

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr D. Rafael Carmena Rodríguez

Excmo. Sr. Presidente,
Excmos. E Ilmos. Sres. Académicos,
Señoras y Señores:

Agradezco sinceramente al Excmo. Sr. Presidente el haberme designado para pronunciar estas palabras de contestación al discurso de ingreso de nuestro nuevo académico, el Dr. Juan Viña Ribes.

La recepción de un nuevo académico es siempre un acto de particular relieve y uno de los más importantes de los que periódicamente celebra esta Real Academia. Considero, por tanto, un honor representar hoy a nuestra institución dando respuesta al discurso del Dr. Viña. Constituye, además, una satisfacción personal por cuanto con la familia Viña me unen viejos lazos de amistad que se remontan a la que ya tuvieron nuestros padres, D. José Viña Giner y D. Miguel Carmena Villarta.

El Dr. Juan Viña finalizó brillantemente sus estudios de Licenciatura de Medicina en nuestra Facultad en 1979, habiendo desempeñado durante tres años el puesto de Alumno Interno del Departamento de Bioquímica.

Desde 1979 a 1981 trabajó como Doctorando en el MetabolicResearchLaboratory de la Universidad de Oxford (Reino Unido) bajo la dirección del Premio Nobel Sir Hans Krebs. En 1982 obtuvo el grado de Doctor con Premio Extraordinario en la Universidad de Valencia. Completó su formación investigadora en Estados Unidos, con estancias en el Hershey Medical Center, (Pensilvania) y en la Chicago Medical School.

En 1984 obtuvo por oposición la plaza de Profesor Titular y, desde 1990, es Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en nuestra Universidad. Ha sido Director del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Director

General de la Fundación para la Investigación (INCLIVA) del Hospital Clínico Universitario de Valencia desde 2001 hasta 2011 y es miembro del Patronato de la Fundación Cañada Blanch, de la Fundación ADEIT y de la Fundación Mediterránea de Derechos Humanos.

Su actividad investigadora ha sido y es notablemente intensa y fructífera. Desde 1985 hasta la fecha ha participado, como Investigador Principal, en cerca de treinta Proyectos I+D+i financiados en convocatorias competitivas de administraciones o entidades públicas o privadas.

En estrecha relación con lo anterior, el Dr. Viña ha sabido crear un grupo de investigación potente y cohesionado que hasta la fecha lleva publicados más de un centenar de trabajos en revistas internacionales y otras tantas ponencias o comunicaciones a congresos.

En el capítulo de méritos y premios, el Dr. Viña obtuvo en 1982 el Premio Extraordinario de Doctorado de nuestra Universidad, Premio García Blanco a la Investigación en Bioquímica, Premio Grande Covian de la Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada y Premio a la trayectoria científica del Instituto Danone. Es miembro, entre otras, de la American Physiological Society, la Nutrition Society y la Biochemical Society.

Tras este, por fuerza, resumido recorrido de la vida científica del nuevo académico, no debe sorprendernos la extraordinaria calidad y el profundo contenido científico del discurso que acabamos de escuchar.

En su brillante planteamiento inicial, después de enumerar las admoniciones que han guiado su vida científica, el Dr. Viña nos ha recordado la cita de David Hume, “la pasión es el gran motor del conocimiento y la razón es y será siempre esclava de la pasión”.

Creo interpretar que, la inclusión de esta cita en el preludio de su discurso, significa que la pasión ha guiado al Dr. Viña a investigar buscando adquirir nuevos conocimientos. Le ha llevado, en suma, a formularse preguntas y a utilizar modelos experimentales válidos para ese viaje de ida y vuelta que es la medicina traslacional, punto de encuentro entre la investigación básica y su

traslación a la investigación clínica. Se trata, en definitiva, de buscar en laboratorio respuestas y soluciones a la enfermedad humana.

El Dr. Viña y su equipo han dedicado las últimas décadas al estudio de dos líneas básicas de investigación: la utilización de substratos circulantes en sangre y su captación por los tejidos y la muerte celular programada y consiguiente remodelación tisular.

El modelo experimental elegido ha sido la glándula mamaria de la rata, que ofrece la posibilidad de responder a las dos interrogantes arriba señaladas: la necesidad de la glándula mamaria de aumentar la captación de substratos válidos para la lactancia y la involución que fisiológicamente sufre esta glándula tras el destete.

La lactancia es una de las funciones fisiológicas más antiguas de los mamíferos y es interesante resaltar, como nos ha recordado el Dr. Viña, que la glándula mamaria y la producción de leche evolucionaron, durante los últimos 200 millones de años, como parte del sistema inmune innato.

La leche constituye el único alimento de los mamíferos recién nacidos. La composición química de la leche de los diferentes mamíferos se adapta a la velocidad de crecimiento de las crías de las respectivas especies y está en relación directa con su contenido en proteínas. La relación entre el logaritmo decimal de la concentración de proteínas de la leche en gramos por decilitro y el logaritmo decimal del tiempo necesario para duplicar el peso del nacimiento, en días, es aparentemente lineal.

Recordemos que el contenido de la leche de rata en proteínas es 10 veces mayor que en la leche de mujer, lo que permite doblar el tamaño de la cría en 4 días, mientras que en la especie humana esto ocurre a los 120 días.

La leche materna es el alimento idóneo durante los primeros 4-6 meses de vida postnatal ya que su composición se adapta a las limitaciones fisiológicas del tubo digestivo, del metabolismo intermediario y de la función renal. Por otra parte, no debemos olvidar el importante papel de la leche humana en la

protección de infecciones gracias a su contenido en IgA, lactoferrina, lisozima, oligosacáridos y otros factores.

La lactancia materna juega también un papel fundamental como protector y frenador de la obesidad en la infancia y adolescencia, comparada con la alimentación de fórmula. Este efecto protector de la lactancia materna frente a la obesidad parece estar relacionado con el contenido en leptina, que se encuentra más elevado en los lactantes que toman leche materna.

Conviene dejar sentado que la fundación de Roma, en el año 753 antes de Cristo, no hubiera tenido lugar si los hermanos Rómulo y Remo hubieran sido amamantados por una loba, como así lo describe la tradición histórica. La leche de loba tiene una composición que haría imposible su asimilación por el tubo digestivo del lactante y los hermanos no hubieran podido sobrevivir con este tipo de alimentación.

Por todo ello, en estos tiempos convulsos, proclives a mitos y leyendas sobre los llamados alimentos naturales, es necesario aclarar que, como solía repetir mi maestro, el Prof. Francisco Grande Covian, el único alimento natural para el ser humano es la leche materna.

Se conocen bien los cambios fisiológicos necesarios para que la madre gestante produzca la leche necesaria para los neonatos. La demanda de nutrientes por la glándula en esta fase se satisface aumentando la ingesta de alimentos y llevando a cabo una redistribución específica de nutrientes hacia la glándula. La regulación a largo plazo de este proceso implica la participación de diversas hormonas, como la prolactina, insulina y gonadotrofinas.

Además, la expresión y actividad de la enzima lipoproteinlipasa en la glándula mamaria se hallan aumentadas, permitiendo la captación de triglicéridos circulantes. El 99% del contenido graso de la leche son triglicéridos. Cabe destacar, al comentar el contenido en grasa de la leche humana, cercano a los 5 g/dl, el predominio de ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga, en cantidad 30 veces superior a la hallada en la leche de vaca.

Estos ácidos grasos son indispensables para el adecuado desarrollo cerebral y retiniano del recién nacido y lactante pretérmino.

Otro aspecto crucial, estudiado en profundidad por el Dr. Viña y su grupo, es el control de la captación de aminoácidos y los mecanismos ahorradores de nitrógeno. El flujo intertisular del glutatión juega aquí un papel decisivo al ser el mayor proveedor de l-cisteína a la glándula mamaria. La disponibilidad de l-cisteína para el neonato es importante ya que está considerada como un aminoácido esencial de la leche humana. La concentración de proteínas en la leche humana es aproximadamente de 0,9 g/dl, es decir, más baja que la encontrada en la leche de otros mamíferos; recordemos que la leche de vaca contiene 3,5 g/dl

La leche humana posee, por otra parte, un alto contenido de nitrógeno no proteico, que oscila entre 20-25%, probablemente el más alto entre los mamíferos. Estos datos se han tenido siempre en cuenta para el diseño de fórmulas artificiales ya que, como dijimos, el contenido de nitrógeno es un factor limitante del crecimiento del recién nacido.

La leche humana posee un alto contenido de alfa-lactoalbúmina y lactoferrina. Destaca la ausencia de beta-lactoalbúmina, que es en cambio muy abundante en la leche de vaca. Precisamente, la riqueza de la leche de vaca en albúmina bovina continua siendo motivo de debate por su posible implicación, como antígeno, en el desencadenamiento de las reacciones inmunológicas que terminan destruyendo las células beta del islote pancreático y causando la diabetes mellitus tipo 1. Varios estudios ha puesto de manifiesto que la lactancia artificial con leche de vaca se asocia a la aparición de concentraciones elevadas de anticuerpos IgG dirigidos contra la albúmina bovina en niños con diabetes tipo 1 recién diagnosticada. Estos anticuerpos poseen una reactividad cruzada con otros antígenos presentes en las células beta pancreáticas.

En el apartado dedicado a la involución de la glándula mamaria tras el destete nos ha señalado nuestro nuevo académico la importancia que tiene la sinergia entre las diferentes vías de señalización. A las pocas horas de comenzar el destete cesa la elevada actividad metabólica y empieza el proceso

de involución, controlado por dichas vías. El Dr. Viña se ha ocupado especialmente de estudiar dos de las implicadas en este complejo proceso, la vía de los retinoides y la del factor de transcripción NF- κ B.

Los primeros actúan modulando la expresión génica y mediando una vía de señalización importante en el mantenimiento, diferenciación y función de las células epiteliales de la glándula mamaria. El segundo es un importante factor que controla la respuesta inmune e inflamatoria del organismo.

Como acabamos de escuchar, del estudio llevado a cabo por el Dr. Viña y su grupo sobre los procesos de involución de la glándula mamaria tras el destete se derivan importantes conclusiones que podrían relacionar la fase de involución con la aparición del cáncer de mama. El microambiente proinflamatorio que se da en la glándula mamaria durante la involución puede favorecer la aparición de cáncer de mama tras el embarazo.

La homeostasis de la glándula en este estadio es un auténtico ejercicio de equilibrio entre las diferentes vías de señalización y si el equilibrio se rompe quedaría favorecida la activación de oncogenes que colaborarían a la transformación neoplásica. Una aplicación interesante del estudio de la fase de involución y remodelación de la glándula mamaria sería por lo tanto el diseño de nuevas dianas y estrategias para el tratamiento del cáncer de mama. Volvemos, pues, a las consideraciones iniciales del discurso de nuestro nuevo académico, volvemos en definitiva al viaje de ida y vuelta de la investigación traslacional.

La Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana se congratula y se enriquece hoy con la entrada de un nuevo e ilustre miembro, cuyo brillante discurso he tenido el honor y el privilegio de contestar.

Me felicito y felicito también a la Academia por acoger hoy al Dr. Juan Viña Ribes y a quien con todo afecto damos la bienvenida.