, KELLY FJ, PALLARDO FV, CALZONE R, CASTELLO G, DUNSTER C, GIUDICE A, KILINC Y, LLORET A, MANINI P, MASELLA R, VUTTARIELLO E, WARNAU M. (2005). In vivo prooxidant state in Werner syndrome (WS): results from three WS patients and two WS heterozygotes. *Free Radic Res*. May; 39 (5): 529-33. PMID: 16036329 [PubMed - indexed for MEDLINE].
74. VINA J, BORRAS C, GAMBINI J, SASTRE J, PALLARDO FV. (2005). Why females live longer than males? Importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds. *FEBS Lett*. May 9; 579 (12): 2541-5. Epub 2005 Apr 14. Review. PMID: 15862287 [PubMed - indexed for MEDLINE].
75. BORRAS C, GAMBINI J, GOMEZ-CABRERA MC, SASTRE J, PALLARDO FV, MANN GE, VIÑA J. (2005). 17 beta-oestradiol up-regulates longevity-related, antioxidant enzyme expression via the ERK1 and ERK2[MAPK]/NFkappaB cascade. *Aging Cell*. Jun; 4 (3): 113-8. PMID: 15924567 [PubMed - indexed for MEDLINE].
76. GOMEZ-CABRERA MC, BORRAS C, PALLARDO FV, SASTRE J, JI LL, VINA J. (2005). Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *J Physiol*. Aug 15; 567 (Pt 1): 113-20. Epub 2005 Jun 2. PMID: 15932896 [PubMed - indexed for MEDLINE].
77. VIÑA J, BORRAS C, GAMBINI J, SASTRE J, PALLARDO FV. (2005). Why females live longer than males: control of longevity by sex hormones. *Sci*

- Aging Knowledge Environ.* Jun 8; 2005 (23): pe17. Review. PMID: 15944465 [PubMed - indexed for MEDLINE].
78. ZARAGOZA R, MIRALLES VJ, RUS AD, GARCIA C, CARMENA R, GARCIA-TREVIJANO ER, BARBER T, PALLARDO FV, TORRES L, VIÑA JR. (2005). Weaning induces NOS-2 expression through NF-kappaB modulation in the lactating mammary gland: importance of GSH. *Biochem J.* Nov 1; 391 (Pt 3): 581-8. PMID: 15954866 [PubMed - indexed for MEDLINE].
 79. PAGANO G, DEGAN P, D'ISCHIA M, KELLY FJ, NOBILI B, PALLARDO FV, YOUSSEOUFIAN H, ZATTERALE A. (2005). Oxidative stress as a multiple effector in Fanconi anaemia clinical phenotype. *Eur J Haematol.* Aug; 75 (2): 93-100. Review. PMID: 16000125 [PubMed - indexed for MEDLINE].
 80. ZARAGOZA R, GARCIA-TREVIJANO ER, MIRALLES VJ, MATA M, GARCIA C, CARMENA R, BARBER T, PALLARDO FV, TORRES L, VIÑA JR. (2005). Role of GSH in the modulation of NOS-2 expression in the weaned mammary gland. *Biochem Soc Trans.* Dec; 33 (Pt 6): 1397-8. Review. PMID: 16246128 [PubMed - indexed for MEDLINE].
 81. MORANTE M, SANDOVAL J, GOMEZ-CABRERA MC, RODRIGUEZ JL, PALLARDO FV, VINA JR, TORRES L, BARBER T. (2005). Vitamin E deficiency induces liver nuclear factor-kappaB DNA-binding activity and changes in related genes. *Free Radic Res.* Oct; 39 (10): 1127-38. PMID: 16298738 [PubMed - indexed for MEDLINE].
 82. PAGANO G, ZATTERALE A, DEGAN P, D'ISCHIA M, KELLY FJ, PALLARDO FV, KODAMA S. (2005). Multiple involvement of oxidative stress in Werner syndrome phenotype. *Biogerontology*, 6 (4): 233-43. PMID: 16333757 [PubMed - indexed for MEDLINE].
 83. PALLARDO FV, FERNANDEZ-DELGADO R, DUNSTER C, LLORET A, MANINI P, PISANTI MA, PALLARDO FV, DEGAN P, D'ISCHIA M, KELLY FJ, ZATTERALE A, CALZONE R, CASTELLO VUTTARIELLO E, PAGANO G. (2006). Multiple evidence for an early age pro-oxidant state in Down Syndrome patients.

- Biogerontology*. Aug; 7 (4): 211-20. Epub 2006 Apr 13. PMID: 16612664 [PubMed - in process].
84. GOMEZ-CABRERA MC, MARTINEZ A, SANTANGELO G, PALLARDO FV, SASTRE J, VIÑA J. (2006). Oxidative stress in marathon runners: interest of antioxidant supplementation. *Br. J. Nutr.* Aug; 96 Suppl 1: S31-3. PMID: 16923247 [PubMed - indexed for MEDLINE].
 85. BORRAS C, GAMBINI J, GOMEZ-CABRERA MC, SASTRE J, PALLARDO FV, MANN GE, VIÑA J. (2006). Genistein, a soy isoflavone, up-regulates expression of antioxidant genes: involvement of estrogen receptors, ERK1/2, and NFkappaB. *FASEB J.* Oct; 20 (12): 2136-8. Epub 2006 Sep 11. PMID: 16966488 [PubMed - indexed for MEDLINE].
 86. VIÑA J, SASTRE J, PALLARDO FV, GAMBINI J, BORRAS C. (2006). Role of mitochondrial oxidative stress to explain the different longevity between genders: protective effect of estrogens. *Free Radic Res.* Dec; 40 (12): 1359-65. Review. PMID: 17090425 [PubMed - indexed for MEDLINE].
 87. SASTRE J, SERVIDDIO G, PEREDA J, MINANA JB, ARDUINI A, VENDEMIALE G, POLI G, PALLARDO FV, VIÑA J. (2007). Mitochondrial function in liver disease. *Front Biosci.* Jan 1; 12: 1200-9. PMID: 17127373 [PubMed - in process].
 88. RUS DA, SASTRE J, VINA J, PALLARDO FV. (2007). Induction of mitochondrial xanthine oxidase activity during apoptosis in the rat mammary gland. *Front Biosci.* Jan 1; 12: 1184-9. PMID: 17127371 [PubMed - in process].
 89. GARCIA-DE-LA-ASUNCION J, GOMEZ-CAMBRONERO LG, DEL OLMO ML, PALLARDO FV, SASTRE J, VIÑA J. (2007). Vitamins C and E prevent AZT-induced leukopenia and loss of cellularity in bone marrow. Studies in mice. *Free Radic Res.* Mar; 41 (3): 330-4.
 90. GOMEZ-CABRERA MC, ZARAGOZA R, PALLARDO FV, VIÑA JR. (2007). SIRT1 regulation of insulin-signalling pathways in liver, white adipose tissue

- and pancreas during fasting or calorie restriction. *Trends Endocrinol Metab.* Apr; 18 (3): 91-2. Epub 2007 Feb 26.
90. GARCIA-DE-LA-ASUNCION J, GOMEZ-CAMBRONERO LG, DEL OLMO ML, PALLARDO FV, SASTRE J, VINA J. (2007). Vitamins C and E prevent AZT-induced leukopenia and loss of cellularity in bone marrow. Studies in mice. *Free Radic Res.* Mar; 41 (3): 330-4.
 91. VIÑA J, LLORET A, VALLES SL, BORRAS C, BADIA MC, PALLARDO FV, SASTRE J, ALONSO MD. (2007). Mitochondrial oxidant signalling in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* May; 11 (2): 175-81. PMID: 17522442 [PubMed - in process].
 92. DEGAN P, D'ISCHIA M, PALLARDO FV, ZATTERALE A, BRUSCO A, CALZONE R, CAVALIERI S, KAVAKLI K, LLORET A, MANINI P, PISANTI MA, VUTTARIELLO E, PAGANO G. (2007). Glutathione levels in blood from ataxia telangiectasia patients suggest in vivo adaptive mechanisms to oxidative stress. *Clin Biochem.* Jun; 40 (9-10): 666-70. Epub 2007 Mar 28. PMID: 17466964 [PubMed - in process].
 93. MARKOVIC J, BORRAS C, ORTEGA A, SASTRE J, VINA J, PALLARDO FV. (2007). Glutathione is recruited into the nucleus in early phases of cell proliferation. *J Biol Chem.* Jul 13; 282 (28): 20416-24. Epub 2007 Apr 23.
 94. ZATTERALE A, KELLY FJ, DEGAN P, D'ISCHIA M, PALLARDO FV, CALZONE R, DUNSTER C, LLORET A, MANINI P, COGULU O, KAVAKLI K, PAGANO G. (2007). Oxidative stress biomarkers in four Bloom syndrome (BS) patients and in their parents suggest in vivo redox abnormalities in BS phenotype. *Clin Biochem.* Jun 30; [Epub ahead of print] PMID: 17678887.
 95. ARANDA R, DOMÉNECH E, RUS AD, REAL JT, SASTRE J, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2007). Age-related increase in xanthine oxidase activity in human plasma and rat tissues. *Free Radic Res.* Sep 28; 1-6.
 96. VALLÉS SL, BORRÁS C, GAMBINI J, FURRIOL J, ORTEGA A, SASTRE J, PALLARDÓ FV, VIÑA J. (2007). Oestradiol or genistein rescues neurons from Abeta-

- induced cell death by inhibiting activation of p38. *Aging Cell*. Nov 21; [Epub ahead of print] PMID: 18031570.
97. LLORET A, CALZONE R, DUNSTER C, MANINI P, D'ISCHIA M, DEGAN P, KELLY FJ, PALLARDÓ FV, ZATTERALE A, PAGANO G. (2008). Different patterns of in vivo pro-oxidant states in a set of cancer- or aging-related genetic diseases. *Free Radic Biol Med*. Feb 15; 44 (4): 495-503. Epub 2007 Oct 30. Review.
 98. PEREDA J, ESCOBAR J, SANDOVAL J, RODRÍGUEZ JL, SABATER L, PALLARDÓ FV, TORRES L, FRANCO L, VIÑA J, LÓPEZ-RODAS G, SASTRE J. (2008). Glutamate cysteine ligase up-regulation fails in necrotizing pancreatitis. *Free Radic Biol Med*. Jan 31; [Epub ahead of print] PMID: 18279677.
 99. MARTÍN JA, PEREDA J, MARTÍNEZ-LÓPEZ I, ESCRIG R, MIRALLES V, PALLARDÓ FV, VIÑA JR, VENTO M, VIÑA J, SASTRE J. (2007). Oxidative stress as a signal to up-regulate gamma-cystathionase in the fetal-to-neonatal transition in rats. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. Nov 30; 53 Suppl: OL1010-7. PMID: 18184479.
 100. VIÑA J, SASTRE J, PALLARDÓ FV, GAMBINI J, BORRÁS C. (2008). Modulation of longevity-associated genes by estrogens or phytoestrogens. *Biol Chem*. Mar; 389 (3): 273-7. PMID: 18177268.
 101. GOMEZ-CABRERA MC, DOMENECH E, ROMAGNOLI M, ARDUINI A, BORRAS C, PALLARDÓ FV, SASTRE J, VIÑA J. (2008). Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. *Am J Clin Nutr*. Jan; 87 (1): 142-9. PMID: 18175748.
 102. LLORET A, BADÍA MC, MORA NJ, ORTEGA A, PALLARDÓ FV, ALONSO MD, ATAMNA H, VIÑA J. (2008). Gender and age-dependent differences in the mitochondrial apoptogenic pathway in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*. May; 17 (1): 143-9. PMID: 19494439.

103. PALLARDÓ FV, MARKOVIC J, GARCÍA JL, VIÑA J. (2009). Role of nuclear glutathione as a key regulator of cell proliferation. *Mol Aspects Med.* Jan 9. [Epub ahead of print] PMID: 19232542.
104. LLORET A, BADÍA MC, MORA NJ, PALLARDÓ FV, ALONSO MD, VIÑA J. (2009). Vitamin E paradox in Alzheimer's disease: it does not prevent loss of cognition and may even be detrimental. *J. Alzheimers Dis.* May; 17 (1): 143-9. PubMed PMID: 19494439.
105. MARKOVIC J, MORA NJ, BROSETA AM, GIMENO A, DE-LA-CONCEPCIÓN N, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2009). The depletion of nuclear glutathione impairs cell proliferation in 3t3 fibroblasts. *PLoS One.* Jul 29; 4 (7): e6413. PubMed PMID: 19641610; PubMed Central PMCID: PMC2712766.
106. SANCHIS-GOMAR F, MARTINEZ-BELLO VE, DOMENECH E, NASCIMENTO AL, PALLARDO FV, GOMEZ-CABRERA MC, VIÑA J. (2009). Effect of intermittent hypoxia on hematological parameters after recombinant human erythropoietin administration. *Eur. J. Appl. Physiol.* Nov; 107 (4): 429-36. Epub 2009 Aug 8. PMID: 19669157 [PubMed - in process].
107. VIÑA J, GOMEZ-CABRERA MC, BORRAS C, FROIO T, SANCHIS-GOMAR F, MARTINEZ-BELLO VE, PALLARDO FV. (2009). Mitochondrial biogenesis in exercise and in ageing. *Adv Drug Deliv Rev.* Nov 30; 61 (14): 1369-74. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19716394.
108. BORRÁS C, GAMBINI J, LÓPEZ-GRUESO R, PALLARDÓ FV, VIÑA J. (2009). Direct antioxidant and protective effect of estradiol on isolated mitochondria. *Biochim Biophys Acta.* Sep 12. [Epub ahead of print] PMID: 19751829.
109. MARTINEZ-HERVAS S, REAL JT, IVORRA C, PRIEGO A, CHAVES FJ, PALLARDO FV, VIÑA JR, REDON J, CARMENA R, ASCASO JF. (2009). Increased plasma xanthine oxidase activity is related to nuclear factor kappa beta activation and inflammatory markers in familial combined hyperlipidemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* Sep 16. [Epub ahead of print] PMID: 19765958.

110. REAL JT, MARTÍNEZ-HERVÁS S, TORMOS MC, DOMENECH E, PALLARDÓ FV, SÁEZ-TORMO G, REDON J, CARMENA R, CHAVES FJ, ASCASO JF, GARCÍA-GARCÍA AB. (2009). Increased oxidative stress levels and normal antioxidant enzyme activity in circulating mononuclear cells from patients of familial hypercholesterolemia. *Metabolism*. Sep 30. [Epub ahead of print] PMID: 19800085.
111. PELLNY TK, LOCATO V, VIVANCOS PD, MARKOVIC J, DE GARA L, PALLARDÓ FV, FOYER CH. (2009). Pyridine Nucleotide Cycling and Control of Intracellular Redox State in Relation to Poly (ADP-Ribose) Polymerase Activity and Nuclear Localization of Glutathione during Exponential Growth of Arabidopsis Cells in Culture. *Mol Plant*. May; 2 (3): 442-56. Epub 2009 Mar 23. PMID: 19825628
112. VALLES SL, DOLZ-GAITON P, GAMBINI J, PALLARDO FV, VIÑA J. (2010). Estradiol Or Genistein Prevent Alzheimer's Disease-Associated Inflammation Correlating With An Increase Ppargamma Expression In Cultured Astrocytes. *Brain Res*. Feb 2; 1312: 138-44. Epub 2009 Nov 27.
113. REAL JT, MARTÍNEZ-HERVÁS S, GARCÍA-GARCÍA AB, CIVERA M, PALLARDÓ FV, ASCASO JF, VIÑA JR, CHAVES FJ, CARMENA R. (2010). Circulating mononuclear cells nuclear factor-kappa B activity, plasma xanthine oxidase, and low grade inflammatory markers in adult patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest*. Feb; 40 (2): 89-94. Epub 2009 Dec 11.
114. ROMAGNOLI M, GOMEZ-CABRERA MC, PERRELLI MG, BIASI F, PALLARDÓ FV, SASTRE J, POLI G, VIÑA J. (2010). Xanthine oxidase-induced oxidative stress causes activation of NF-kappaB and inflammation in the liver of type I diabetic rats. *Free Radic Biol Med*. Mar 31. [Epub ahead of print] PMID: 20362663.
115. PALLARDÓ FV, LLORET A, LEBEL M, D'ISCHIA M, COGGER VC, LE COUTEUR DG, GADALETA MN, CASTELLO G, PAGANO G. (2010). Mitochondrial dysfunction in some oxidative stress-related genetic diseases: Ataxia-Telangiectasia, Down Syndrome, Fanconi Anaemia and Werner

- Syndrome. *Biogerontology*. Mar 18. [Epub ahead of print] PMID: 20237955.
116. MARKOVIC J, GARCÍA-GIMENEZ JL, GIMENO A, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2010). Role of glutathione in cell nucleus. *Free Radic Res*. Jul; 44 (7): 721-33.
 117. DIAZ VIVANCOS P, WOLFF T, MARKOVIC J, PALLARDÓ FV, FOYER CH. (2010). A nuclear glutathione cycle within the cell cycle. *Biochem J*. Sep 28; 431 (2): 169-78.
 118. BORRÁS C, MONLEÓN D, LÓPEZ-GRUESO R, GAMBINI J, ORLANDO L, PALLARDÓ FV, SANTOS E, VIÑA J, FONT DE MORA J. (2011). RasGrf1 deficiency delays aging in mice. *Aging (Albany NY)*. Mar; 3 (3): 262-76. PubMed PMID: 21422498.
 119. MARTINEZ-BELLO VE, SANCHIS-GOMAR F, NASCIMENTO AL, PALLARDO FV, IBAÑEZ-SANIA S, OLASO-GONZALEZ G, CALBET JA, GOMEZ-CABRERA MC, VIÑA J. (2010). Living at high altitude in combination with sea-level sprint training increases hematological parameters but does not improve performance in rats. *Eur J Appl Physiol*. Dec 1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21120517.
 120. VIVANCOS PD, DONG Y, ZIEGLER K, MARKOVIC J, PALLARDÓ FV, PELLNY TK, VERRIER PJ, FOYER CH. (2010). Recruitment of glutathione into the nucleus during cell proliferation adjusts whole-cell redox homeostasis in *Arabidopsis thaliana* and lowers the oxidative defence shield. *Plant J*. Dec; 64 (5): 825-38. doi: 10.1111/j.1365-313X.2010.04371.x. Epub 2010 Nov 2. PubMed PMID: 21105929.
 121. GARCÍA-GIMÉNEZ JL, SANCHIS-GOMAR F, PALLARDÓ FV. (2011). Could thiazolidinediones increase the risk of heart failure in Friedreich's ataxia patients? *Mov Disord*. Apr 5. doi: 10.1002/mds.23711. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21469214.
 122. GARCÍA-GIMÉNEZ JL, GIMENO A, GONZALEZ-CABO P, DASÍ F, BOLINCHES-AMORÓS A, MOLLÁ B, PALAU F, PALLARDÓ FV. (2011). Differential Expression of PGC-1 α and Metabolic Sensors Suggest Age-Dependent Induction of

Mitochondrial Biogenesis in Friedreich Ataxia Fibroblasts. *PLoS One*. 6 (6): e20666. Epub 2011 Jun 7. PubMed PMID:21687738.

123. DASÍ F, NAVARRO-GARCÍA MM, JIMÉNEZ-HEREDIA M, MAGRANER J, VIÑA JR, PALLARDÓ FV, CERVANTES A, MORCILLO E. (2011). Evaluation of the Quality of Publications on Randomized Clinical Trials Using the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement Guidelines in a Spanish Tertiary Hospital. *J Clin Pharmacol*. May 18. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21593281.
123. GAMBINI J, GOMEZ-CABRERA MC, BORRAS C, VALLES SL, LOPEZ-GRUESO R, MARTINEZ-BELLO VE, HERRANZ D, PALLARDO FV, TRESGUERRES JA, SERRANO M, VIÑA J. (2011). Free [NADH]/[NAD(+)] regulates sirtuin expression. *Arch Biochem Biophys*. May 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21575591.
124. LLORET A, BADIA MC, GIRALDO E, ERMAK G, ALONSO MD, PALLARDÓ FV, DAVIES KJ, VIÑA J. (2011). Amyloid- β Toxicity and Tau Hyperphosphorylation are Linked Via RCAN1 in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis*. Aug 29. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21876249.
125. PAGANO G, AIELLO TALAMANCA A, CASTELLO G, PALLARDÓ FV, ZATTERALE A, DEGAN P. (2011). Oxidative stress in Fanconi anaemia: from cells and molecules toward prospects in clinical management. *Biol Chem*. Nov 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22059913.
126. GARCÍA-GIMÉNEZ JL, LEDESMA AM, ESMORIS I, ROMÁ-MATEO C, SANZ P, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2012). Histone carbonylation occurs in proliferating cells. *Free Radic Biol Med*. Apr 15; 52 (8): 1453-64. Epub 2012 Feb 2. PubMed PMID: 22342519.
127. SANCHIS-GOMAR F, GARCIA-GIMENEZ JL, PEREZ-QUILIS C, GOMEZ-CABRERA MC, PALLARDO FV, LIPPI G. (2012). Physical exercise as an epigenetic modulator. Eustress, the "positive stress" as an effector of gene expression. *J. Strength Cond Res*. May 3. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22561977.

128. PAGANO G, TALAMANCA AA, CASTELLO G, PALLARDÓ FV, ZATTERALE A, DEGAN P. (2012). Oxidative stress in Fanconi anaemia: from cells and molecules towards prospects in clinical management. *Biol Chem*. Jan 1; 393 (1-2): 11-21. doi: 10.1515/BC-2011-227. PubMed PMID: 22628295.
129. GARCÍA-GIMÉNEZ JL, SANCHIS-GOMAR F, LIPPI G, MENA S, IVARS D, GOMEZ-CABRERA MC, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2012). Epigenetic biomarkers: A new perspective in laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta*. Jun 1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22664147.
130. GARCÍA-GIMÉNEZ JL, MARKOVIC J, DASÍ F, QUEVAL G, FOYER CH, PALLARDÓ FV. (2012). Nuclear glutathione. *Biochim Biophys Acta*. Oct 13. doi:pii: S0304-4165(12)00285-1. 10.1016/j.bbagen.2012.10.005. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23069719.
131. GARCÍA-GIMÉNEZ JL, HERNÁNDEZ-GIL J, MARTÍNEZ-RUÍZ A, CASTIÑEIRAS A, LIU-GONZÁLEZ M, PALLARDÓ FV, BORRÁS J, ALZUET PIÑA G. (2013). DNA binding, nuclease activity, DNA photocleavage and cytotoxic properties of Cu(II) complexes of N-substituted sulfonamides. *J. Inorg Biochem*. Jan 11;121C:167-178. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2013.01.003. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23384854.
132. PAGANO G, CASTELLO G, PALLARDÓ FV. (2013). Sjögren's syndrome-associated oxidative stress and mitochondrial dysfunction: prospects for chemoprevention trials. *Free Radic Res*. Feb; 47 (2): 71-3. doi: 10.3109/10715762.2012.748904. Epub 2012 Dec 4. PubMed PMID: 23153390.
133. PAGANO G, AIELLO TALAMANCA A, CASTELLO G, D'ISCHIA M, PALLARDÓ FV, PETROVIĆ S, PORTO B, TIANO L, ZATTERALE A. (2013). From clinical description, to in vitro and animal studies, and backward to patients: Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Fanconi anemia. *Free Radic Biol Med*. May; 58: 118-25. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.015. Epub 2013 Jan 29. PubMed PMID: 23376230.

134. PAGANO G, TALAMANCA AA, CASTELLO G, D'ISCHIA M, PALLARDÓ FV, PETROVIĆ S, PORTO B, TIANO L, ZATTERALE A. (2013). Bone Marrow Cell Transcripts from Fanconi Anaemia Patients Reveal in Vivo Alterations in Mitochondrial, Redox and DNA Repair Pathways. *Eur J Haematol*. May 6. doi: 10.1111/ejh.12131. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23646927.
135. GARCÍA-GIMÉNEZ JL, OLASO G, HAKE SB, BÖNISCH C, WIEDEMANN SM, MARKOVIC J, DASÍ F, GIMENO A, PÉREZ-QUILIS C, PALACIOS O, CAPDEVILA M, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2013). Histone h3 glutathionylation in proliferating Mammalian cells destabilizes nucleosomal structure. *Antioxid Redox Signal*. Oct 20; 19 (12): 1305-20. doi: 10.1089/ars.2012.5021. Epub 2013 May 21. PubMed PMID: 23541030; PubMed Central PMCID: PMC3791047.
136. SANDOVAL J, PEIRÓ-CHOVA L, PALLARDÓ FV, GARCÍA-GIMÉNEZ JL. (2013). Epigenetic biomarkers in laboratory diagnostics: emerging approaches and opportunities. *Expert Rev Mol Diagn*. Jun; 13 (5): 457-71. doi: 10.1586/erm.13.37. PubMed PMID: 23782253.
137. GARCÍA-GIMÉNEZ JL, SECO-CERVERA M, AGUADO C, ROMÁ-MATEO C, DASÍ F, PRIEGO S, MARKOVIC J, KNECHT E, SANZ P, PALLARDÓ FV. (2013). Lafora disease fibroblasts exemplify the molecular interdependence between thioredoxin 1 and the proteasome in mammalian cells. *Free Radic Biol Med*. Jul 9; 65C: 347-359. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.001. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23850970.
138. GIMENO A, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, AUDÍ L, TORAN N, ANDALUZ P, DASÍ F, VIÑA J, PALLARDÓ FV. (2014). Decreased cell proliferation and higher oxidative stress in fibroblasts from Down Syndrome fetuses. Preliminary study. *Biochim Biophys Acta*. Jan; 1842 (1): 116-25. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.10.014. Epub 2013 Oct 31. PubMed PMID: 24184606.
139. GARCIA-GIMENEZ JL NS, CARBONELL N, GARCIA-SIMÓN M, BLANQUER J, HERMENEGILDO C, PALLARDO FV. (2014). Recovering the enthusiasm for

- novel strategies to threat sepsis. [e-Letter]. *Blood.* ; http://blood/content/123/7/1098/reply#bloodjournal_el_8744:March 23, 2014.
140. SANCHIS-GOMAR F, GARCÍA-GIMENEZ JL, GOMEZ-CABRERA MC, PALLARDO FV. (2014). Mitochondrial Biogenesis in Health and Disease. Molecular and Therapeutic Approaches. *Curr Pharm Des.* Mar 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24606801.
 141. SECO-CERVERA M, SPIS M, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, IBAÑEZ-CABELLOS JS, VELÁZQUEZ-LEDESMA A, ESMORÍS I, BAÑULS S, PÉREZ-MACHADO G, PALLARDÓ FV. (2014). Oxidative stress and antioxidant response in fibroblasts from Werner and Atypical Werner Syndromes. *Aging (Albany NY).* Mar; 6 (3): 231-45. PubMed PMID: 24799429; PubMed Central PMCID: PMC4012939.
 142. ROMÁ-MATEO C, AGUADO C, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, IBAÑEZ-CABELLOS JS, SECO-CERVERA M, PALLARDÓ FV, KNECHT E, SANZ P. (2014). Increased Oxidative Stress and Impaired Antioxidant Response in Lafora Disease. *Mol Neurobiol.* May 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24838580.
 143. GARCÍA-GIMÉNEZ JL, PALLARDÓ FV. (2014). Maintenance of glutathione levels and its importance in epigenetic regulation. *Front Pharmacol.* May 5; 5: 88. doi: 10.3389/fphar.2014.00088. eCollection 2014. PubMed PMID: 24847264; PubMed Central PMCID: PMC4017153.
 144. PAGANO G, TALAMANCA AA, CASTELLO G, CORDERO MD, D'ISCHIA M, GADALETA MN, PALLARDÓ FV, PETROVIĆ S, TIANO L, ZATTERALE A. (2014). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev.* 54, 1230. doi: 10.1155/2014/541230. Epub 2014 May 4. PubMed PMID: 24876913; PubMed Central PMCID: PMC4024404.
 145. LÓPEZ DEL AMO V, SECO-CERVERA M, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, WHITWORTH AJ, PALLARDÓ FV, GALINDO MI. (2014). Mitochondrial defects and neuromuscular degeneration caused by altered expression of *Drosophila* Gdap1: implications for the Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Hum*

- Mol Genet.* Aug 13. pii: ddu416. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25122658.
146. MANGUAN-GARCIA C, PINTADO-BERNINCHES L, CARRILLO J, MACHADO-PINILLA R, SASTRE L, PÉREZ-QUILIS C, ESMORIS I, GIMENO A, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, PALLARDÓ FV, PERONA R. (2014). Expression of the genetic suppressor element 24.2 (GSE24.2) decreases DNA damage and oxidative stress in X-linked dyskeratosis congenita cells. *PLoS One.* Jul 2; 9 (7): e101424. doi: 10.1371/journal.pone.0101424. eCollection 2014. PubMed PMID: 24987982; PubMed Central PMCID: PMC4079255.
147. ZAPATERO-SOLANA E, GARCÍA-GIMÉNEZ J, GUERRERO-ASPIZUA S, GARCÍA M, TOLL A, BASELGA E, DURÁN-MORENO M, MARKOVIC J, GARCÍA-VERDUGO J, CONTI CJ, HAS C, LARCHER F, PALLARDÓ FV, DEL RIO M. (2014). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Kindler syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* Dec 21; 9 (1): 211. [Epub ahead of print].
148. PAGANO G, AIELLO TALAMANCA A, CASTELLO G, CORDERO MD, D'ISCHIA M, GADALETA MN, PALLARDÓ FV, PETROVIĆ S, TIANO L, ZATTERALE A. (2014). Current experience in testing mitochondrial nutrients in disorders featuring oxidative stress and mitochondrial dysfunction: rational design of chemoprevention trials. *Int. J. Mol. Sci.* Nov 5; 15 (11): 20169-208. doi: 10.3390/ijms151120169.
149. ROMÁ-MATEO C, AGUADO C, LUIS GARCÍA-GIMÉNEZ J, KNECHT E, SANZ P, PALLARDÓ FV. (2015). Oxidative stress, a new hallmark in the pathophysiology of Lafora progressive myoclonus epilepsy. *Free Radic Biol Med.* Feb 10. pii: S0891-5849(15)00043-X. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.034. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25680286.
150. PAGANO G, D'ISCHIA M, PALLARDÓ FV. (2015). Fanconi anemia (FA) and crosslinker sensitivity: Re-appraising the origins of FA definition. *Pediatr Blood Cancer.* Jul; 62 (7): 1137-43. doi: 10.1002/pbc.25452. Epub 2015 Mar 2. PubMed PMID: 25732180.

151. CASTILLO-GONZÁLEZ D, MERGNY JL, DE RACHE A, PÉREZ-MACHADO G, CABRERA-PÉREZ MA, NICOLOTTI O, INTROCASO A, MANGIATORDI GF, GUÉDIN A, BOURDONCLE A, GARRIGUES T, PALLARDÓ F, CORDEIRO MN, PAZ-Y-MIÑO C, TEJERA E, BORGES F, CRUZ-MONTEAGUDO M. (2015). Harmonization of QSAR Best Practices and Molecular Docking Provides an Efficient Virtual Screening Tool for Discovering New G-Quadruplex Ligands. *J. Chem. Inf. Model.* Oct 26; 55 (10): 2094-110. doi: 10.1021/acs.jcim.5b00415. Epub 2015 Sep 18. PubMed PMID: 26355653
152. JOSÉ LUIS GARCÍA GIMÉNEZ, CARLOS ROMÁ MATEO, MARTA SECO CERVERA, JOSÉ SANTIAGO IBAÑEZ CABELLOS, FEDERICO V. PALLARDÓ. (2015). Chapter 25 - Circulating Histones and Nucleosomes as Biomarkers in Sepsis and Septic Shock, Pages 497-517. In: *Epigenetic Biomarkers and Diagnostics*. Ed. JL. García-Gimenez. Academic Press. New York.
153. JOSÉ L GARCÍA-GIMÉNEZ; NIEVES CARBONELL; CARLOS ROMÁ-MATEO; EVA GARCÍA-LÓPEZ; LORENA PALACIOS; LORENA PEIRÓ-CHOVA; ESTER BERENGUER; CARLA GIMÉNEZ-GARZÓ; FEDERICO V PALLARDÓ; JOSÉ BLANQUER. (2016). Epigenetics as the Driving Force in Long-Term Immunosuppression. 314604 - *Journal of Clinical Epigenetics*. 2 - 2, pp. 1-17. imedpub, ISSN 2472-1158.
154. CALDERÓN A, ORTIZ-ESPÍN A, IGLESIAS-FERNÁNDEZ R, CARBONERO P, PALLARDÓ FV, SEVILLA F, JIMÉNEZ A. (2017). Thioredoxin (Trxo1) interacts with proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and its overexpression affects the growth of tobacco cell culture. *Redox Biol.* Jan 31; 11: 688-700. doi: 10.1016/j.redox.2017.01.018. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28183062.
155. LÓPEZ DEL AMO V, PALOMINO-SCHÄTZLEIN M, SECO-CERVERA M, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, PALLARDÓ FV, PINEDA-LUCENA A, GALINDO MI. (2017). A Drosophila model of GDAP1 function reveals the involvement of insulin signalling in the mitochondria-dependent neuromuscular degeneration. *Biochim Biophys Acta.* Mar; 1863 (3): 801-809. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.01.003. PubMed PMID: 28065847.

156. PÉREZ-CREMADES D, BUENO-BETÍ C, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, IBAÑEZ-CABELLOS JS, HERMENEGILDO C, PALLARDÓ FV, NOVELLA S. (2017). Extracellular histones disarrange vasoactive mediators release through a COX-NOS interaction in human endothelial cells. *J. Cell Mol. Med.* Feb 28. doi: 10.1111/jcmm.13088. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28244682.
157. VICTORIA-ESCANDELL A, IBAÑEZ-CABELLOS JS, DE CUTANDA SB, BERENGUER-PASCUAL E, BELTRÁN-GARCÍA J, GARCÍA-LÓPEZ E, PALLARDÓ FV, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, PALLARÉS-SABATER A, ZARZOSA-LÓPEZ I, MONTERDE M. (2017). Cellular Responses in Human Dental Pulp Stem Cells Treated with Three Endodontic Materials. *Stem Cells Int.* 8920356. doi: 10.1155/2017/8920356. Epub 2017 May 24. PubMed PMID: 28751918; PubMed Central PMCID: PMC5511667.
158. SECO-CERVERA M, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ D, IBAÑEZ-CABELLOS JS, PEIRÓ-CHOVA L, GONZÁLEZ-CABO P, GARCÍA-LÓPEZ E, VÍLCHEZ JJ, SANZ-GALLEGO I, PALLARDÓ FV, GARCÍA-GIMÉNEZ JL. (2017). Circulating miR-323-3p is a biomarker for cardiomyopathy and an indicator of phenotypic variability in Friedreich's ataxia patients. *Sci Rep.* Jul 12; 7 (1): 5237. doi: 10.1038/s41598-017-04996-9. PubMed PMID: 28701783; PubMed Central PMCID: PMC5507909.
159. GARCÍA-GIMÉNEZ JL, SECO-CERVERA M, TOLLEFSBOL TO, ROMÁ-MATEO C, PEIRÓ-CHOVA L, LAPUNZINA P, PALLARDÓ FV. (2017). Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci.* Nov - Dec; 54 (7-8): 529-550. doi: 10.1080/10408363.2017.1410520. Epub 2017 Dec 11. PubMed PMID: 29226748.
160. IBAÑEZ-CABELLOS JS, PÉREZ-MACHADO G, SECO-CERVERA M, BERENGUER-PASCUAL E, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, PALLARDÓ FV. (2018). Acute telomerase components depletion triggers oxidative stress as an early event previous to telomeric shortening. *Redox Biol.* Apr. 14: 398-408. doi:

- 10.1016/j.redox.2017.10.004. Epub 2017 Oct 7. PubMed PMID: 29055871; PubMed Central PMCID: PMC5650655.
161. GARCÍA-GIMÉNEZ JL, ROMÁ-MATEO C, PÉREZ-MACHADO G, PEIRÓ-CHOVA L, PALLARDÓ FV. (2017). Role of glutathione in the regulation of epigenetic mechanisms in disease. *Free Radic Biol Med*. Nov; 112: 36-48. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.008. Epub 2017 Jul 10. Review. PubMed PMID: 28705657.
162. GARCÍA-GIMÉNEZ JL, ROMÁ-MATEO C, CARBONELL N, PALACIOS L, PEIRÓ-CHOVA L, GARCÍA-LÓPEZ E, GARCÍA-SIMÓN M, LAHUERTA R, GIMENEZ-GARZÓ C, BERENQUER-PASCUAL E, MORA MI, VALERO ML, ALPÍZAR A, CORRALES FJ, BLANQUER J, PALLARDÓ FV. (2017). A new mass spectrometry-based method for the quantification of histones in plasma from septic shock patients. *Sci Rep*. Sep 6; 7 (1): 10643. doi: 10.1038/s41598-017-10830-z. PubMed PMID: 28878320; PubMed Central PMCID: PMC5587716.
163. MOLLÁ B, MUÑOZ-LASSO DC, RIVEIRO F, BOLINCHES-AMORÓS A, PALLARDÓ FV, FERNANDEZ-VILATA A, DE LA IGLESIA-VAYA M, PALAU F, GONZALEZ-CABO P. (2017). Reversible Axonal Dystrophy by Calcium Modulation in Frataxin-Deficient Sensory Neurons of YG8R Mice. *Front Mol Neurosci*. Aug 30; 10: 264. doi: 10.3389/fnmol.2017.00264. eCollection 2017. PubMed PMID: 28912677; PubMed Central PMCID: PMC5583981.
164. GARCIA-GIMENEZ JL; RUBIO BELMAR PA; PEIRÓ-CHOVA L; HERVAS D; GONZALEZ-RODRIGUEZ D; IBAÑEZ-CABELLOS JS; BAS-HERMIDA P; MENA-MOLLA S; GARCIA-LOPEZ E; PALLARDO FV; BAS-HERMIDA T. (2018). Circulating miRNAs as diagnostic biomarkers for adolescent idiopathic scoliosis. *Scientific Reports*. 8, (United Kingdom). ISSN 2045-2322 DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21146-x>
165. SECO-CERVERA M, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ D, IBAÑEZ-CABELLOS JS, PEIRÓ-CHOVA L, PALLARDÓ FV, GARCÍA-GIMÉNEZ JL. (2018). Small RNA-seq analysis of circulating miRNAs to identify phenotypic variability in Friedreich's ataxia patients. *Sci Data*. Mar 6; 5: 180021. doi: 10.1038/sdata.

2018.21. PubMed PMID: 29509186; PubMed Central PMCID: PMC5839159.

166. MICÓ-MARTÍNEZ P, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, SECO-CERVERA M, LÓPEZ-ROLDÁN A, ALMIÑANA-PASTOR PJ, ALPISTE-ILLUECA F, PALLARDÓ FV. (2018). miR-1226 detection in GCF as potential biomarker of chronic periodontitis: A pilot study. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* May 1; 23 (3): e308-e314. doi: 10.4317/medoral.22329. PubMed PMID:29680855; PubMed Central PMCID: PMC5945245.
167. IBAÑEZ-CABELLOS JS, AGUADO C, PÉREZ-CREMADES D, GARCÍA-GIMÉNEZ JL, BUENO-BETÍ C, GARCÍA-LÓPEZ EM, ROMÁ-MATEO C, NOVELLA S, HERMENEGILDO C, PALLARDÓ FV. (2018). Extracellular histones activate autophagy and apoptosis via mTOR signaling in human endothelial cells. *Biochim Biophys Acta.* Jul 11. pii: S0925-4439 (18) 30250-3. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.07.010. [Epub ahead of print]PubMed PMID: 30006152.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

ILMO. SR. DR.

D. José Viña Ribes

EXCMA. SRA. PRESIDENTA DE LA REAL ACADEMIA,
ILMAS. E ILMOS. SEÑORAS Y SEÑORES ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

ES MOTIVO DE UNA ENORME SATISFACCIÓN el encontrarme aquí en estos momentos. Y lo es por varias causas que enumeraré a lo largo de esta breve alocución. En primer lugar, recibimos en la Academia a un fisiólogo. Después de estar cuarenta años de mi vida, es decir prácticamente toda mi vida profesional, dedicado con pasión a la fisiología constato que acerté cuando decidí dedicarme a ella. Influyó enormemente en mi espíritu la figura de mi padre, Catedrático de Fisiología y Bioquímica y Académico de esta misma corporación. También recuerdo vívidamente la impresión que me produjo la lectura de la *Introducción al Estudio de la Medicina Experimental* del gran fisiólogo Claudio Bernard. Pueden ustedes pensar que qué va a decir un fisiólogo más que glosar las excelencias de la Fisiología, pero creo soy objetivo al decir que, si la Fisiología nos explica el funcionamiento normal del cuerpo humano, esto nos sirve de base para entender la medicina. Me decía mi padre que “si sabes lo que es normal es muy fácil entender lo que es anormal, si sabes Fisiología, la Medicina te irá a la mano”. Recibimos, pues, a un fisiólogo acreditado como su amplio currículum nos demuestra. En este momento no puedo más que sentirme un poco subjetivo al glosar la trayectoria científica de nuestro querido nuevo académico, el Prof. Pallardó Calatayud. Su vida científica ha estado muy asociada a la mía propia. Destacaré, sin embargo, algunos aspectos que son de una gran relevancia. Estudió nuestro académico Medicina en esta Facultad, acabando en 1985. Desarrolló sus estudios para la tesis doctoral en la Universidad de Oxford en el Metabolic Research Laboratory donde yo mismo tuve la suerte de formarme. Les puedo decir que el ambiente de aquel laboratorio imbuido por la enorme personalidad de su director, el Prof. Hans Krebs, era de una excelencia absoluta.

Krebs, nadie lo duda, era un hombre muy inteligente, y manifestó, entre muchos otros campos, esta inteligencia sabiéndose rodear de un equipo humano permanente que estuvo con él durante décadas y que eran todas unas grandes personas. Entre ellas el Dr. Derek Williamson, quien tuvo la tutela directa de nuestro académico y es recordado no solo por sus grandes contribuciones, por ejemplo, al metabolismo de los cuerpos cetónicos, sino también por su dedicación absoluta a la ciencia en el banco de laboratorio así como por su excelente humanidad. Era, junto con otros miembros del equipo de Krebs, una gran persona. En ese ambiente de humanidad que es compatible con la excelencia científica, se formó nuestro académico. Tuve la fortuna de codirigirle la tesis doctoral que defendió en 1986. Posteriormente, el Dr. Pallardó fue a la Universidad de Harvard donde trabajó con el Dr. Morris Birnbaum que había clonado el transportador de glucosa GLUT4. Ahí aprendió el Dr. Pallardó las técnicas de biología molecular aplicada a problemas fisiológicos de trascendencia como es el transporte de glucosa. Muchas veces, y no solamente ahora, he pensado en el nivel de la formación de nuestro nuevo académico que hace los experimentos que llevan a su tesis doctoral en la Universidad de Oxford y luego la estancia posdoctoral en la Universidad de Harvard. No se puede pedir más: un hombre inteligente recibe una formación en dos de las mejores Universidades de mundo. Porque, además, un hombre inteligente hace uso de las oportunidades que se le dan y el currículum del Dr. Pallardó que posteriormente trabajó en esta Universidad y en la Chicago Medical School muestra cómo aquellas semillas que se sembraron en el cerebro del joven Dr. Pallardó, han dado los frutos esperados y más aún que los esperados. En el año 2000, ocupó una cátedra de Fisiología de la Facultad de Medicina, ha dirigido más de veinte tesis doctorales, todas con gran éxito, como no podría ser de otra manera, y ha sido capaz de compatibilizar de un modo admirable la excelencia en la investigación con cargos de enorme responsabilidad en la gestión. Por ejemplo, ha sido coordinador de la Unidad Central de Investigación Médica de este campus, ha sido el vicedecano de investigación y recientemente, durante seis años, ha sido decano de esta Facultad de Medicina.

Después de trabajar en nuestro laboratorio durante varios años en el problema que nos interesa, fundamentalmente el envejecimiento y las intervenciones para mejorar la calidad de vida de las personas mayores, el nuevo académico elige su propio tema de investigación, un tema distinto al de cualquiera de los laboratorios donde se formó, incluyendo el nuestro. Decide investigar, como hemos visto, las enfermedades raras. La impresionante cita de William Harvey que nos acaba de nombrar donde se dice literalmente que la mejor manera para avanzar en el ejercicio correcto de la medicina es prestar nuestra mente para descubrir las leyes de la naturaleza, investigando con cuidado los casos con las formas más raras de enfermedad demuestra que el fisiólogo asocia el funcionamiento normal del cuerpo a la enfermedad, pero también que el conocimiento de la enfermedad es útil para entender el funcionamiento normal del cuerpo. Es, por tanto, una carretera donde el conocimiento va en dos sentidos, de la función normal a la enfermedad, pero también de la enfermedad a la Fisiología.

Deseo hacer una reflexión sobre las preguntas pertinentes en investigación biológica. Toda investigación empieza con una pregunta. Escribió Krebs que estas deben ser interesantes y solubles. Por interesantes quería decir que deben tener valor estratégico para entender la naturaleza. Por solubles, quería decir que lo sean con los métodos disponibles o con otros que ideemos para el efecto. Pero yo quiero añadir, especialmente pensando en los más jóvenes en esta audiencia, que la pregunta que se formulen cuando inicien su carrera independiente no debe ser la de su maestro o tutor: debe ser la que ellos con la mente joven y resuelta crean que vale la pena estudiar. Decía Max Delbruck que un científico de más de cincuenta años, que siempre entienda a sus discípulos, es que nunca tuvo un buen discípulo. En resolución, el joven científico debe atacar los grandes problemas de su época con vigor, inteligencia y entusiasmo. Y esto es lo que ha hecho Federico Pallardó, no ha seguido con el envejecimiento o con el metabolismo, ha elegido su propio campo, el muy actual de las enfermedades raras.

Pero quiero pasar del fisiólogo a la persona. Los que conocemos al Dr.

Pallardó, y muchos de los aquí presentes le conocemos muy bien, sabemos que es una excelente persona. A medida que uno avanza en el transcurso de la vida, va pensando que en realidad lo único importante en esta vida es ser buena persona. Cito a nada menos que a Jesucristo. “¿De qué le sirve a un hombre ganar el mundo si pierde su alma?” ¿De qué le sirve a cualquier persona, científico o no, ganar todo lo que hace si en realidad no está contento consigo mismo? Federico Pallardó es un hombre bueno. Esto se puede decir de muy pocas personas, pero lo digo del Dr. Pallardo, y lo digo muy reflexivamente, y no solo movido por la emoción del momento. En la mejor tradición académica aprendemos de nuestros maestros, pero también de nuestros discípulos, al igual que aprendemos de nuestros padres pero también de nuestros hijos. Ellos nos enseñan a ver el flujo de los conocimientos, el correr de las ideas, la impermanencia de la vida misma, pero también la fuerza de los principios, y la luz de los valores que nos alumbran en el camino.

Y aquí tengo que poner una nota personal recordando la figura ilustre de D. Federico Pallardó Salcedo. Muchos de ustedes, queridos académicos, señoras y señores, le recordarán con enorme cariño y admiración. Para mí fue una especie de segundo padre. Nunca había dicho esto fuera de la intimidad: la influencia del Dr. Pallardó Salcedo en mi propio desarrollo fue determinante en aspectos profesionales pero sobre todo en aspectos humanos. Tenía una inteligencia penetrante, un humor finísimo y sobre todo una destacada calidad personal. Siempre que le necesitabas, allí estaba para ayudarte. Cierro los ojos y aun puedo verle con su pipa, escuchando con paciencia los problemas de quienquiera que le necesitase... y eramos muchos los que nos beneficiamos de una cualidad hoy casi perdida que en él brillaba: su capacidad de escuchar, de entenderte y de ayudarte. En este mundo inundado por las noticias y las constantes e instantáneas comunicaciones es importantísimo recordar que no es lo mismo comunicarse que entenderse. El Dr. Pallardó Salcedo era de los elegidos con capacidad de entender y por tanto ayudar al que se acercaba a él. Estoy seguro que hoy, mas allá del horizonte, está sonriendo satisfecho y orgulloso de su hijo.

Hace más de cuarenta años en esta misma sala pronunció su discurso de llegada a la Facultad de Medicina el Profesor López Piñero. Yo era un estudiante más sentado en esos bancos con 18 o 19 años. Todos esperábamos las palabras de López Piñero y la contestación de D. Pedro Laín-Entralgo. Cuando terminó el Prof. López Piñero, se levantó D. Pedro Laín y dijo literalmente, cito de memoria, “menguado es el padre que, llegado el momento, no sabe ser hijo de su hijo y menguado es el hijo que, llegado el momento no sabe ser padre de su padre” así se sentía el Prof. Laín entonces y así me siento ahora yo, como el hijo de mi hijo.

Querido Federico, sé bienvenido, hónranos con tu conocimiento y humanidad y permítenos ver con enorme satisfacción cómo sirves con honor a esta Real Academia.

He dicho.

