

**TRASPLANTAMENT DE CÈL·LULES MARE
DE LA SANG I DEL SISTEMA IMMUNITARI:
QUATRE DÈCADES DE PROGRESSOS
EN UNA CATALUNYA PIONERA**

REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

**TRASPLANTAMENT DE CÈL·LULES MARE
DE LA SANG I DEL SISTEMA IMMUNITARI:
QUATRE DÈCADES DE PROGRESSOS
EN UNA CATALUNYA PIONERA**

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic electe

DR. JORDI SIERRA I GIL

Discurs de resposta d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina

DR. CIRIL ROZMAN I BORSTNAR

7 de maig del 2017

Primera Edició, 2017

Queda rigurosament prohibit, sense l'autorització escrita del titular del Copyright, sota les sancions establertes en les lleis, la reproducció parcial o total d'aquesta obra per qualsevol mitjà o procediment, compresos la repografia y el tractament informàtic i la distribució d'exemplars d'aquesta, mitjançant lloguer o préstecs públics.

© *Jordi Sierra i Gil*

© *Ciril Rozman i Borstnar*

© *Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya*

Edició: Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

c/. Carme 47, 08001 Barcelona - Tf. 93 317 16 86

e-mail: secretaria @ramc.cat

D.L.: B 11.350-2017

Impress: Trialba

c/ Diputació 216 · 08011 Barcelona · 93 451 65 70

Discurs d'ingrés llegit per l'acadèmic electe

JORDI SIERRA GIL

Excel·lentíssim Senyor President,

Il·lustríssims acadèmics,

Senyores i senyors,

Amics tots,

Agraeixo de tot cor als senyors acadèmics l'honor immerescut d'haver-me elegit per formar part d'una institució tan distingida com és la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Ho accepto com a reconeixement, no pas de la meva persona, sinó de tots aquells que al llarg de la meva vida m'han ajudat a desenvolupar-me professionalment, tant a l'Hospital Clínic i a la Universitat de Barcelona com a l'Hospital de Sant Pau i a la Universitat Autònoma.

Les meves primers paraules les vull dedicar als meus estimats pares, que malauradament ja no són entre nosaltres, a la meva dona i als meus fills. Tot el mèrit que hagi pogut tenir la meva trajectòria es sustenta en el seu suport, el seu exemple, els seus valors i, el més important, en el seu amor. El meu pare va ser un metge i editor brillant, el qual, sens dubte, hauria hagut de merèixer més que no pas jo ingressar en aquesta prestigiosa institució. Ell es va llicenciar en Medicina a Saragossa, amb el millor expedient de la seva promoció, al juny del 1936. Un més després es va traslladar a Barcelona, ja que el meu avi, un alt funcionari del Banc d'Espanya, havia estat nomenat interventor a la nostra ciutat. Al cap de pocs dies, va esclatar la Guerra

Civil i van cridar el meu pare al servei com a metge de l'exèrcit de la República. En acabar la guerra, va iniciar la seva trajectòria professional reglada. A finals del 1939, va començar a formar-se com a especialista de l'aparell digestiu a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, a la prestigiosa escola dels Drs. Gallart i Pinós. Allà, anys després, va coincidir amb el professor Francesc Vilardell, il·lustre acadèmic present entre nosaltres. Durant els anys cinquanta, el meu pare es va traslladar al Clínic, per dirigir els serveis de Digestiu de les càtedres dels professors Piulachs, Fernández-Cruz i Balcells Gorina. Tots ells van ser destacats membres numeraris d'aquesta Reial Acadèmia. Les dificultats econòmiques de la postguerra juntament amb la necessitat de tirar endavant una família de cinc fills van fer que el meu pare busqués complements addicionals a la seva carrera com a digestòleg; així, amb el senyor Joan Flors, va impulsar l'editorial Científico-Médica, que va arribar a ser a finals dels anys seixanta la més important d'Espanya en l'àmbit de la medicina. La Científico-Médica va editar, entre altres obres, els llibres de text dels professors Orts Llorca, Botella LLusià i Noguer Molins – Balcells. Com a editor, el meu pare va assolir un gran prestigi internacional i va establir estretes relacions professionals i d'amistat amb els propietaris d'editorials de primera línia com Saunders, McGraw Hill, Springer o Masson. La seva activitat com a editor el va vincular amb il·lustres acadèmics que ens acompanyen avui, com el professor Bayés de Luna i el professor Mascaró. L'exemple de dedicació del meu pare a la medicina, que va acabar la carrera a l'Hospital de la Vall d'Hebron, al departament del professor i acadèmic Joaquín Tornos, va arrelar en els seus fills i va donar com a fruit tres metges i una infermera. Vull fer esment, en aquest moment, del meu germà Enrique, destacat cirurgià i digestòleg, i de la meua germana Mercedes, metgessa i pedagoga, que han estat per a mi models de virtuts professionals i humanes. Tampoc no puc oblidar la meua germana Julieta, infermera, prematurament desapareguda per un càncer l'any 1995, als 44 anys. Ella va ser un referent de lluita contra una malaltia des de la seva infància, una ictiosi congènita pruriginosa que va suportar tota la vida amb esperit positiu i molt

sentit de l'humor. Acabo aquestes paraules introductòries amb un record per a la meva mare; com hauria gaudit d'aquest moment! Era una de les persones més intel·ligents que mai he conegut. Llicenciada en Filosofia i Lletres, la meva mare va deixar la seva prometedora carrera com a bibliotecària de la Universitat de Barcelona i mestra del col·legi Lluís Vives per tenir cura dels seus fills, en especial, del meu germà Álvaro, que va desenvolupar una paràlisi cerebral profunda quan tenia un any i va quedar postrat al llit, desconnectat de l'entorn, fins que va morir als 36 anys. La meva mare va ser un model de rectitud i d'exigència i al mateix temps de tendresa i comprensió. Un lloc especial en les meves referències familiars l'ocupen la meva dona Esther i els meus tres fills, als quals dedicaré les més emotives paraules per cloure aquest discurs d'ingrés.

Agraïxo el suport dels distingits acadèmics per haver-me acollit entre ells i sóc conscient que fer esment de noms concrets té l'inconvenient de les inevitables omissions; és per això, que demano disculpes. Vull donar les gràcies de forma particular als acadèmics actuals o passats amb els quals he tingut més contacte i que van influir més en la meva carrera com a metge i professor d'universitat. Del Clínic, per ordre cronològic, al professor Bombí, el qual em va fer la primera classe de tota la llicenciatura de Medicina, al prematurament desaparegut secretari de l'Acadèmia, el professor Carreras Barnés, el qual, amb les seves brillants classes de Bioquímica després d'haver tornat dels Estats Units i Anglaterra, omplia les aules, com també ho feia el professor Ruano amb els seus dibuixos anatòmics a dues mans. El professor Palès, molt jove, em va ensenyar fisiologia, com molt jove també era el professor Fernández Cruz, a qui coneixia pels estrets lligams entre les nostres famílies i perquè era company de curs del meu germà. Tinc també un record especial per al professor Balcells Gorina, el meu primer mestre, que em va fer estimar la semiologia i la medicina interna de la mà dels seus col·laboradors, els Drs. Vivancos Lleida i Ingelmo Morín. Del professor Balcells vull destacar, també, la seva qualitat humana, els seus brillants escrits d'opinió a *La Vanguardia* i el fet d'haver-me introduït quan vaig acabar la carrera en les activitats docents de la seva càtedra com a

professor associat. En Patologia Mèdica vaig tenir el privilegi de rebre docència dels professors i acadèmics Joan Rodés recentment desaparegut, Miquel Bruguera, Lluís Revert i Ciril Rozman, entre d'altres. El professor Rozman, el meu mestre i mentor, serà motiu d'una bona part d'aquest discurs més endavant. Recordo, també, les magnifiques classes de ginecologia del Prof. González Merlo, l'amenitat de la docència del Prof. Mascaró, que va fer palès que una imatge, en aquest cas d'una lesió cutània, val més que mil paraules. A ell vull agrair, també, el fet d'haver estat president del tribunal que em va atorgar el premi extraordinari de llicenciatura de la meva promoció. L'anterior president d'aquesta Reial Acadèmia, el Prof. Jacint Corbella, també va ser un destacat professor meu i li vull fer saber que encara gaudeixo molt de les seves conferències i dels seus llibres. De les seves classes, també magnifiques, tinc, però, alguns records un xic esgarrifosos, com quan descrivia les seqüeles cadavèriques dels suïcidis, assassinats o esmentava els processos de descomposició *post mortem*. Entenc, doncs, la seva transició de la medicina legal a la investigació històrica.

En acabar la carrera em vaig incorporar al Clínic en la primera promoció de MIR d'aquest hospital. Els dos residents d'hematologia aquell gener del 1980 vàrem ser el Dr. Josep Maria Ribera, gran hematòleg i estimat amic durant els darrers trenta-set anys de trajectòria plegats, i jo mateix. Dels primers anys del Clínic recordo l'amable acollida del professor Asenjo, que més tard va esdevenir professor meu de gestió hospitalària en l'exitós curs que organitzava amb el senyor Grau, antic gerent. Com a resident de primer any, el meu primer superior va ser l'avui acadèmic i degà, el Prof. Francesc Cardellach, que amb la seva meticulositat, rigor i excel·lència professionals em va guiar en els meus primers mesos com a metge. D'aquella etapa també vull fer esment d'un alumne molt destacat que feia una rotació a la càtedra de Patologia General, l'amic Albert Bové, que sobresortiria després en la docència d'Anatomia i de Semiologia. La dedicació del Dr. Bové als alumnes ha estat molt reconeguda per nombroses promoció de la Facultat de Medicina.

Al Clínic vaig ser molt afortunat ja que l'Escola d'Hematologia Farreras Valentí i el Servei d'Hematologia eren l'entorn òptim per formar-se com a resident; hi havia un gran ambient acadèmic i una activitat assistencial del màxim nivell. En l'àrea del diagnòstic, em vénen al cap les hores i hores que vaig passar al microscopi aprenent dels entranyables Josep Lluís Aguilar i Rosa Brugués. A l'àrea clínica hi va haver dues persones a les quals vaig agafar particular estima, el Dr. Joan Bladé i el Dr. Albert Grañena. Joan Bladé em va ensenyar a tenir cura del més mínim detall en l'atenció als malalts i l'Albert em va transmetre la passió per les leucèmies agudes i el trasplantament de moll de l'os. Amb l'Albert vàrem mantenir una gran amistat i respecte fins a la seva prematura mort l'octubre del 2013. No puc deixar d'esmentar, també, el Prof. Emili Montserrat, que amb afecte i eficàcia em va introduir en el món de la investigació clínica i la redacció de treballs científics. L'Emili és encara avui un bon amic i conseller.

El 1995, estimulat pel Prof. Rozman, vaig fer una estada al Fred Hutchinson Cancer Research Center de Seattle que va acabar al setembre del 1996. A Seattle vaig poder treballar amb gegants del trasplantament hematopoètic, com el Prof. Donnell Thomas, introductor d'aquest tractament a la clínica, motiu pel qual va guanyar el premi Nobel de Medicina el 1990, el Dr. Rainer Storb, que va desenvolupar la major part d'investigació preclínica en gossos, els Drs. Dean Buckner i Fred Appelbaum, impulsors dels autotrasplantaments, i els Drs. John Hansen i Claudio Anasetti, líders del programa d'immunogenètica. Va ser una etapa inoblidable; allà, em vaig adonar de la senzillesa i proximitat de grans savis com el Prof. Thomas; a més, l'estada va ser una experiència familiar extraordinària, amb la meva dona i els meus dos primers fills de pocs mesos. La recordo com una de les etapes més felices de la nostra vida.

Després de l'estada a Seattle, el professor Miquel Rutllant, cap del Departament d'Hematologia de Sant Pau, que recentment havia estat proposat com a director mèdic d'aquest hospital, em va

oferir la plaça de cap de servei d'Hematologia Clínica del seu centre. Així mateix, Miquel Rutllant em va oferir tot el suport pel meu creixement com a professor a la Universitat Autònoma de Barcelona. La generositat del Dr. Rutllant va ser fins a tal punt que ell mateix va fer un pas al costat en la seva pròpia promoció acadèmica. És per tot això que en Miquel ha estat determinant en la meua carrera, per la seva confiança sense fissures i per donar-me de forma gratuïta i en tot moment el seu ajut i la seva amistat. També he estat afortunat per haver rebut el suport continuat de la resta de caps del Servei de Sant Pau, entre els quals he de destacar el Prof. Àlvar Net, president de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i antic degà de la Facultat de Medicina de la UAB, per haver confiat en mi com a vicedegà, i el Prof. Bayés de Luna, que em va apadrinar per ser acadèmic corresponent ara fa cinc anys i que ho ha tornat a ser avui en la meua incorporació com a numerari. També vull fer palès el meu reconeixement a altres companys de l'hospital o de la UAB que es troben entre els acadèmics aquí presents, com els professors Francesc Jané, Manel Trias, Miquel Vilardell i Evarist Feliu, també padrí en aquesta cerimònia. Tampoc no puc oblidar l'efectiu suport rebut dels meus entranyables amics, els Drs. Josep i Toni Esteve. Em fa una gran il·lusió compartir amb ells a partir d'avui les activitats com a acadèmic.

En parlar de la meua trajectòria a Sant Pau seria injust que no donés el merescut crèdit als meus companys del Servei d'Hematologia. El meu currículum dels darrers vint anys és fruit de la seva col·laboració i del nostre esforç plegats. Serien molts els professionals dels quals hauria de parlar; metges, infermeres, auxiliars, tècnics, investigadors, administratius i altre personal de suport. És impossible anomenar-los a tots però no em perdonaria obviar algunes persones que han influït amb el seu treball en la meua progressió professional. La Dra. Salut Brunet, que m'ha donat suport en nombrosíssimes ocasions al llarg dels anys. Ella ha estat de gran ajut en la gestió del Servei i li agraeixo de forma especial la seva franquesa i la seva lleialtat en els acords i desacords. El Dr. Rodrigo Martino, que amb extraordinàries bonhomia i capacitat d'innovar ha

estat una de les bases més sòlides de la producció científica del Servei. El Dr. Javier Briones, que ha estat un company lleial, intel·ligent i efectiu. En Javier té una gran solidesa intel·lectual que ha demostrat al llarg de la trajectòria que hem fet plegats al Clínic i a Sant Pau. El Dr. Josep Nomdedéu, que ha estat i és una peça fonamental del nostre equip i un exemple d'inquietud científica i de col·laboració desinteressada. El grup d'Hemostàsia de Sant Pau també ha destacat per la seva tasca assistencial i de recerca en la predisposició genètica de la trombosi. No m'oblido tampoc en un dia com avui de la resta del nostre equip, present o passat. Amb referència als darrers, m'omple de satisfacció veure la seva promoció professional a altres hospitals de gran nivell de la ciutat, de Catalunya o de la resta de l'Estat. Això em fa pensar que en certa manera el nostre equip de Sant Pau ha estat capaç d'exportar talent a altres institucions i, amb això, fins a cert punt, de crear escola.

El professor i mestre Ciril Rozman

El destí, o en la meua humil opinió la providència, ha volgut que la meua incorporació com a acadèmic numerari sigui per ocupar la cadira del meu mestre i professor Ciril Rozman. Què puc dir del professor Rozman que no s'hagi dit ja. Catedràtic de Medicina format a l'escola dels professors Pedro Pons i Farreras Valentí, ell és sens dubte l'internista i hematòleg del nostre país amb una trajectòria més destacada i fructífera. Aquesta trajectòria ha estat reconeguda, entre altres distincions, amb les medalles Narcís Monturiol, Josep Trueta, Creu de Sant Jordi de la Generalitat de Catalunya, premi Jaume I de la Generalitat Valenciana, encomienda Alfonso X el Sabio del Ministeri d'Educació i Ciència i doctor honoris causa per les universitats de Granada, Salamanca i Catòlica de València. En l'àmbit internacional, el professor Rozman és una autoritat en leucèmia limfàtica crònica amb nombrosíssimes publicacions sobre aquesta malaltia, entre elles, una revisió per al *New England Journal of Medicine* amb el professor Montserrat. Així mateix, el professor

Rozman és ambaixador de la República d'Eslovènia, el seu país natal, per la ciència, va ser el primer guardonat de l'European Hematology Association i és president honorari de l'International College of Internal Medicine.

Els que hem treballat amb el professor Rozman el podem definir com un exemple d'equilibri exquisit entre els aspectes docents universitaris, de recerca i de medicina clínica. En aquest darrer àmbit, ell ens ha demostrat, dia a dia davant dels malalts complexos, els seus extraordinaris coneixements, la seva certesa diagnòstica i el seu sentit comú en la presa de decisions terapèutiques. De sempre, el Prof. Rozman ha exercit una medicina de precisió i personalitzada, quelcom que erròniament sembla que s'hagi inventat fa pocs dies. Ha estat un professor però, sobretot, un mestre per a promocions d'hematòlegs destacats, cosa que es demostra, entre altres fets, en el fet que deixebles seus siguin caps de Servei d'Hematologia al Clínic, a Sant Pau, a l'hospital de la Vall d'Hebron i a l'hospital Germans Trias i Pujol.

Però més que els aspectes professionals del Prof. Rozman, de sobra ben coneguts per tothom, voldria fer-los partícips d'aspectes de la meva relació personal amb el professor que reflecteix el seu perfil humà. Vaig sentir parlar d'ell per primera vegada als meus pares i a la meva germana Memé quan jo era un nen, als 12 anys. La meva germana comentava durant els dinars que tenia un professor de Patologia Mèdica extraordinari, que explicava amb una gran claredat i que atreia l'atenció dels alumnes fins a abarrotar les aules. Els meus pares també parlaven d'ell; deien que era un brillant catedràtic que acabava d'arribar de Salamanca i que s'havia incorporat a les activitats de Prodismed, l'associació del Col·legi de Metges per ajudar els disminuïts psíquics fills de metges. El meu pare n'era el president i amb el Prof. Rozman i el Dr. Adolf Goday van fundar el Centre Sant Medir, que encara avui, quasi 50 anys després, acull moltes persones amb discapacitat intel·lectual profunda, en regim d'internament o d'hospital de dia. Quina gran obra van fer tots plegats!

El 1970, quan tenia 13 anys, vaig conèixer en persona el Prof. Rozman per motius mèdics. Quatre anys abans, als nou, vaig tenir una malaltia de Hodgkin localitzada al coll. Me la va diagnosticar el Prof. Farreras Valentí i va participar en l'estudi l'estimada acadèmica, la Dra. Soledat Woessner, que ha estat per a mi un gran model professional i humà. Tinc pocs records del Prof. Farreras, només d'algunes visites a l'Escola d'Hematologia del Clínic i a casa seva, a l'avinguda Pearson. Era molt simpàtic i tenia un somriure captivador. Suposo que el meu pare li va demanar que no m'expliqués gaire cosa de la malaltia, amb mal pronòstic en aquell temps. Jo tampoc no vaig preguntar res. Una tarda, després del col·legi em van dir que m'havien d'operar i em van portar a la Clínica Plató. Allà, el professor Piulachs va fer una obra mestra de cirurgia amb un buidatge radical de tots els ganglis del coll. Cirurgia i radioteràpia eren el tractament del Hodgkin localitzat en aquelles dates. Quan tot semblava superat pels meus pares i per mi, la malaltia va reaparèixer al cap de quatre anys. El professor Farreras havia mort prematurament i, sens dubte, el seu successor era la persona indicada per anar a veure. En el seu despatx de la Diagonal, el professor Rozman em va visitar i va transmetre una gran seguretat i visió positiva als meus pares, molt atribolats. Les coses havien canviat en pocs anys i la malaltia es podia controlar i, fins i tot, curar amb quimioteràpia i novament radioteràpia. Afortunadament, la cirurgia prèvia m'havia donat un temps molt valuós. Arran d'això, quantes vegades he pensat en aquells malalts que no varen poder accedir a tractaments curatius ja que van aparèixer poc temps després que ells ja no hi fossin! Me'n recordo, sovint, del jove Lorenzo i de l'Antoni, tots dos amb leucèmia mieloide crònica i que no es varen poder beneficiar de l'imatinib, que es va descobrir només un parell d'anys més tard de la seva mort, o dels malalts que van morir en poques hores d'una leucèmia promielocítica aguda mesos abans de la introducció de l'àcid all-transretinoic. Ells no varen tenir la meva sort. Tornant a la meva història, el Prof. Rozman va indicar un estudi d'extensió de la malaltia, que em va permetre conèixer un altre acadèmic en actiu, el professor Celestino Rey-Joly. En aquelles dates, ell era l'expert a

Barcelona en limfografies per estudiar les adenopaties abdominals i amb gran delicadesa em va identificar els limfàtics dels peus i em va injectar un contrast blau. Recordo que a la nit, ja a casa, en mirar-me al mirall vaig veure que tot jo era d'aquest color, amb un aspecte entre barrufet i avatar. Tot va acabar bé, i gràcies al tractament indicat pel professor Rozman em vaig curar del Hodgkin i continuo aquí, quaranta-set anys després.

En acabar la carrera de Medicina, vaig establir un altre tipus de relació amb el professor Rozman, la de deixeble-mestre, encara que sempre va romandre entre nosaltres el vincle metge-malalt que s'ha mantingut com a rerefons fins avui. Vaig treballar sota la seva direcció durant quinze anys, inclosa la realització de la tesi doctoral, i atès el profund sentit de la justícia del Prof. Rozman, crec que sense cap privilegi. Ell em va contagiar l'admiració pel treball rigorós, ben fet fins al detall i em va transmetre l'interès pel progrés científic i acadèmic. El que sóc com a hematòleg i com a professor universitari és conseqüència del seu model i de les seves ensenyances.

El trasplantament de moll de l'os: els pioners

El títol del meu discurs és «Trasplantament de cèl·lules mare de la sang i del sistema immunitari: quatre dècades de progressos en una Catalunya pionera». No pretenc fer una descripció històrica detallada, ben reflectida en revisions de la literatura (1), sinó destacar els aspectes que han constituït millores significatives d'aquesta modalitat de tractament. Els inicis d'una tècnica innovadora en medicina van precedits d'un perquè i, habitualment, d'una experimentació preclínica. El perquè de l'inici de la investigació en trasplantament de moll de l'os va ser el temor d'un cataclisme nuclear, poc després de finalitzar la Segona Guerra Mundial. Calia trobar com protegir les víctimes d'una gran explosió, que no morien immediatament però que ho feien de forma diferida per l'aplàsia irreversible causada per la radiació. La investigació preclínica va mostrar en ratolins irradiats que les cèl·lules de la melsa podien reconstituir l'hematopoesi

després de la irradiació si es protegia aquest òrgan o s'administraven cèl·lules esplèniques per via intravenosa. També es va observar que la recuperació hematològica era freqüent si s'administrava moll de l'os d'un altre ratolí.

Durant la dècada dels anys cinquanta, el professor Donnall Thomas va fer trasplantaments en gossos i, el 1957, quan treballava a Cooperstone, Nova York, va publicar la primera sèrie en humans (2). En aquell estudi pioner de sis casos es va administrar per via intravenosa moll de l'os extret de costelles, ossos llargs i ilíac de cadàvers recents, fins i tot d'un fetus, o d'un o dos donants vius. Com a preparació es va donar quimioteràpia, radiació en dosi variable, o ambdues. Tots els malalts presentaven neoplàsies en fase molt avançada, tumors sòlids o hematològics, entre els quals, una leucèmia mieloide crònica, un mieloma i una leucèmia limfàtica crònica. En aquests dos darrers casos es va detectar l'empelt transitori de les cèl·lules del donant ja que es va demostrar una doble població d'hematies, que es va perdre per progressió de la malaltia i mort.

Experiències posteriors varen constatar que en els malalts es reproduïa el que, prèviament, s'havia observat en ratolins i gossos, és a dir, que alguns d'ells recuperaven l'hematopoesi però que morien d'una malaltia secundària caracteritzada per inflamació intensa de la pell, el budell i el fetge. Es tractava del que més tard es va denominar «malaltia de l'empelt contra l'hoste» i que reflectia la disparitat genètica entre el donant i el receptor. Els primers anys del trasplantament es desconeixia el sistema d'histocompatibilitat HLA, descobert pel premi Nobel Jean Dausset i per Jan Van Rood el 1958 (3, 4). Una gran similitud o bé, si és possible, una identitat HLA entre donant i receptor ha estat fins fa poc un requisit imprescindible per fer un trasplantament a partir d'un donant, denominat «al·logènic», amb garanties raonables d'èxit. Tot i això, la malaltia de l'empelt contra l'hoste continua sent el problema més important dels trasplantaments HLA-idèntics, ja que hi ha altres disparitats genètiques que poden desencadenar-la. Només quan el donant i el receptor són bessons univitel·lins hi ha una identitat completa i en

aquests trasplantaments, denominats «singènics», no apareix aquesta complicació, potencialment mortal.

Durant la dècada dels seixanta va ser quan es van establir les bases per al desenvolupament experimental i clínic dels trasplantaments de moll de l'os. El professor Thomas es va traslladar a Seattle l'any 1963 i allà va instaurar un programa pioner en aquest camp al Fred Hutchinson Cancer Research Center. Entre els col·laboradors, van destacar Rainer Storb en els estudis del model caní i Dean Buckner en l'organització de l'atenció clínica. Es va refinar el tractament de preparació al trasplantament, conegut com a «condicionament», que incloïa quasi sempre irradiació corporal total. El condicionament té l'objectiu d'eliminar el moll de l'os i la malaltia hematològica del receptor, fer espai medul·lar per a les cèl·lules del donant i immunodeprimir el receptor perquè no les rebutgi. També a Seattle es van definir les combinacions de fàrmacs per prevenir la malaltia de l'empelt contra l'hoste. A la meitat dels anys seixanta, el trasplantament hematopoètic es va estendre a uns pocs altres centres dels Estats Units, entre els quals, l'Hospital Johns Hopkins de Baltimore, on anys després el professor George Santos va demostrar que es podien fer trasplantaments en humans condicionats només amb quimioteràpia (5-7). El 1965, George Mathé va publicar el primer trasplantament al·logènic fet a Europa en un malalt amb leucèmia aguda (8). El 1970, l'American College of Surgeons i The National Institutes of Health van nomenar un Advisory Committee (comitè de consellers) de trasplantaments de moll de l'os i el mateix any el Dr. Mortimer Bortin va publicar l'experiència clínica en 200 malalts de diferents centres i va constituir l'embrió del que al cap de dos anys seria l'International Bone Marrow Transplant Registry (9, 10). Cal destacar que cap dels 200 trasplantats no va sobreviure a llarg termini i, d'avant d'aquests resultats, avui dia els comitès d'investigació clínica i les autoritats sanitàries ens haurien obligat a abandonar aquest tractament. No va ser aquest el cas, i a principis dels setanta el grup de Seattle va publicar les primeres sèries amb èxit, que van engrescar altres equips del món; així, el 1972 va aparèixer un treball a *The Lancet*, que va mostrar que el

trasplantament de moll de l'os era eficaç en una notable proporció de malalts amb aplàsia medul·lar greu i el 1975 el mateix grup va publicar els resultats en 100 malalts amb leucèmia aguda incurable, dels quals 13 van ser llargs supervivents gràcies a un trasplantament (11, 12, 13). L'any següent, el 1976, el Prof. Rozman va viatjar a Seattle per aprendre'n la tècnica, ja que, arran de la publicació en malalts amb aplàsia medul·lar, va considerar un deure ètic disposar d'aquest tractament en el nostre medi. El va acompanyar el Dr. Albert Grañena i, des d'aleshores, es va establir un estret vincle entre el grup de l'FHCRC i el del Clínic de Barcelona, que vaig comprovar en primera persona durant la meva estada al centre dels Estats Units. Barcelona va ser pionera a Espanya en el camp de trasplantament de moll de l'os, ja que al maig del 1976 el Dr. Andreu Domingo Albós va fer el primer procediment a partir d'una bessona univitel·lina de la malalta i unes setmanes més tard el Prof. Rozman i el Dr. Grañena van fer el primer trasplantament de donant al·logènic (14,15). L'any passat es van commemorar els quaranta anys d'aquestes primeres experiències i tant l'Hospital Clínic com el Sant Pau acumulen la major experiència de trasplantament hematopoètic d'Espanya amb més de 6.000 procediments si hi sumem l'activitat de tots dos centres.

La consolidació dels trasplantaments hematopoètics a Catalunya i l'inici de la meva experiència personal

L'any 1980 vaig començar la meva residència d'Hematologia i un any més tard vaig iniciar la meva presa de contacte amb els malalts trasplantats de moll de l'os. Eren temps encara heroics i el procediment s'associava a una notable toxicitat i mortalitat. Recordo que vaig començar a fer guàrdies voluntàries a hematologia el 1981 mentre feia una rotació a l'àrea de vigilància intensiva del Clínic. El primer dia d'aquesta experiència, en acabar el meu torn a l'AVI, em vaig incorporar a la guàrdia del Dr. Bladé. Al Servei d'Hematologia s'hi havien fet uns quaranta trasplantaments des de l'inici del programa. A la nit, en Joan Bladé i jo vàrem entrar a la zona d'aïllament. El

primer que em va sorprendre és que en Joan em va dir que ens havíem de quedar en calçotets i mitjons per desinfectar-nos en una petita habitació amb llum ultraviolada. Jo, sense saber si es tractava d'una quintada, vaig aplicar el refrany castellà d'«allá donde fueres, haz lo que vieres», i, disciplinadament, el vaig obeir. Dins aquella habitació ens vàrem vestir amb roba estèril i, seguidament, ja ens trobàvem a la zona de les càmeres d'aïllament. Vàrem entrar a veure un malalt del País Basc amb una aplàsia medul·lar greu. Era una persona enorme, de més de 100 quilos de pes, que tot just havia acabat de rebre 24 grams de ciclofosfamida com a preparació per al trasplantament. Per comparació, cal recordar que la dosi de ciclofosfamida en citopènies immunitàries és de 50-100 mg. El malalt es trobava força bé, i el Dr. Bladé hi va parlar quasi una hora sobre diferents temes per donar-li informació i animar-lo. Jo vaig pensar que això del trasplantament no devia ser tan complicat ja que aquell home tenia bon aspecte. Fins aquí tot bé, però per sortir de la càmera amb pressió positiva d'aire filtrat en Bladé i jo ens vàrem haver de ficar en un espai més petit que les antigues cabines telefòniques. Allà dins, en Bladé em va dir que em tragués la bata estèril que portava a sobre del pijama. De nou, el vaig obeir sense objeccions però amb tan mala fortuna que a causa de l'estretor del lloc i de la poca estatura d'en Joan li vaig donar un cop a les ulleres i les hi vaig trencar. Arran de la desfeta, i suposo que per no veure'm més o perquè eren quasi les tres de la matinada, en Joan Bladé em va dir que ja podia marxar, que tindria feina unes hores més tard a l'AVI. Que poc que ens figuràvem, ell i jo, com van arribar a ser de profètiques les seves paraules i el que em trobaria. En arribar a l'AVI a les vuit del matí, en un dels meus llits hi havia el malalt basc de l'aplàsia intubat i ventilat amb una miocarditis tòxica per ciclofosfamida. Vaig aprendre de cop que els trasplantaments no eren qualsevol cosa.

En aquells anys, a principis dels vuitanta tot just el grup del Johns Hopkins havia mostrat en rates l'eficàcia de la ciclosporina per a la profilaxi de la malaltia de l'empelt contra l'hoste (16). Malgrat que vàrem introduir aviat aquest fàrmac en clínica i que els trasplantaments els fèiem en nens o adults joves fins als 40 anys,

la malaltia de l'empelt contra l'hoste era freqüent i molt difícil de controlar. En particular, l'afectació intestinal es manifestava amb diarrees coleriformes que evolucionaven a íleus paralític, espontàniament o pel tractament amb làudan. A això s'hi afegia una inflamació intensa i dolorosa de la mucosa oral pel metotrexat, habitualment amb sobreinfecció per *Candida*. L'únic antifúngic sistèmic eficaç era l'amfotericina B deoxicolat, que es tolerava malament per febre, esgarrifances, toxicitat renal i hipopotassèmia. Els malalts perdien pes molt ràpidament, es deterioraven clínicament, i eren susceptibles d'altres complicacions. La situació més dramàtica era quan el malalt o la família volien tornar al seu lloc d'origen, cosa que suposava molts quilòmetres en ambulància amb un final previsible durant el viatge.

Per pal·liar alguns dels trastorns digestius i metabòlics del trasplantament, a mitjan anys vuitanta el Dr. Enric Carreras va escriure un manual de nutrició parenteral per als malalts trasplantats. Això va suposar un avenç important perquè aquests mantinguessin l'estat general tot i la poca ingesta i la presència de la malaltia de l'empelt contra l'hoste.

Durant la dècada dels vuitanta, el nostre equip del Clínic va donar un gran impuls al programa de trasplantament i es va convertir en un referent indiscutible. Aquells anys vàrem rebre malalts de tot Espanya i van millorar els nostres resultats. El 1985 amb el suport del grup de Criobiologia del Dr. Joan Garcia vàrem fer el primer trasplantament amb cèl·lules congelades del mateix malalt obtingudes en remissió abans de la teràpia de preparació per al procediment (17). Aquest tipus d'autotrasplantament o trasplantament autogènic permet donar el condicionament en dosi alta d'intensitat similar a la que s'administra en el trasplantament al·logènic, rescatar l'hematopoesi en descongelar les cèl·lules, i té una mortalitat immediata molt més baixa ja que no existeix conflicte immunitari entre el donant i el receptor. Com a desavantatge, l'autotrasplantament s'associa a recaigudes freqüents, ja que no existeix reacció al·loimmunitària de l'empelt contra el tumor i es poden administrar cèl·lules

neoplàsiques del malalt amb l'inòcul. Per minimitzar aquest darrer problema, a la meitat dels vuitanta va començar una col·laboració entre Barcelona i Seattle per fer tractament *ex vivo* de la medul·la autogènica amb anticossos monoclonals i complement (18). El govern nord-americà va finançar aquesta recerca cooperativa entre els Estats Units i Espanya a través del Comité Conjunto Hispano Norteamericano para la Cooperación Científica y Técnica i com a contrapartida de la compra per Madrid d'avions de combat F-18. L'experiència va servir per impulsar el programa de trasplantament autogènic al Clínic i a Sant Pau, hospitals que novament van ser pioners en aquesta modalitat a l'Estat. Amb aquesta tècnica de depuració *ex vivo* de cèl·lules tumorals, el Sr. Josep Carreras va rebre un trasplantament autogènic a Seattle. Els mesos anteriors, entre el juliol i el desembre del 1987, vàrem tractar al Clínic el Sr. Carreras perquè arribés al procediment en unes condicions òptimes. D'això ens en vàrem cuidar personalment el Prof. Rozman i jo mateix, com a metges responsables directes de la seva atenció durant aquell temps. Amb molta cura, a més de tractar la seva malaltia, tots dos ens vam ocupar dels detalls, com ara que els fàrmacs utilitzats no deixessin cap seqüela en la seva veu o la seva oïda.

A banda d'això, també el Clínic i Sant Pau van iniciar a la meitat dels vuitanta les primeres i úniques experiències a Espanya amb trasplantament hematopoètic amb cèl·lules de fetge fetal procedents d'avortaments espontanis. És ben conegut que el fetge és un òrgan hematopoètic fonamental durant la gestació. La immaduresa immunitària d'aquestes cèl·lules va fer pensar que es podrien fer trasplantaments sense la limitació de la compatibilitat HLA estricta. Aquesta tècnica la va introduir en el nostre medi el Dr. Pedro Marín de l'equip del Clínic i juntament amb la Dra. Isabel Badell de Sant Pau vàrem publicar l'experiència al *Bone Marrow Transplantation* (19). Tot i que es va observar reconstitució hematopoètica en alguns casos d'aplàsia medul·lar greu i fracàs d'implant autogènic, no es va poder demostrar l'empelt de les cèl·lules fetals, sinó que es va tractar de la recuperació a partir dels mateixos progenitors del malalt.

Durant la segona meitat de la dècada dels vuitanta, als Estats Units i a Anglaterra es va donar un impuls als trasplantaments de donants no emparentats HLA-compatibles. El primer trasplantament amb èxit d'aquest tipus s'havia fet a Seattle el 1980 (20), però la seva pràctica va ser limitada fins al creixement del Registre Anthony Nolan del Regne Unit, creat a la dècada dels setanta, i sobretot a l'establiment del registre nord-americà National Marrow Donor Program, el 1987. Aquests registres ara estan connectats i la cerca de donants és telemàtica i molt ràpida, però en aquells anys s'havia d'escriure per correu a cada registre amb la tipificació HLA del malalt i es rebien llistes en paper molt extenses, on s'havia d'identificar el donant més idoni. Recordo com el 1988 el Prof. Rozman i jo mateix vàrem seleccionar al seu despatx un donant gal·lès per a la primera malalta que va rebre un trasplantament no emparentat a Espanya, una noia de 12 anys amb una leucèmia mieloide crònica (21). En aquell primer cas, a l'octubre del 1988 i en uns quants de següents, em vaig traslladar a la London Clínic per participar en l'extracció de moll de l'os al quiròfan. Les bosses amb les cèl·lules les eren dintre d'una capsa de cartró que, en lletres molt grans vermelles, hi deia «això conté sang». En el recorregut del metro de Londres cap a l'aeroport recordo com la gent es fixava en mi amb una barreja de sorpresa i temor. Suposo que dubtaven si era un metge o un vampir; en qualsevol cas, no em van clavar cap estaca al cor i tot va acabar bé: la mateixa tarda de l'extracció a Londres la jove malalta va rebre a Barcelona la medul·la sense complicacions. Poc després, aquests trasplantaments van augmentar progressivament en el nostre medi gràcies a la creació el 1991 del Registre de Donants de Moll de l'Os, el REDMO, en el si de la Fundació Josep Carreras que tant ha ajudat els malalts amb hemopaties malignes.

Un any després d'aquell primer trasplantament no emparentat, el Prof. Rozman em va cridar de nou al seu despatx. Era l'octubre del 1989 i volia impulsar una altra modalitat de trasplantament a l'hospital, el de cèl·lules mare de sang perifèrica. Hi havia un primer simposi sobre aquests procediments a Mulhouse, França, i m'hi vaig desplaçar per conèixer les diferents formes de mobilització de les

cèl·lules progenitores de moll de l'os a la sang circulant i recollir-les amb màquines d'afèresi. Al cap de poc, el Dr. Pedro Marín va posar en marxa aquesta tècnica per als trasplantaments autogènics del Clínic i van disminuir ràpidament les extraccions de moll de l'os al quiròfan.

A finals dels vuitanta, concretament el 1989, la Dra. Eliane Gluckman va fer a París el primer trasplantament amb cèl·lules progenitores de sang de cordó umbilical en una nena amb anèmia de Fanconi (22). Això va fer palès que aquesta era una font hematopoètica vàlida i, poc anys després, els grups d'hematologia pediàtrica del Dr. Joan José Ortega i de la Dra. Isabel Badell van fer els primers trasplantaments de cordó a Espanya en els hospitals de la Vall d'Hebron i de Sant Pau, respectivament.

Els anys noranta: una dècada d'innovacions en la tècnica del trasplantament

La dècada dels noranta va començar amb l'atorgament del premi Nobel de Medicina al professor Donnall Thomas, una gran notícia per a tots els hematòlegs i que ens va estimular a perfeccionar la tècnica del trasplantament. Les tècniques de detecció precoç de la infecció per citomegalovirus implantades al principi dels noranta van disminuir molt la mortalitat per pneumònia intersticial (23, 24). Minimitzada aquesta causa de mort, els primers anys d'aquesta dècada dels noranta vàrem investigar diferents mètodes per disminuir la malaltia de l'empelt contra l'hoste després de trasplantament al·logènic. Donada l'experiència prèvia amb tractament *ex vivo* en el context autogènic, vàrem utilitzar anticossos monoclonals i complement per eliminar els limfòcits T de la medul·la i administrar a continuació limfòcits irradiats teòricament poc reactius. Poc després vàrem fer depleció T conservant els limfòcits citotòxics i les cèl·lules NK mitjançant l'elutriació contra flux del moll de l'os. Finalment, van aparèixer les columnes de selecció de progenitors hematopoètics CD34 positius, un marcador de cèl·lules mare, amb escàs contingut

d'altres cèl·lules. La reproductibilitat i eficàcia d'aquest mètode ens va animar a estendre la selecció positiva a la sang perifèrica mobilitzada de donants al·logènics, tot i el contingut molt més elevat de limfòcits T que la medul·la. En aquest programa hi va treballar intensament el Dr. Urbano-Ispizua del Clínic (25). Es va veure que aquesta tècnica permetia un empelt ràpid a partir de les cèl·lules del donant sense malaltia de l'empelt contra l'hoste greu en la majoria de casos. A la vegada, altres grups del món van veure que l'ús de progenitors de sang perifèrica sense depleció T no era tan perillós com s'havia anticipat i de seguida vàrem incorporar aquest tipus de trasplantament als nostres malalts en fase avançada. La malaltia de l'empelt contra l'hoste crònica en els trasplantaments amb progenitors hematopoètic de sang no manipulada era més freqüent que amb moll de l'os i aquest efecte al·loimmunitari era beneficiós, ja que protegia de les recaigudes per l'efecte dels limfòcits T de l'empelt contra el tumor (26).

Com he esmentat, els anys 1995 i 1996 els vaig passar a Seattle treballant en el programa de trasplantament de donant no emparentat. En la nostra sèrie preliminar de malalts amb leucèmia mieloide crònica, la supervivència als dos anys era només del 30% i calia familiaritzar-se en la tècnica en un centre amb els millors resultats del món (21). Allà vaig participar en la selecció de donants per tècniques moleculars i en la prevenció i el maneig de les complicacions del procediment, i l'estada va ser molt profitosa (27-32). Crec que em vaig integrar molt bé en l'equip del Fred Hutchinson, ja que, fins i tot, em van oferir quedar-me a treballar amb ells com a *faculty* del programa de seguiment a llarg termini dels trasplantats. La meua dona i jo ens ho vàrem pensar molt, però a la vegada em va arribar l'oferta de ser cap de servei a Sant Pau i la vaig acceptar.

El 1997, tot just abans de marxar del Clínic, el Prof. Rozman ens va demanar al Dr. Enric Carreras i a mi que reviséssim l'experiència del programa de trasplantament hematopoètic del Clínic. Ho vàrem fer i això es va reflectir en la publicació «Trasplante de progenitores hematopoyéticos: 20 años de experiencia en la Escuela de

Hematología “Farreras-Valentí”/Hospital Clínic de Barcelona» (33). S’havien fet fins aleshores 714 trasplantaments en 695 malalts, dels quals 448 (63%) havien estat al·logènics. També, com a article de comiat, el professor Rozman i jo vàrem publicar una revisió titulada «The periphery is now central», en un suplement de *The Lancet*, posant èmfasi en el canvi de font de progenitors hematopoètics que s’establiria ja de forma definitiva en la majoria de casos (34).

El mateix dia que em vaig incorporar a Sant Pau van diagnosticar una leucèmia mieloide aguda al cap d’unitat d’Hematologia, el Dr. Andreu Domingo Albós, pioner dels trasplantaments de moll de l’os. Va ser un aterratge traumàtic, sobretot perquè tres setmanes després el Dr. Domingo va morir. Encara sota l’efecte d’aquest fet, l’equip d’Hematologia Clínica de Sant Pau em va rebre amb molt d’afecte i esperit de col·laboració. De seguida, tots plegats vàrem donar un gran impuls al programa de trasplantament d’adults, i la producció científica en aquest àmbit va augmentar molt. L’any 1997 els grup del MD Anderson de Houston va publicar les primeres experiències clíniques amb una nova modalitat de trasplantament, que permetia ampliar les indicacions a malalts fins als 65 anys o als joves amb comorbiditats importants (35). Es tractava de fer els trasplantaments al·logènics amb preparació o condicionament d’intensitat reduïda (36). Amb aquesta tècnica coexisteixen durant unes setmanes les cèl·lules hematopoètiques i immunitàries del donant i el receptor, una situació denominada «quimera mixta», fins que, espontàniament o després d’administrar limfòcits del donant, desapareixen progressivament les del receptor. Es tracta, doncs, d’un al·lotrasplantament progressiu, més ben tolerat i amb baixa mortalitat precoç. Ara bé, la malaltia de l’empelt contra l’hoste continua sent un problema, sobretot la forma crònica amb complicacions i mortalitat tardanes. A finals del 1998, amb el Dr. Rodrigo Martino vàrem dissenyar a Sant Pau un protocol de trasplantament amb preparació d’intensitat reduïda que van adoptar molts altres centres de l’Estat, en el marc de les activitats del Grup Espanyol de Trasplantament Hematopoètic creat pocs anys abans (37). Aquest mètode de condicionament, més ben tolerat que el convencional, va fer que ràpidament augmentés el nombre de

trasplantaments al·logènics fets al nostre centre, ja que l'edat per indicar el procediment va passar dels 50 anys als 65 o, fins i tot, més. Aquest augment de trasplantaments va compensar l'extinció en els mateixos anys dels procediments autogènics per càncer de mama, ja que es va millorar el tractament convencional i es va demostrar que el principal treball sud-africà que n'afavoria la pràctica havia estat falsejat (38).

El trasplantament hematopoètic a l'entrada del segle XXI

A principis del 2000, l'experiència amb trasplantament amb preparació d'intensitat reduïda ja estava consolidada. Fins i tot, a Sant Pau vàrem demostrar que el procediment es podia fer en el medi ambulatori en casos seleccionats. En aquest sentit, l'abril del 2001 vàrem publicar el primer cas de l'Estat d'una dona de 62 anys amb leucèmia mieloide crònica en què l'efecte de l'empelt contra el tumor va eliminar progressivament la malaltia (39). Aquesta dona segueix en remissió de la leucèmia setze anys després, als 78 anys. El programa de Sant Pau va créixer fins a esdevenir durant anys el més actiu d'Espanya. Van aparèixer publicacions de trasplantament del nostre grup en revistes com *Blood*, *Journal of Clinical Oncology* i *JAMA*, entre d'altres, i es van llegir 10 tesis doctorals relacionades amb el procediment. El programa de Sant Pau va ser el primer d'Europa que es va acreditar segons el sistema d'excel·lència JACIE el 2001 i va organitzar el Congrés Europeu de Trasplantament Hematopoètic a Barcelona el 2004. A finals del 2010 l'experiència acumulada en trasplantament hematopoètic a Sant Pau era de 2.374 procediments i la mortalitat per complicacions havia disminuït a la meitat en només 10 anys. L'Organització Nacional de Trasplantaments (ONT) va donar el 2014 a Sant Pau el premi a la major activitat de trasplantament hematopoètic des de la creació de l'organització. El mateix any, amb els Drs. Albert Esquirol i Rodrigo Martino a Sant Pau, com a conseqüència de les dades publicades pels grups del Johns Hopkins de Baltimore, del Fred Hutchinson de Seattle i de l'Hospital San

Martino de Gènova, vàrem redactar un protocol de trasplantament a partir de familiars haploidèntics, amb compatibilitat HLA de només el 50% (40, 41). Diversos hospitals espanyols es van adherir a la iniciativa i els resultats són avui encoratjadors, fins al punt que aquesta modalitat de trasplantament està desplaçant d'altres més complexes i costoses com la de progenitors de cordó umbilical (42). L'administració de ciclofosfamida en dosi alta, pocs dies després d'infondre els progenitors hematopoètics haploidèntics, elimina els limfòcits T reactius contra el receptor i preserva les cèl·lules mare i els limfòcits protectors de les infeccions; aquest és el fonament que permet fer trasplantaments HLA semicompatibles.

L'ampliació dels donants no emparentats que ja superen els 29 milions a tot el món, el fet de disposar de més de 700.000 unitats de cordó umbilical (<https://www.bmdw.org/>) i la introducció dels donants haploidèntics, han fet que quasi tots els malalts que necessiten un trasplantament al·logènic tinguin una font de progenitors hematopoètics disponible. Això fa que s'hagin dut a terme en el món més d'un milió de procediments i que a Europa se'n facin més de 40.000 cada any (43, 44). Les indicacions per al trasplantament, però, han variat amb els anys. Els avenços en la teràpia de precisió en malalties com la leucèmia promielocítica aguda, la leucèmia mieloide crònica i, més recentment, la leucèmia limfàtica crònica i el mieloma, han fet que els trasplantaments al·logènics per a aquestes indicacions hagin disminuït molt (45). En una gran proporció de casos, aquestes malalties s'han transformat en processos crònics gràcies a la teràpia molecular. N'hi ha d'altres, com algunes leucèmies agudes, mielodislàsies, mielofibrosi o malalties metabòliques infantils de cèl·lules d'estirp hematopoètica que no es curen si no és amb un trasplantament de donant. També apareixen noves indicacions; un exemple és la pràctica de trasplantament hematopoètic al·logènic amb condicionament de baixa intensitat per establir tolerància a l'empelt d'òrgans i evitar la profilaxi farmacològica del rebuig per a tota la vida (46). Per la seva banda, el trasplantament autogènic

encara és essencial per millorar la supervivència dels limfomes que han presentat una recaiguda.

Consideracions finals

Queda encara un bon recorregut fins a definir les indicacions òptimes del trasplantament en el context del progrés d'altres modalitats de tractament. Cal augmentar encara més la seguretat i l'eficàcia dels trasplantaments al·logènics i separar la malaltia de l'empelt contra l'hoste de la reacció de l'empelt contra el tumor. Per això s'han d'identificar les cèl·lules efectores dels dos processos i arribar a un balanç entre els efectes positius i els desfavorables. La reacció de l'empelt contra el tumor és el paradigma de la immunoteràpia cel·lular del càncer. Al desembre del 2013 la revista *Science* va reconèixer la immunoteràpia com l'avenç terapèutic més important en el camp de l'oncologia dels darrers anys, arran de nombroses investigacions que han demostrat l'eficàcia dels anticossos monoclonals, els inhibidors dels receptors que participen en la tolerància immunitària al tumor i les cèl·lules NK i T (47, 48). En la immunoteràpia cel·lular cal destacar que el 2011 es va publicar al *New England Journal of Medicine* el tractament de la leucèmia limfàtica crònica B avançada amb limfòcits T modificats genèticament pel fet de ser portadors d'un receptor quimèric, les denominades «cèl·lules T CAR» (49). El receptor específic és una fusió entre la fracció variable d'un anticòs monoclonal dirigit contra un antígen present a la superfície del tumor, el domini activador del limfòcit T i fragments coestimuladors. Aquestes cèl·lules habitualment són autogèniques però també poden ser al·logèniques. Els resultats amb l'administració de cèl·lules T CAR autogèniques en malalts amb leucèmia limfoblàstica aguda i limfomes B refractaris que expressen CD19 han estat espectaculars (50). En nens amb leucèmia limfoblàstica i un pronòstic vital de pocs mesos s'ha observat un 90% de remissions completes, de les quals més del 60% són mantingudes (51, 52). També hi ha experiències preliminars amb cèl·lules T CAR en malalts amb mieloma i s'estan

desenvolupant per a altres neoplàsies hematològiques com la malaltia de Hodgkin i la leucèmia mieloide aguda (53). Aquesta modalitat d'immunoteràpia cel·lular pot ser eficaç, fins i tot, en malalts amb recaiguda després d'un trasplantament hematopoètic i en un futur és possible que substitueixi aquest darrer procediment en un nombre considerable d'ocasions. La teràpia CAR s'ha desenvolupat fonamentalment als Estats Units en centres com la Universitat de Pennsilvània, el National Institutes of Health de Washington, el Memorial Sloan Kettering de Nova York i el Fred Hutchinson Cancer Research Center de Seattle. Importants companyies farmacèutiques i biotecnològiques han adquirit els drets de comercialització de les cèl·lules produïdes amb els mètodes desenvolupats en aquestes institucions americanes. A Europa, un nombre limitat de centres acadèmics treballen per posar a punt les cèl·lules T CAR de producció pròpia. A l'Estat espanyol, novament Barcelona, com en el cas dels trasplantaments hematopoètics, n'és pionera. Tant en el Clínic com a Sant Pau s'ha dut a terme una intensa investigació preclínica per produir cèl·lules T CAR adreçades a l'antigen CD19 de les proliferacions limfoides B, el CD30 de la malaltia de Hodgkin i l'antigen de maduració de les cèl·lules B (BCMA) del mieloma. Cap altra institució a Espanya no està en una fase tan avançada de desenvolupament d'aquesta modalitat d'immunoteràpia i això suposa, sens dubte, un avenç de gran magnitud.

En finalitzar aquest repàs de les meves vivències en el camp del trasplantament hematopoètic cal preguntar-se quin paper tindrà els propers anys. La teràpia molecular i la immunoteràpia, sovint en combinació o seqüència terapèutica, faran innecessari aquest tractament en un nombre creixent de neoplàsies hematològiques. Per contra, el trasplantament al·logènic continuarà essent imprescindible per curar insuficiències medul·lars greus i dèficits congènits complets o parcials que afecten cèl·lules d'origen hematopoètic. L'autotrasplantament persistirà com a forma de rescat hematològic, «hemoteràpia de luxe», en paraules del Prof. Rozman, en els malalts que es beneficiïn d'una intensificació de dosi d'antineoplàstics. En el trasplantament al·logènic, els avenços en la selecció del donant

i la font de progenitors més idonis, la millora en la prevenció i el tractament de la malaltia de l'empelt contra l'hoste i el progrés en les mesures de suport haurien de reduir la mortalitat relacionada amb el procediment a valors propers a 0 i fer possible el tractament ambulatori en la majoria de casos.

Distingits acadèmics, durant els darrers trenta minuts he volgut que m'acompanyéssiu en un viatge que per a mi ha estat una vivència apassionant, el desenvolupament del trasplantament hematopoètic a Catalunya. Un viatge que he fet guiat per la mà d'un mestre, el Prof. Ciril Rozman, el qual, com he intentat reflectir, ha estat capdavanter de la introducció d'aquesta tècnica en el nostre medi i de les seves innovacions: l'evolució del moll de l'os a la sang perifèrica, l'ús de donants no emparentats, l'impuls del REDMO, entre d'altres. Un viatge que he fet amb la complicitat de molts companys del Clínic i de Sant Pau, i amb el suport decisiu del Prof. Miquel Rutllant en un moment crucial de la meua carrera. Un viatge que he pogut fer gràcies als sacrificis de la meua dona Esther, que va renunciar al seu progrés professional en el món del turisme i de l'hoteleria per cuidar de mi i dels nostres fills Jorge, Elena i Benjamín, que ha patit amb generositat extrema les meves absències i l'excés de dedicació a la feina. Tots quatre, la meua dona i els meus fills, han fet possible que avui estigui aquí, gràcies a Déu, i no hi ha discurs que pugui incloure prou paraules que reflecteixin el seu amor desinteressat i l'alegria amb què m'omplen cada dia. Una alegria i un esperit positiu que he intentat transmetre als meus malalts i a les seves famílies, malgrat les situacions extraordinàriament difícils que afronten. Ells són els veritables herois d'aquesta història i per això m'agradaria finalitzar aquest discurs d'ingrés amb les paraules del professor Thomas, recollides com a titular de la seva entrevista a *La Vanguardia* una setmana després que li concedissin el premi Nobel, «Admiro el coratge dels meus malalts». He dit.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Thomas, E. D. «A history of haematopoietic transplantation». *Br J Haematol*, 1999; 105: 330-339.
2. Thomas, E. D.; Lochte, H. L.; Jr., Lu, W. C.; Ferrebee, J. W. «Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy». *N Engl J Med*, 1957; 257: 491-496.
3. Dausset, J. «Iso-leuko-antibodies». *Acta Haematol*, 1958; 20: 156-166.
4. Van Rood, J. J.; Eernisse, J. G.; Van Leeuwen, A. «Leucocyte antibodies in sera from pregnant women». *Nature*, 1958; 181: 1735-1736.
5. Santos, G. W.; Tutschka, P. J. «Marrow transplantation in the busulfan-treated rat: preclinical model of aplastic anemia». *J Natl Cancer Instit*, 1974; 53: 1781-1785.
6. Sharkis, S. J.; Santos, G. W. «Bone marrow transplantation in BN rat model of acute myelogenous leukemia (AML)». *Leukemia Res*, 1977; 1: 251-252.
7. Santos, G. W.; Tutschka, P. J.; Brookmeyer, R. *et al.* «Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide». *N Engl J Med*, 1983; 309: 1347-1353.
8. Mathe, G.; Amiel, J. L.; Schwarzenberg, L. *et al.* «Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results». *Cancer Res*, 1965; 25: 1525-1531.
9. Bortin, M. M. «A compendium of reported human bone marrow transplants». *Transplantation*, 1970; 9: 571-587.

10. Rozman, C. «IBMTR modelo de cooperación científica internacional». *Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona*, 1990; 5: 75-82.
11. Thomas, E. D.; Storb, R.; Fefer, A. *et al.* Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *The Lancet*, 1972; i: 284-289.
12. Thomas, E. D.; Storb, R.; Clift, R. A. *et al.* «Bone-marrow transplantation (first and second of two parts)». *N Engl J Med*, 1975; 292: 832-843 i 895-902.
13. Thomas, E. D.; Buckner, C. D; Banaji, M. *et al.* «One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation». *Blood*, 1977; 49: 511-533.
14. Domingo, A.; Cubells, J.; Pujol, N. *et al.* «Trasplante singénico de médula ósea en una paciente con leucemia aguda mieloblástica: ensayo de una nueva terapéutica de acondicionamiento». *Anales del hospital de la Santa Cruz y San Pablo*, 1976; 36: 300-305.
15. Rozman, C.; Grañena, A.; Valls, A. *et al.* «Nuestra primera experiencia con el trasplante de médula ósea». *Med Clin (Barc)*, 1976; 67: 437-441.
16. Tutschka, P. J.; Beschorner, W. E.; Allison, A. C. *et al.* «Use of cyclosporin A in allogeneic bone marrow transplantation in the rat». *Nature*, 1979; 280: 148-151.
17. Sierra, J.; Grañena, A.; Martí, J. M. *et al.* «Autotrasplante de médula ósea: resultados preliminares en 20 enfermos con leucemia aguda». *Med Clin (Barc)*, 1989; 93: 401-405.
18. Sierra, J.; Grañena, A.; García, J. *et al.* «Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia: results and prognostic factors in 90 consecutive patients». *Bone Marrow Transplant*, 1993; 12: 517-23.
19. Sierra, J.; Badell, I.; Grañena, A. *et al.* «Autologous hemopoietic reconstitution after fetal liver infusion in patients with bone marrow failure: consequence or coincidence?». *Bone Marrow Transplant*, 1992; 9: 235-239.

20. Hansen, J. A.; Clift, R. A.; Thomas, E. D. *et al.* «Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia». *N Engl J Med*, 1980; 303: 565-567.
21. Sierra, J.; Carreras, E.; Rovira, M. *et al.* «Trasplante de médula ósea a partir de donantes no emparentados: resultados en 15 pacientes». *Med Clin (Barc)*, 1995; 104: 689-694.
22. Gluckman, E.; Broxmeyer, H. A.; Auerbach, A. D. *et al.* «Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling». *N Engl J Med*, 1989; 321: 1174-1178.
23. Goodrich, J. M.; Mori, M.; Gleaves, C. A. *et al.* «Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation». *N Engl J Med*, 1991; 325: 1601-1617.
24. Einsele, H.; Ehninger, G.; Hebart, H.; *et al.* «Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation». *Blood*, 1995; 86: 2815-2820.
25. Urbano-Ispizua, A.; Rozman, C.; Martínez, C. *et al.* «Rapid engraftment without significant graft-versus-host disease after allogeneic transplantation of CD34+ selected cells from peripheral blood». *Blood*, 1997; 89: 3967-3973.
26. Brunet, S.; Urbano-Ispizua, A.; Ojeda, E. *et al.* «Favourable effect of the combination of acute and chronic graft-versus-host disease on the outcome of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for advanced haematological malignancies». *Br J Haematol*, 2001; 114: 544-550.
27. Hansen, J. A.; Mickelson, E.; Petersdorf, E. W. *et al.* Marrow transplants from unrelated donors. *Clin Transpl*, 1995: 279-89.
28. Sierra, J.; Anasetti, C. «Marrow transplantation from unrelated donors». *Curr Opin Hematol*, 1995; 2: 444-451.
29. Sierra, J.; Storer, B.; Hansen, J. A. *et al.* «Transplantation of marrow cells from unrelated donors for treatment of high-risk acute leukemia:

- the effect of leukemic burden, donor HLA-matching, and marrow cell dose». *Blood*, 1997; 89: 4226-4235.
30. Sierra, J.; Radich, J.; Hansen, J. A. *et al.* «Marrow transplants from unrelated donors for treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia». *Blood*, 1997; 90: 1410-144.
 31. Sierra, J.; Storer, B.; Hansen, J. A. *et al.* «Unrelated donor marrow transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience». *Bone Marrow Transplant*, 2000; 26: 397-404.
 32. Sierra, J.; Bjerke, J.; Hansen, J. *et al.* «Marrow transplants from unrelated donors as treatment for acute leukemia». *Leuk Lymphoma*, 2000; 39: 495-507.
 33. Rozman, C.; Carreras, E.; Sierra, J. *et al.* «Trasplante de progenitores hematopoyéticos: 20 años de experiencia en la Escuela de Hematología “Farreras-Valentí”/Hospital Clínic de Barcelona». *Med Clin (Barc)*, 1997; 108: 681-686.
 34. Rozman, C.; Sierra, J. «Haematology. The periphery is now central». *The Lancet*, 1997; 350 Suppl 3: SIII9.
 35. Giralt, S.; Estey, E.; Albitar, M. *et al.* «Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus leukemia without myeloablative therapy». *Blood*, 1997; 89: 4531-4536.
 36. Martino, R.; Sierra, J. «Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after immunosuppressive but non-myeloablative conditioning: “miniallografts” are no small matter». *Haematologica*, 1998; 83: 865-867.
 37. Martino, R.; Caballero, M. D.; Canals, C. *et al.* «Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning: results of a prospective multicentre study». *Br J Haematol*, 2001; 115: 653-639.
 38. Weiss, R. B.; Gill, G. G.; Hudis, C. A. *et al.* «An on-site audit of the South African trial of high-dose chemotherapy for metastatic breast

- cancer and associated publications». *J Clin Oncol*, 2001; 19: 2771–2777.
39. Salar, A.; Prats, M.; Muñiz E. *et al.* «Hematopoietic allogeneic transplantation with attenuated conditioning regimen on an outpatient basis. First experience in Spain». *Med Clin (Barc)*, 2001; 116: 580-582.
 40. Luznik, L.; O'Donnell, P. V.; Symons, H. J. *et al.* «HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide». *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008; 14: 641-650.
 41. Raiola, A. M.; Dominietto, A.; Ghiso, A. *et al.* «Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning». *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013; 19: 117-122.
 42. Passweg, J. R.; Baldomero, H.; Bader, P. *et al.* «Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants». *Bone Marrow Transplant*, 2015; 50: 476-482.
 43. Gratwohl, A.; Pasquini, M. C.; Aljurf, M. *et al.* «One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study». *Lancet Haematol*, 2015; 2: e91-100.
 44. Passweg, J. R.; Baldomero, H.; Bader, P. *et al.* «Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually». *Bone Marrow Transplant*, 2016; 51: 786-792.
 45. Passweg, J. R.; Baldomero, H.; Bader, P. *et al.* «Impact of drug development on the use of stem cell transplantation: a report by the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)». *Bone Marrow Transplant*, 2017; 52:191-196.
 46. Kawai, T.; Cosimi, A. B.; Spitzer, T. R. *et al.* «HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression». *N Engl J Med*, 2008; 358: 353-361.

47. Couzin-Frankel, J. «Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy». *Science* 2013; 342: 1432-1433.
48. Bachireddy, P.; Burkhardt, U. E.; Rajasagi, M. *et al.* «Haematological malignancies: at the forefront of immunotherapeutic innovation». *Nat Rev Cancer*, 2015; 15: 201-215.
49. Porter, D. L.; Levine, B. L.; Kalos, M. *et al.* «Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia». *N Engl J Med*, 2011; 365: 725-733.
50. Grupp, S. A.; Kalos, M.; Barrett, D. *et al.* «Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia». *N Engl J Med*, 2013; 368: 1509-1518.
51. Maude, S. L.; Frey, N.; Shaw, P. A. *et al.* «Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia». *N Engl J Med*, 2014; 371: 1507-1517.
52. Maude, S. L.; Teachey, D. T.; Porter, D. L. *et al.* «CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia». *Blood*, 2015; 125: 4017-4023.
53. Fesnak, A. D.; June, C. H.; Levine, B. L. «Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy». *Nat Rev Cancer*, 2016; 16: 566-581.

Discurs de resposta llegit per l'acadèmic numerari

CIRIL ROZMAN I BORSTNAR

Excel·lentíssim Senyor President,
Molt Il·lustres Acadèmiques i Acadèmics,
Senyores i Senyors,

Donem la benvinguda oficial al professor Jordi Sierra com a membre numerari d'aquesta Reial Acadèmia, amb la qual ell ja col·laborava com a corresponent des del 2012, i això és per a mi un gran honor i una enorme satisfacció personal.

El meu discurs d'avui serà bastant diferent del que és habitual, a causa de la singular relació amb el nostre nou acadèmic. A banda d'expressar-li un profund reconeixement pels elogis dedicats a la meva persona, ampliaré els principals aspectes que caracteritzen la ja esmentada singularitat, i que ell ja ha descrit en part. En són fonamentalment dos: *a*) la íntima amistat amb els seus pares nascuda dels esforços comuns en la lluita contra la disminució psíquica, i *b*) el fet que en Jordi, molt abans d'esdevenir un dels meus deixebles més destacats, fos de molt jove el meu pacient.

Quan fa referència a la seva mare, ja destaca els esforços que va fer ella per a la cura dels seus fills, en especial de l'Álvaro, que va desenvolupar una paràlisi cerebral profunda quan tenia un any i que el va deixar postrat al llit, desconnectat de l'ambient, fins que va morir als 36 anys. També destaca les moltes activitats extraordinàries del seu pare, que va ser president del PRODISMED, l'associació del Col·legi de Metges que ajuda els disminuïts psíquics, fills de metges. Amb ell i amb el Dr. Adolf Goday vàrem fundar el Centre

Sant Medir, que encara avui, quasi cinquanta anys després, acull moltes persones amb discapacitat intel·lectual profunda, en regim d'internament o d'hospital de dia. La meva esposa i jo vam tenir set fills, dos dels quals bessons idèntics afectes d'autisme van gaudir durant una època de les instal·lacions del Centre Sant Medir, però des fa trenta anys viuen a la Residència de Disminuïts Psíquics Profunds de Can Ruti (Badalona), on jo encara exerceixo de metge consultor. Amb gran satisfacció puc constatar que el tracte que dona la societat al greu problema de les famílies amb fills disminuïts ha millorat de forma extraordinària. Fa cinquanta anys no estava gaire ben vist patir aquesta discapacitat, en part, a causa d'una teoria neuropsiquiàtrica absurda que culpava els progenitors de la disminució psíquica dels seus fills. Aquesta circumstància feia que algunes famílies amaguessin la seva situació. Afortunadament, les estructures de benestar social han corregit aquesta injusta situació.

L'any 1970, quan en Jordi tenia 13 anys, ens vàrem conèixer personalment. Haig de confessar que amb certa freqüència sóc reclamat per alguns membres d'aquesta prestigiosa institució que em sol·liciten la meva opinió respecte d'alguna malaltia, però el fet de viure aquesta circumstància amb el nou membre quan era adolescent fou absolutament singular. Com queda descrit en detall al seu discurs, el tractament posat en pràctica va tenir èxit i va comportar la curació del procés. La singularitat de la nostra relació s'ha accentuat encara més recentment pel fet que ell i la seva família s'han traslladat a viure al nostre carrer, tan sols a dos edificis de distància.

El Dr. Sierra va nàixer el 17 de setembre de 1956 i ha desenvolupat una brillant carrera acadèmica, assistencial i de recerca, amb nombrosos i merescudíssims reconeixements nacionals i internacionals. La seva trajectòria acadèmica va començar amb els estudis de Medicina i Cirurgia a la Universitat de Barcelona, on es llicencià amb Premi Extraordinari l'any 1979. La seva tesi doctoral dirigida per mi va versar sobre «Factors pronòstics en la leucèmia mieloide aguda», qualificada amb excel·lent *cum laude* el 1987. Va ser professor associat del Departament de Medicina de la Universitat

de Barcelona del 1980 al 1997 i professor titular de la Universitat Autònoma de Barcelona del 1997 al 2006. A partir d'aquesta data és catedràtic d'Hematologia i Hemoteràpia. Té reconeguts sis trams de docència i ha dirigit 18 tesis doctorals.

Pel que fa a l'assistència, la seva trajectòria va començar amb la residència (MIR d'Hematologia i Hemoteràpia) a l'Hospital Clínic (1980-1983). Va ser metge adjunt i especialista sènior del Servei d'Hematologia de l'Hospital Clínic entre el 1985 i el 1997. A partir del 1997 ocupa el lloc de cap de servei d'Hematologia a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Respecte a la recerca, la seva activitat ha estat també molt brillant. Podria esmentar nombroses activitats desenvolupades pel nostre nou acadèmic en aquest camp, però per tal de no allargar-me gaire només n'esmentaré tres capítols: 1. L'estudi bibliomètric de la seva trajectòria investigadora ens dona un total de 390 treballs científics publicats en revistes amb avaluació d'experts, un factor d'impacte de 1.320,8, un nombre de citacions de 12.402 i un índex H de 58, uns resultats objectivament força destacats per a un hematòleg clínic. 2. A més, em complau subratllar que ocuparà el lloc de coordinador del Campus Sant Pau de l'Institut de Recerca Josep Carreras. Durant la cerimònia d'ingrés del Dr. Evarist Feliu com a membre numerari d'aquesta Acadèmia, vaig expressar la gran motivació que sentim tots els implicats en la creació i el desenvolupament de l'esmentat Institut. Cal recordar que les seves activitats es desenvolupen en tres campus: el Clínic, l'Hospital Germans Trias i l'Hospital de Sant Pau. Estem convençuts que en pocs anys es convertirà en la millor institució del sud d'Europa en la recerca de les malalties hematològiques. La seva creació cal atribuir-la a la generositat i intel·ligència del Sr. Josep Carreras, amb la distingida assistència del qual podem comptar a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya per quarta vegada. Les tres anteriors varen ser l'any 1990, quan jo mateix vaig tenir l'honor d'entrar a formar part en aquesta docta institució, l'any 1998, en ocasió de l'ingrés del Dr. Ricardo Castillo Cofiño, bon amic tant del Sr. Carreras com meu,

però que, malauradament, ja ens ha deixat, i l'any passat, quan va ingressar el Dr. Evarist Feliu Frasnado, un dels més estimats entre els meus deixebles i, actualment, sotspresident de la Fundació Carreras.

Per tal de subratllar la importància del currículum del Dr. Sierra destacaré algunes de les seves activitats en l'àmbit internacional. Els anys 1995 i 1996 els va passar com a *Visiting Scientist* al Fred Hutchinson Cancer Research Center de Seattle, als Estats Units i l'any 2013 va estar un temps com a *Visiting Scientist* al Moffitt Cancer Center de Tampa, Florida, EUA, va ser membre de l'Advisory Board for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) i també *co-chair* de l'Acute Leukemia Committee entre el 2005 i el 2009. També ha estat membre del Board i de l'Executive Board de l'European Hematology Association (EHA), on va ocupar entre els anys 2008 i 2015 els càrrecs de *councillor*, secretari, tresorer i president electe. L'any 2012 fou *Nobel Lecturer* del Karolinska Institutet, a Estocolm. Ha pronunciat conferències per invitació en diversos països d'Europa, Estats Units, Amèrica del Sud, Rússia, Turquia, Israel, Índia, Japó, Vietnam i Kuwait. És membre de l'American Society of Hematology, l'American Society of Clinical Oncology, l'American Society of Blood and Marrow Transplantation i de l'European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Group. Pel que fa a l'àmbit estatal, cal recordar que va presidir la Societat Catalana d'Hematologia entre el 1999 i el 2001, i que actualment és president de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

Em permeto fer algunes consideracions sobre el nucli principal del discurs d'ingrés del nostre nou acadèmic. També, en aquest capítol, la meua intervenció serà una mica diferent de com ho faig habitualment. El nostre nou acadèmic ha descrit la història del trasplantament hematopoètic en quatre capítols. Al meu parer, el contingut d'aquest text és immillorable. No tan sols demostra que coneix perfectament la matèria, sinó –cosa que em sembla més important– que ha contribuït personalment a millorar molts aspectes del procediment, no tan sols a Catalunya, sinó també en l'àmbit internacional.

Del seu discurs cal deduir que els dos hospitals catalans més importants han estat el Clínic i Sant Pau. En alguna anàlisi anterior sobre la sanitat catalana m'he permès expressar el meu disgust respecte a la seva evolució històrica. De l'antic Hospital de la Santa Creu, fundat l'any 1401 al barri del Raval, on ens trobem, van néixer els dos centres abans esmentats (els anys 1906 i 1930), respectivament. És una pena que ambdós hospitals siguin concertats, cosa que vol dir que no són considerats com a propis per part de la Conselleria de Sanitat.

A continuació exposaré breument els meus records com un dels pioners del trasplantament hematopoètic a Espanya. Un treball publicat pel professor Thomas i el seu grup pel que fa a la curació d'un gran percentatge de pacients amb aplàsia medul·lar greu em va impressionar profundament. Vaig sentir una obligació ètica d'aprendre aquesta tècnica. Com a col·laborador principal en aquest complex projecte em va semblar que el més idoni era el Dr. Albert Grañena (mort prematurament l'any 2013), el qual va mostrar ja un gran interès per l'hematologia intensiva (cambres estèrils, transfusió de granulòcits, etc.). Li vaig buscar una beca i, abans d'abordar l'aventura d'anar a Seattle, vàrem fer algunes experiències d'extracció medul·lar en cadàvers. Valorant la seva capacitat d'empatia en ambients nous, el vaig enviar a Seattle perquè en preparés el terreny. A la vegada, jo vaig iniciar el viatge més llarg de la meua vida. Tot passant per Buenos Aires (Argentina), vaig anar a Santiago de Xile per tal d'assistir com a conferenciant al quart congrés de la Sociedad Chilena de Hematología, celebrat entre el 12 i 15 d'abril de 1976. Allà vaig agafar un vol de la Canadian Airlines, que cobreix la costa occidental del continent americà. Després d'una aturada a Lima (Perú), l'aparell va aterrar a Vancouver, la ciutat canadenc occidental més important. Amb un petit avió local vaig recórrer els pocs quilòmetres que hi ha fins a Seattle. El Fred Hutchinson Cancer Center, el «Hutch» en llenguatge col·loquial, pertany a la Universitat de Washington, situada a l'estat del mateix nom, que no hem de confondre amb la capital dels Estats Units. Durant els dies previs a la meua arribada, el Dr. Grañena ja havia aconseguit

establir una bona relació amb el Dr. Dean Buckner, el col·laborador més estret del professor Thomas per a l'assistència clínica. Sota la seva supervisió, el Dr. Grañena i jo mateix vàrem practicar tres aspiracions de moll de l'os a partir de les crestes ilíaqües dels respectius pacients o donants. Abans de tornar a casa, vàrem adquirir al taller de la Universitat de Washington el material necessari per poder fer els processos d'aspiració, eines que en aquells moments encara no estaven comercialitzades de forma regular. Recordo que a l'avió de tornada ens varen carregar una tarifa per excés de pes per l'esmentat material. Poc després, concretament el 12 de juny de 1976, vàrem dur a terme el primer trasplantament al·logènic de moll de l'os de l'Estat espanyol.

Aquesta visita va ser el començament d'una magnífica relació amb el grup de Seattle. El Dr. Dean Buckner es va convertir en amic íntim del Dr. Grañena. Jo mateix vaig contactar també de forma molt favorable amb el Dr. Rainer Storb, encarregat sobretot de l'experimentació animal pel que fa al trasplantament hematopoètic. Però per a la meua esposa i també per a mi el millor va ser esdevenir molt bons amics del matrimoni Dotty i Don Thomas. En la intimitat, el futur premi Nobel de Medicina (1990), Donnall Thomas, rebia el qualificatiu simplificat de Don. Cinc anys després del viatge més llarg de la meua vida, vaig tornar (aquesta vegada acompanyat per la meua esposa) a Santiago de Xile, on, invitats per la Sociedad Chilena de Hematología, vàrem dictar un breu curs sobre el trasplantament hematopoètic que va tenir lloc entre el 30 de setembre i el 2 d'octubre de 1981. Els conferenciants, a banda del professor Thomas i de mi mateix, eren dos nord-americans d'origen xilè, el Dr. Pablo Rubinstein, promotor de cèl·lules de cordó umbilical com a material d'implant, i el Dr. Ricardo Sorensen, dedicat sobretot a l'hematologia pediàtrica.

Totes aquestes relacions varen ser molt útils l'any 1987 quan el Sr. Carreras va patir el procés leucèmic. Va rebre un tractament coordinat per tots dos equips: el del Servei d'Hematologia de l'Hospital Clínic, on se li va aplicar la quimioteràpia adient i el grup

del «Hutch», que li va practicar el trasplantament autogènic. En la Fundació, que el nostre il·lustre invitat d'avui va crear l'any 1988 com a mostra d'agraïment a la Societat pel suport rebut durant la seva malaltia, hi varen participar activament els tres membres del grup de Seattle ja esmentats: el mateix professor Thomas, però també Rainer Storb i Dean Buckner. A banda de les activitats a la Fundació, que va comptar amb la meua sotspresidència durant 24 anys, vaig tenir l'oportunitat de compartir amb el professor Thomas moltes activitats científiques. A la vegada, tant la meua esposa com jo mateix vàrem gaudir a través de l'amistat amb la parella Doty i Don de nombrosos actes socials. Probablement, el més emocionant va ser el viatge que tots quatre vàrem fer al meu país natal, Eslovènia, no tan sols a la capital, Ljubljana, sinó també al famós llac de Bled.

Ha arribat el moment de cloure aquest parlament, tot i que la densitat del discurs presentat i els innombrables records que sorgeixen des del fons de la meua memòria permetrien molts més comentaris. Som conscients dels grans mereixements del Dr. Sierra per entrar a formar part d'aquesta corporació. El seu concurs a la nostra Acadèmia serà d'una vàlua innegable i, per tot això, Excel·lentíssim senyor President, us prego que procediu a imposar al professor Jordi Sierra i Gil la medalla d'aquesta docta corporació.

He dit.

