

Iniciada l'any 1798 amb el llibre "Memorias de la Academia Médico Práctica de la ciudad de Barcelona"
i continuadora directa de:
Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona (1915-1931)
Annals de l'Acadèmia de Medicina de Barcelona (1932-1935)
Anales de Medicina y Cirugía (1945-1982)
Revista de la Real Academia de Medicina de Barcelona (1986-1993)
Any 107, Volum 96, núm. 382

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

SUMARI

VOL. 38

Núm. 1-2

GENER - JUNY 2023

EDITORIAL 4

SESSIÓ INAUGURAL DEL CURS 2023

Evolució de la psiquiatria infantil en 60 anys a Catalunya (1960-2020). Una mirada cap al futur,
Edelmira Domènech i Llaberia. 5

Paraules del President, *Josep Antoni Bombí i Latorre* 13

Memòria de Secretaria del Curs 2022, *Jordi Palés i Argullós* 16

INGRÉS D'ACADÈMICS NUMERARIS

Càncer de la laringe: 150 anys de tractament (la llei d'Amara i el sostre de vidre).
Miquel Quer i Agustí 26

Tecnologies de la informació i comunicació i pediatria: experiència de 50 anys i visió actual
dels efectes d'internet i les xarxes socials sobre la salut de l'infant i l'adolescent.
Josep Argemí i Renom 32

INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

Paleopatologia: la trobada de la Medicina i la Història, *Pedro Lluís Fernandez* 37

Naixement i evolució de la Cirurgia Toràctica com a especialitat, *Laureà Molins i López-Rodó* 41

Mycobacterium tuberculosis, el triomf de la lentitud?, *Pere-Joan Cardona i Iglesias* 47

Preemptive simultaneous pancreas kidney transplantation has survival benefit to patients,
Enrique Montagud Marrahi 54

Avaluació i seguiment dels fills/filles de pacients amb esquizofrènia o trastorn bipolar: detecció
precoç i línies de futur, *Josefina Castro Fornieles* 57

SESSIONS CIENTÍFIQUES. CENTENARIS 250 ANYS DE LA RAMC

L'impacte dels projectes post-genòmics en ciències de la salut, *Roderic Guigó i Serra*. 63

Cèl·lules mare del càncer: què hem après fins avui?, *Anna Bigas i Salvans*. 66

Diagnòstic de les neoplàsies limfoides. Del microscopi a la seqüenciació de cèl·lules aïllades,
Elias Campo i Güerri. 70

<i>Immunoteràpia dels tumors: dels monoclonals a la teràpia cel·lular</i> , Agustí Barnadas i Molins	.74
Teràpia gènica: per fi una opció en clínica, <i>Fátima Bosch i Tubert</i>	.79
VIDA ACADÈMICA	
Novetats Arxiu/Biblioteca RAMC	.91
Composició de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (a 30 de juny de 2023)	.92
ICONOGRAFIA DE L'ACADÈMIA	
250 anys de la RAMC: Diploma històric d'acadèmic	.98



REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

ANY 2023 - VOLUM 38 - NÚMERO 1-2

GENER - JUNY

ACADÈMICS NUMERARIS

Joan Sabater i Tobella	Emili Huguet i Ràmia
Antoni Caralps i Riera	Laureà Fernández-Cruz
Jacint Corbella i Corbella	Joan C. Garcia-Valdecasas
Joan Uriach i Marsal	Josep M. Grau i Junyent
Ciril Rozman i Borstnar	Carme Gomar i Sancho
Soledat Woessner i Casas	Evarist Feliu i Frasnado
Antoni Cardesa i Garcia	Antoni Esteve i Cruella
Josep M. Moragas i Viñas	Manuel Trias i Folch
Josep M. Caralps i Riera	Arcadi Gual i Sala
Gabriel Ferraté i Pascual	Josep Taberner i Caturla
Miquel A. Asenjo Sebastián	Jordi Sierra i Gil
M. Àngels Calvo i Torras	Borja Corcóstequi i Guraya
Jordi Vives i Puiggròs	Elías Campo i Güerri
Edelmira Domènech i Llaberia	Antonio Alcaraz i Asensio
Josep M. Mascaró i Ballester	Josep M. Gatell i Artigas
Francesc Domènech i Torné	J.M. Lailla i Vicens
Manuel Cruz Hernández	Tomás Pumarola i Suñé
Manuel Camps i Surroca	Josep Llupià i Mas
Lluís Salleras i Sanmartí	Bonaventura Clotet i Sala
Lluís Masana i Marin	Carles Hervàs i Puyal
Guillem López Casasnovas	Eduard Targarona i Soler
Josep Carrière i Pons	Francesca Pons i Pons
Romà Massot i Punyet	Vicent Fonollosa i Pla
Joan Viñas i Salas	Montserrat Espuña i Pons
Joaquim Tornos i Mas	Lina Badimón i Maestro
Miquel A. Nalda Felipe	Antoni Trilla i Garcia
Josep A. Bombí i Latorre	Àlvar Agustí Garcia Navarro
Miquel Vilardell i Tarrés	Lluís Grande i Posa
Marc A. Broggi i Trias	Teresa Estrach i Panella
Antoni Bayés de Luna	Àngela Domínguez i Garcia
Xavier Forn i Dalmau	Josep Eladi Baños i Diez (electe)
Lluís Guerrero i Sala	Josep M. Argemí Renom (electe)
Jaume Bech i Borràs	Albert Biete Solà (electe)
Francesc Cardellach i López	Miquel Quer Agustí (electe)
Manuel Esteller i Badosa	Lluís Bohigas Santasusagna (electe)
Lluís Morales i Fochs	Mara Dierssen i Sotos (electa)
Miquel Bruguera i Cortada	Josep Maria Miró i Meda (electe)
Jordi Palés i Argullós	Xavier Mir i Bulló (electe)
Xavier Iglesias i Guíu	Eduard Vieta i Pascual (electe)

ACADÈMICS D'HONOR

Frederic Mayor Zaragoza	Àngel G. Pellicer
Valentí Fuster de Carulla	Pere Brugada
Salvador Moncada	Carol W. Greider
Francesc X. Pi-Sunyer i Díaz	Françoise Barré-Sinoussi
James D. Watson	Eugene Braunwald
Carles Cordón	Flair Jose Carrilho
Joan Massagué	Günter Breithardt

JUNTA DE GOVERN

PRESIDENT:	Josep A. Bombí Latorre
VICEPRESIDENT:	Miquel Vilardell i Tarrés
SECRETARI GENERAL:	Jordi Palés i Argullós
VICESECRETÀRIA:	M. Àngels Calvo i Torras
SECRETARI D'ACTES:	Jordi Sierra i Gil
TRESORERA:	Carme Gomar i Sancho
BIBLIOTECARI:	Lluís Guerrero i Sala
VOCAL PRIMER:	Evarist Feliu i Frasnado
VOCAL SEGON:	Antoni Esteve Cruella
VOCAL TERCER:	Josep M. Lailla Vicens

EDITA:

Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

Carrer del Carme, 47

08001- Barcelona

Telèfon: 93.317.16.86

e-mail: secretaria@ramc.cat

Edició digital: www.ramc.cat

Dipòsit legal: B-3338-86

ISSN: 1133-32866 Rev. R. Acad. Med. Catalunya

Periodicitat trimestral

CONSELL DE DIRECCIÓ

DIRECTOR : Jordi Palés i Argullós

SUBDIRECTORA: Carme Gomar i Sancho

Coordinació editorial: Marc Xifró i Collsamata

Secretaria: M. Àngels Gallegos i Paniello

Impressió i Producció: Trialba

Editorial

PALÉS i ARGULLÓS, Jordi

Acadèmic Numerari de la RAMC

Tenim la satisfacció de fer-vos a mans els dos primers números 1-2 (2023) de la Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, editats conjuntament. Això suposa un pas més en el procés de la progressiva tornada a la normalitat, després de l'aturada d'activitats provocada pels anys de pandèmia, i també de l'aturada que suposava per les tasques editorials. Ens trobem en el camí de la recuperació de la publicació de la nostra revista, en la que portaven un retard de dos anys. Amb aquests dos números, i la propera publicació en el primer trimestre del proper any 2024 dels números 3 i 4, haurem tancat l'any 2023, i confiem que al llarg del 2024 podrem assolir la regularitat dels números trimestrals.

Com deia el nostre president en editorials prèvies, en aquesta nova etapa s'ha optat perquè la revista es publiqués fonamentalment en format digital, fàcilment accessible a través de la web de la RAMC (<https://ramc.cat/revista-de-la-reial-academia-de-medicina-de-catalunya/>) i editant uns pocs exemplars en paper per si algun acadèmic ho desitja. D'aquesta manera contribuint modestament a la sostenibilitat econòmica de la nostra institució i perquè no a la sostenibilitat ambiental per la menor despesa en paper que l'edició digital suposa.

Val a dir que la recuperació d'aquesta certa normalitat editorial ha estat possible, com sempre per la implicació del Sr. Marc Xifró, que s'ha encarregat de la recollida dels diferents materials, tasca no sempre senzilla perquè suposa insistir de forma continuada als acadèmics i ponents perquè enviïn els seus texts, de l'actualització de la nòmina d'aca-

dèmics com correspon fer en els primers números de cada any i de l'elecció de la iconografia més adient.

En aquests dos números que avui tenen en les seves mans, podran trobar la lliçó inaugural del curs 2023, a càrrec de l'acadèmica numerària, la Dra. Edelmira Domènech i la memòria del curs 2022, així com els resums dels discursos de diversos acadèmics numeraris i corresponents. Però sens dubte, els continguts més destacats d'aquests números són les presentacions que els diferents ponents van exposar en ocasió de la celebració del 250è aniversari de la RAMC, tots ells investigadors molt destacats en el camp de la recerca biomèdica com els Drs. Roderic Guigó, Anna Bigas, Elias Campo, Agustí Barnadas i Fàtima Bosch. La qualitat dels ponents i de les seves presentacions fan justícia al títol genèric de la sessió que es va dur a terme el mes de maig del 2022, "Catalunya a l'avantguarda de la biomedicina: de la genòmica a la teràpia gènica i cel·lular", confereixen un plus de qualitat a la nostra revista, alhora que dona compliment a una de les finalitats de la RAMC com és la de contribuir al coneixement i progrés de les ciències sanitàries al nostre país.

Tanca el número, la iconografia que no pot ser més adient, al tractar-se d'una reproducció del diploma històric de l'Acadèmia en consonància amb el 250 aniversari de l'acadèmia i la nòmina d'acadèmics en totes les seves categories, actualitzades amb data de juny de 2023.

Desitgem que els continguts d'aquests dos números siguin del seu grat.

SESSIÓ INAUGURAL DE CURS 2023

EVOLUCIÓ DE LA PSIQUIATRIA INFANTIL EN 60 ANYS A CATALUNYA (1960-2020). UNA MIRADA CAP AL FUTUR

DOMÈNECH i LLABERIA, Edelmira

Acadèmica Numerària

Excm. Sr. President, Benvolguts tots: President, membres de l'Acadèmia, familiars i amics, gràcies per estar aquí en aquesta sala molt bonica però gelada. Hi estic per raons d'antiguitat i us parlaré dels canvis de la psiquiatria infantil al llarg dels més de seixanta anys que he exercit amb els títols de metge i de psiquiatre.

L'any 1970 la psiquiatria infantil a Espanya no era cap especialitat reconeguda ni s'explicava a la Universitat. A França, que durant quasi tot el segle XX va tenir molta influència en la psiquiatria catalana, s'havia creat la primera càtedra de psiquiatria infantil a la Facultat de Medicina de París l'any 1948 (Duché i Douglas, 1986). Jo havia acabat la llicenciatura de medicina l'any 1960 i feia quasi deu anys que em dedicava a la clínica psiquiàtrica de nens.

Abans, a la Universitat Autònoma de 1933 Emili Mira s'havia fet càrrec de l'ensenyament de la psiquiatria i va incloure un curs de psiquiatria infantil a càrrec dels doctors Alfred Strauss, Jeroni de Moragas i J. Córdoba i es va arribar a ensenyar. Llàstima que durés tan poc (Domènech-Llaberia, 1988).

Quan l'any 1971 vaig intentar impartir psiquiatria infantil a la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, tres anys després de la creació d'aquesta Universitat, la part infantil ocupava només dos temes entre cinquanta del programa de psiquiatria. No els feia falta un psiquiatre infantil.

Atès que ni els metges ni els psiquiatres s'interessaven per la psiquiatria infantil vaig optar per oferir aquests coneixements als estudis de psicologia que des de feia un any s'impartien a la UAB i els vaig proposar el nom de Psicopatologia Infantil.

Però com encara no existia la Facultat de Psicologia la matèria s'explicava dintre la de Filosofia i Lletres. En aquells temps la psiquiatria infantil era més un art que una ciència. La psiquiatria va tardar molt més a ser científica que la majoria d'especialitats mèdiques perquè el cervell humà és un òrgan molt complex i les tècniques d'avaluació, que tant varen fer avançar la medicina a finals del segle XIX, no eren suficients. El cervell humà seguia essent una gran incògnita malgrat els estudis de Cajal de les sinapsis i molts altres. Cajal fou professor en aquesta mateixa aula on som ara. Fins quaranta anys més tard la psiquiatria infantil no va començar a esdevenir científica. Jo voldria que fos cada cop més científica sense perdre el que tenia d'art.

La necessitat de trobar una explicació a la malaltia mental va fer que durant la primera meitat del segle XX convisquessin molts models mentals que es discutien la prioritat de l'explicació del fet psicopatològic. En el nostre país durant bastants anys el model predominant era el psicoanalític i dintre d'ell tota una sèrie de variants. També fou durant molts anys el predominant als Estats Units. Els psicoanalistes aconsellaven escoltar els pacients i amb això alguns milloraven. Però sembla ser que Leo Kanner, poc després de publicar la seva descripció de l'autisme infantil l'any 1943, acomiadava els seus estudiants quan s'incorporaven a instituts de psicoanàlisi perquè s'aturaven a l'estadi oral i s'empassaven tot el que els deien.

L'any 2001 Eisenberg després de més de mig segle d'experiència en psiquiatria infantil escrivia que feia cinquanta anys, la psicoanàlisi estava dintre i la genètica fora, i que avui, és a dir a finals del segle XX, la genètica estava a dins i la psicoanàlisi a fora.

Eisenberg apreciava els beneficis de la psicoanàlisi per a comprendre el pacient, però criticava la seva metodologia de recerca per manca de principis científics. En aquest article assenyala que el canvi l'any 2001 no solament era científic ans també econòmic. La quantitat de temps que requereix una psicoteràpia psicoanalítica fa que només es pugui fer en una medicina privatitzada.

Durant el segon mig segle XX van ocórrer dos fets importants per a la psiquiatria infantil. El primer fou l'augment de la quantitat de metges que s'hi volia dedicar. Al mateix temps apareixien els psicòlegs clínics que s'especialitzaven en psicologia clínica de nens i adolescents. I aviat van ser més nombrosos que els psiquiatres infantils que sempre hem sigut pocs. El segon fet important és que encara que molt lentament la psiquiatria infantil ha anat esdevenint una ciència. Ara, ben entrat el segle XXI, és l'hora de consolidar el seu nivell científic amb procediments rigorosos de recerca.

Però, per molt rigorosa que sigui una metodologia de recerca, acaba servint de molt poca cosa si al darrere no hi ha qui sigui capaç de crear quelcom nou, per petit que sigui. Sense creativitat la ciència no progressaria. Estem vivint un moment històric de gran preocupació pel mètode. Aquest és necessari, sovint imprescindible, però mai suficient.

Vaig aprendre psiquiatria infantil a partir dels propis malalts i a partir dels escrits de Michael Rutter, que exercí a Londres i va ser el psiquiatre infantil amb més impacte arreu del món occidental durant més de mig segle i capdavanter en l'aplicació del mètode científic en l'estudi de la salut mental de nens i adolescents. Psiquiatre i també psicòleg, fou el psicòleg infantil més citat del segle XX. Ens va deixar el 23 d'octubre 2021. Tenia 88 anys.

També em vaig formar en el dispensari de Medicina Psicosomàtica dirigit per Santiago Montserrat Esteve a la Clínica Mèdica A de l'hospital Clínic, visitant malalts mentals adults, adolescents i nens. Finalment em vaig formar amb el qui considero el meu mestre, el doctor Lluís Folch i Camarasa, un psiquiatria infantil amb tradició familiar, excel·lent clínic i brillant conferenciant, amb qui vaig estar

uns quants anys visitant malalts mentals nens i adolescents a l'Hospital de Sant Pau en una època en que la psiquiatria infantil anava molt lligada a la neurologia. Venien malalts greus molts d'ells deficients mentals profunds.

Abans dels anys vuitanta els psiquiatres i els psicòlegs clínics de nens i adolescents ens sentíem motivats per la clínica però no tant pels aspectes científics i d'investigació. La recerca quan es feia acostumava a estar al marge de la clínica. Hi havia un nombre elevat de pacients en centres assistencials i una falta de centres clínics en departaments acadèmics. Una excepció fou la de Joaquim Puig Antich (1944-1989), qui va marxar aviat als Estats Units on s'inicià en la recerca i fou el psiquiatre infantil català més conegut i fructífer en aquells moments. Morí a Pittsburgh als 45 anys, per una crisi asmàtica aguda, quan estava en plena activitat científica.

Entenc per ciència tot intent rigorós d'ampliar i organitzar el coneixement. És científic desfer-se dels prejudicis i de les idees preconcebudes, fugir de la superstició i de l'especulació, observar els fenòmens naturals de forma objectiva i desapassionada i basar els coneixements en l'observació i l'experimentació sense treure mai més conclusions de les que permet la consideració d'uns resultats.

Dintre d'aquesta consideració de la ciència hi cap tant la ciència física i matemàtica com la psicopatològica. Es pot ser tan científic treballant en un laboratori com exercint en la clínica. L'actitud intel·lectual hauria de ser la mateixa: no treure conclusions prematures, aguditzar el sentit crític i estar disposat a replicar un estudi o un tractament quan una primera vegada no ha permès resoldre el problema plantejat.

Ser afectuós amb un nen o adolescent malalt mental i establir una relació empàtica no ha estat mai incompatible amb utilitzar una metodologia científica per fer un diagnòstic, instaurar pautes de tractament i avaluar-ne els resultats. Ans tot el contrari. Si als nens petits diagnosticats d'autistes ens limitem a establir un maternatge, com s'havia estat fent durant anys és molt probable que de

grans acabin tancats en un centre per sempre. Si a més a més apliquem programes d'implantació de llenguatge i de conducta adequats és probable que s'aconsegueixi en bastants la integració a la família i al seu entorn.

Abans de 1980 els psiquiatres infantils no teníem gaires medis per a avaluar les bases neurològiques dels nostres malalts. Un dels pocs de que disposàvem era l'electroencefalograma. Vaig demanar sovint un EEG a personal especialitzat. Així es descartaven moltes alteracions neurològiques que haguessin pogut passar desapercebudes darrere d'un trastorn emocional o de conducta. Vaig arribar a veure molts infants que els neuròlegs en aquell temps donaven com a normals tot i que l'EEG detectava un desenvolupament més lent o immadur. Quan aquestes persones m'han vingut a veure de grans he pogut constatar que han sigut homes o dones d'adaptació difícil dintre de les seves famílies amb més casos de ruptures familiars, o més impulsius i difícils de tracte o amb més dificultats d'adaptació al seu entorn laboral. Hagués estat millor fer un seguiment d'aquests infants i no donar-los totalment per normals com ens deien els electroencefalografistes.

Quan la psiquiatria infantil deixà de ser únicament una ciència humana ens trobarem la dificultat per aplicar a la clínica una metodologia rigorosa de recerca. L'any 1981 Helena Shamura, professora a la Universitat de Stanford, va fer una revisió de les solucions metodològiques a la investigació psiquiàtrica infantil. Amb una llibertat d'esperit poc comú va fer una crítica de l'aplicació sistemàtica dels mètodes analític-estadístics al camp de la psiquiatria. Aquests procediments, diu l'autora, parteixen d'una situació ideal d'investigació que no s'acostuma a trobar a la clínica. I que bona part d'aquest enfocament estadístic es desenvolupa en el camp de la recerca agrícola i els nens malalts mentals no es comporten com a parcel·les agràries. No obstant aquest és el mètode que ha persistit i segueix essent el que es fa servir en la majoria de treballs de recerca psiquiàtrica infantil actual i amb una metodologia estadística cada vegada més

sofisticada. Tant que en els resultats pot arribar a prevaldre el mètode sobre la realitat clínica.

No hauríem d'oblidar mai que la finalitat de la psiquiatria infantil és alleugerir el sofriment d'infants i adolescents i de les seves famílies i evitar que el trastorn tingui efectes negatius pel seu futur.

LES CLASSIFICACIONS EN PSIQUIATRIA INFANTIL

A mitjans del segle XX es van publicar les primeres classificacions de les malalties mentals. El 1952 apareixia la DSM-1 que ha anat evolucionant fins ara. Avui les dues classificacions més utilitzades són la DSM-5 (2013) més en recerca i la CIE-11 (OMS, 2018) més utilitzada en clínica i ampliada el gener de 2022.

En les primeres classificacions de les malalties mentals la psiquiatria infantil ocupava molt poc espai. Amb la publicació del DSM-4 l'any 1994 s'ampliaren les categories pel diagnòstic de les patologies mentals dels nens. Però inclús en l'última classificació DSM-5 (OMS), la psiquiatria infantil ja consta dintre de moltes més patologies que abans només es descrivien en adults, però sovint és molt difícil situar una psicopatologia de la infància en una o altra categoria.

Penso que no s'han tingut prou en compte els aspectes diferencials que tenen les psicopatologies de la infància i de l'adolescència. Un d'ells és la gran comorbiditat que fa que es trobin a cavall entre varies categories de les taxonomies actuals. Un altre són els canvis evolutius ràpids que modifiquen la simptomatologia dels trastorns.

Els defensors dels model de psicopatologia evolutiva pensen que molts dels desenvolupaments psicopatològics haurien d'enfocar-se des d'una perspectiva més dimensional que categorial. Els treballs de recerca del segle XXI segueixen utilitzant les classificacions del DSM en la seva cinquena edició del 2013 i pels més menuts la classificació mental categòrica i multiaxial per a infants de 0 a 3 anys, més recentment ampliada a 0-5.

La validesa de les categories per l'etapa infantil i adolescent no sempre és bona i pot inclús ser un perill adoptar una adhesió acrítica a aquests sistemes nosològics sense tenir en compte les seves limitacions. Crec que les patologies mentals infantils encaixen malament en les grans classificacions psiquiàtriques perquè no han estat correctament definides i perquè han variat molt al llarg dels anys.

CONTINGUT: PATOLOGIES, DIAGNÒSTICS I TRACTAMENTS.

Al psiquiatre infantil ara li arriben molts menys deficients mentals, i molt menys trastorns neurològics que ja atenen els neuròlegs. Es veuen molts més casos d'hiperactivitat i segueix havent-hi molts trastorns d'ansietat i alteracions del son. Un tema que ha augmentat molt i no para de créixer són els trastorns de conducta i els actes violents, arribant a crear-se els Tribunals Tutelars de Menors. El de Barcelona es constituí el febrer de 1921.

Una patologia que no existia els anys seixanta ni a Catalunya ni a tota Espanya eren les anorèxies mentals. Se'n diagnosticaven als Estats Units i a Sudamèrica, però aquí no. Ara les anorèxies mentals i també les bulímies i tots els trastorns alimentaris són molt freqüents.

Una altra patologia que es diagnostica molt són els autistes. Dels quatre per cada 10.000 de la descripció de Leo Kanner el 1943 i de Hans Asperger el 1944 ara es parla de xifres en tants per cent. Això demostra que el diagnòstic d'autisme infantil no està gens clar, tot i que es vegin un munt de cassos sobretot adolescents que ara es diagnostiquen d'autistes i que fa uns anys no vèiem amb la simptomatologia actual. Una definició clara dels trastorns psiquiàtrics infantils i adolescents penso que està per fer.

El contingut de la matèria s'ha anat ampliant. Molts trastorns que abans només es publicaven en adults ara es publiquen en nens inclús des de l'etapa preescolar. Aquest és el cas de la depressió (Domènech-Llaberia et al. 2009), dels trastorns d'ansietat, de les somatitzacions (Domènech-Llaberia et al. 2004), de l'estrès posttraumàtic. N'hi ha

que es descriuen solament en menuts com són per exemple els trastorns de la vinculació.

A les acaballes del segle XX es van qüestionar tant el model psicoanalític com el conductual, els dos basats en un model mèdic de la psicopatologia infantil. També a finals del segle XX ha seguit en augment la valoració de la psiquiatria biològica.

En el diagnòstic i tractament de la psicopatologia infantil han sorgit aspectes nous, així les aportacions de la microbiòtica. Recentment (2022) s'ha conegut la seva relació amb els trastorns neurològics i psiquiàtrics i s'han utilitzat en el tractament d'aquestes patologies. Encara que la majoria d'estudis s'han fet en persones adultes ja s'ha començat a utilitzar-los en el tractament dels estats d'estrès, d'ansietat i depressió infantils (Soltysova et al. 2022).

Una altra teràpia a la que s'ha fet al·lusió recentment es la teràpia digital. Tot i que no ens sembli ideal sempre serà millor que una no intervenció. Els estudis que fins ara s'han fet en aquesta àrea amb nens des de molt petits han estat fets únicament en mostres molt reduïdes.

Un canvi important ha estat el de passar a considerar les psicopatologies infantils des d'una perspectiva comunitària i social. Una sanitat mental global pot portar grans canvis en la pràctica clínica diària. Com per exemple integrar les patologies mentals dels infants i adolescents en la prevenció primària en els CAPs.

Em sorprèn que tots aquests diagnòstics i teràpies facin esment a patologies ja existents i cap als diagnòstics que permetessin fer una prevenció prèvia com és la prevenció del suïcidi. Hi ha infants i adolescents que ja tenen ideació suïcida mentre que altres no en tenen ni n'han tingut mai. Cal detectar a temps aquells que presenten aquesta ideació suïcida.

Una altra forma de prevenció seria l'examen dels infants des d'edats molt primerenques. S'han fet varies tesis doctorals avaluant nadons utilitzant l'escala psicològica de Brazelton.

També cal tenir en compte el risc d'alcoholisme familiar si es recullen a la clínica els casos on els pares que tornen etílics a casa a la nit exerceixen violència contra la mare i molts nens. Igualment, és important l'alcoholisme fetal, quan són la pròpia embarassada o la mare les que tenen una dependència etílica.

LA RECERCA EN PSIQUIATRIA INFANTIL

La recerca bàsica en psiquiatria infantil des de finals del segle XX va fer un avenç espectacular quan es va descobrir la plasticitat del cervell el que fa possible que influències ambientals durant la infantesa modifiquin circuits neuronals. L'any 1995 es va publicar un estudi de Perry et al. demostrant que situacions traumàtiques en el maltractament infantil poden modificar la biologia cerebral. Llavors encara no es coneixia el mecanisme pel qual les experiències viscudes pel nen modificaven l'organització del cervell humà. L'any 1997 en una carta publicada al *Lancet* es va descriure per primera vegada una tècnica que permetia obtenir imatges d'alta resolució en prematurs de 25 setmanes d'edat gestacional. Fins llavors els scans practicats a prematurs servien de molt poc.

El progrés de la neurociència del desenvolupament i de la genètica han aclarit alguns aspectes del funcionament cerebral.

L'any 2003 es va publicar el projecte genoma humà. Va permetre demostrar com la interacció entre uns gens específics i un entorn també específic pot augmentar el risc o protegir el nen de patologia mental.

Però el projecte genòmic humà encara no era complet. El 2021 es va descriure un altre aspecte que ha permès descobrir gens específics associats a determinats trastorns i molts trastorns associats a múltiples localitzacions del genoma humà. Segons el genotip de cada persona un entorn determinat podria ser protector per a uns i perillós per d'altres.

Una altra línia de psiquiatria infantil científica que hem vist créixer es l'epigenètica. Es refereix a que la funció genètica i l'expressió del gen pot alte-

rar-se sense que canviï la seva seqüència nucleotídica i que per tant l'entorn pot actuar sobre el DNA sense tocar la seva estructura genètica i afectar la seva expressivitat. L'epigenètica obre una via nova de coneixement que pot arribar a ser molt important perquè planteja la possibilitat que determinats entorns puguin actuar damunt dels gens.

Un greu handicap és la manca de comunicació entre els clínics i els que es dediquen a fer recerca, bé sigui en laboratoris experimentals o en recerca epidemiològica. Cada vegada més, el fet que la ciència sigui aplicable esdevindrà un imperatiu ètic i una necessitat.

Això ha estat en part superat pel que es denomina recerca translacional que consisteix a establir un lligam de doble direcció entre la recerca bàsica i la clínica. També cal considerar que a vegades la recerca bàsica no té aplicacions directament mèdiques fins al cap de bastants anys. Un exemple d'aquesta via el tenim en l'obra i la persona de Barbara McClintok que sense ser metge va guanyar el premi Nobel de medicina l'any 1983, a la edat de vuitanta anys amb els seus treballs, inicialment de genètica vegetal. Va viure 90 anys i els va treballar gairebé fins el final.

Als clínics ens pot costar llegir alguns articles de recerca bàsica i de neuroimatge. Però cal acostar aquestes tecnologies a la clínica. I això és el que s'està fent aquests darrers anys en psiquiatria infantil. I ja es podrien utilitzar a la clínica imatges de ressonància magnètica estructural (sMRI), ressonància magnètica espectroscòpica (MRS), "diffusion tensor imaging" (DTI), magnetoencefalografia, entre altres.

Un altre canvi en la psiquiatria infantil prové dels resultats obtinguts d'estudis longitudinals. Quan l'any 1976 Graham va organitzar a Londres el primer Simposi d'Epidemiologia Paidopsiquiàtrica no hi consta cap estudi longitudinal a les Actes (Graham, 1977). Al segon que es va celebrar a Mannheim el 1981, ja es presentaren els resultats d'alguns estudis longitudinals que s'havien projectat a Londres cinc anys abans. Aquesta línia s'ha potenciat molt, tot i les dificultats per evitar la pèrdua

de subjectes sobretot quan la recerca dura molts anys. A Catalunya vàrem fer un seguiment de 7 anys de tota la població comunitària de Reus de 11 i 12 anys (Canals, J et al. 1995)), per tal de veure l'evolució dels trastorns depressius entre els 11 i 18 anys).

Els estudis psicopatològics a gran escala permeten entendre les causes d'un desenvolupament anòmal i el perquè algunes persones, amb personalitat aparentment estable, a partir d'un cert moment de la seva vida canvien radicalment de forma inexplicable o bé inicien un trastorn mental que no semblava previsible.

Un fet curiós és que molts psiquiatres que es dedicaven a persones adultes des de fa uns anys han començat a interessar-se per la psiquiatria dels nens i a incloure infants i adolescents a les seves consultes, a més de la psiquiatria general i d'adults. La meua opinió és que la psiquiatria infantil té unes característiques pròpies que cal conèixer i que en les classificacions de malalties mentals s'han afegit algunes síndromes que només són pròpies dels infants molt petits i no figuren en les categories psiquiàtriques d'adults. Penso que caldria estudiar també de forma molt específica la psiquiatria dels adolescents actuals amb les seves característiques.

MIRANT CAP EL FUTUR

Ben entrat el segle XXI la psiquiatria infantil a Espanya encara no constava com a matèria dintre del currículum de la llicenciatura de medicina ni es considerava especialitat reconeguda. Actualment la Psiquiatria Infantil ja ho és. S'aprovà per RD de 3 d'agost de 2021 (BOE de 4 d'agost) amb el nom de Psiquiatria Infantil y de l'Adolescència. També s'ha publicat el contingut dels programes del pla de formació que és de 5 anys. Ja només falta acreditar els centres que podran oferir aquesta especialització.

Els estudis dels antecedents de la psiquiatria infantil em van fer observar (Domènech-Llaberia, 1997) que quasi sempre els avenços en la recerca i les publicacions científiques anaven precedits de canvis i necessitats socials. Poso l'exemple del que va succeir en el segle XIX. A França, que era

país capdavanter, el període comprès entre 1800 i 1880 va estar marcat per una gran preocupació pels nens malalts mentals. Va ser l'època del desenvolupament dels grans centres per nens retardats com la Salpêtrière i Bicêtre a finals de segle. Per tant els canvis socials foren anteriors al desplegament científic.

A principis del segle XX l'esperit creatiu de Sigmund Freud va fer que intuís la importància dels primers anys de vida i va escriure que el que és important en la personalitat es crea abans dels sis anys. Cent anys després la ciència ha corroborat aquests fets. Si ho apliquem al segle XXI observem que la psiquiatria infantil ja ha adquirit un cert nivell científic, però el progrés d'aquesta ciència probablement dependrà del que està passant ara a la nostra societat.

Una progressió creixent de la prevalença de la patologia mental dels nens i dels adolescents confirmada tant pels clínics com pels estudis epidemiològics. A més aquest augment no és només en nombre ans també en la gravetat d'aquestes patologies psiquiàtriques.

Un augment del clima de violència tant la provocada pels mateixos nens com la que suporten. Se'ns informa de més casos d'homicidi perpetrats per adolescents i d'un increment del nombre de suïcidis. La violència contra els infants, física, sexual i emocional, l'abandonament i la carència afectiva havien crescut molt des que Henry Kemper et al. publicaren, l'any 1962, la síndrome del nen apallissat.

Canvis importants dintre de les famílies, amb la desaparició de molts suports familiars i separacions dels pares. Fa pocs anys en una aula de primària hi havia un o dos nens màxim que tenien els pares separats. Ara ja són més de la tercera part de la classe. Els records que guardem de la primera infantesa ens acompanyen tota la vida. És molt trist que et trobis amb un infant que no s'ha sentit valorat ni estimat.

La introducció de les tècniques informàtiques, a les que els infants tenen accés des de molt petits,

s'acompanya en general d'una disminució dels contactes entre pares i fills però també de la dificultat del psiquiatre d'accedir directament a l'infant. Els nens tenen accés a qualsevol informació i a aquelles on predomina la violència i el sexe.

Canvis d'opinió intergeneracional sobre el sexe. Un altre tema afegit recentment és l'adquisició de la identitat sexual en els adolescents. La pubertat s'ha avançat i els infants són madurs més aviat. L'adolescència en canvi pot allargar-se molt. Hi ha infants que des de molt petits demostren una orientació sexual clara. Però sovint no és així i és en l'adolescència quan es va manifestant. No es té prou en compte que la maduració de les noies va més d'un any per damunt de la dels xicots.

Fins a finals del segle XX els pares eren uns bons informadors per al psiquiatre infantil. I una part important de la psicoteràpia anava dirigida als mateixos pares fent-los descobrir tota la part positiva d'aquell fill del qual venien a queixar-se.

La informació que aporten els pares és minsa perquè la majoria de vegades no saben què fan els seus fills i han perdut el prestigi i la capacitat de manar que els adolescents encara necessiten. Em sembla perillós que un adolescent pugui demanar un canvi de sexe quan encara no té adquirida la seva identitat personal.

Una entrada molt gran de persones procedents de molts països i per molts motius, un d'ells la immigració però n'hi han hagut molts altres. A Catalunya n'hi havia hagut sempre, Però ara l'entrada ha estat molt ràpida i massiva el que suposa un gran esforç de barreja de cultures i parlant una llengua que desconeixem. Són tot un repte pels que es dediquen a psiquiatria infantil i també pels educadors.

Un altre és l'increment de viatges per carreteres amb accidents de trànsit cada setmana on els nens són víctimes innocents de cotxes construïts i dissenyats per adults, com també són patidors de guerres que ells no han començat però pateixen les conseqüències psicopatològiques de les lesions rebudes. I un infant pot presentar un trastorn post-

traumàtic des de les etapes més inicials de la infantesa, quan encara no en sabem prou de les conseqüències a llarg termini sobre aquestes criatures.

Tenim una Societat amb una manca de valors i de sentit de transcendència, on els adolescents no poden arribar a donar un sentit a les seves vides ni tenir la necessitat d'obrir-se als altres. Sovint l'únic que es valora és el diner i el sexe. I amb això sol no troben la felicitat.

Els canvis socials radicals en molt pocs anys han portat a un tipus de societat tecnològica amb una comercialització de l'existència. Aquesta situació que no hem sabut frenar esta augmentant.

ELS PROFESSIONALS QUE ES DEDIQUEN A LA PSIQUIATRIA INFANTIL

Pel que fa a les persones que es dediquen totalment a la psiquiatria infantil segueixen essent poques. El nombre de professionals que s'hi ha dedicat els primers vint i dos anys del segle XXI és molt petit.

Si la psiquiatria infantil és actualment una ciència els psiquiatres es troben amb tal aflluència de malalts que és impossible que a més de la clínica es dediquin a la recerca.

Un altre canvi important és l'augment de professionals que estan interessats en el tema: biòlegs, sociòlegs, psicopedagogs, epidemiòlegs, advocats, altres. Aquests professionals amb titulacions diverses amplien el nombre de persones dedicades a temes de psiquiatria infantil tant a nivell clínic com de recerca. Avui ni la clínica ni la recerca de psiquiatria infantil no les pot fer una persona sola. És imprescindible la col·laboració. La psiquiatria infantil ha esdevingut un treball multidisciplinari.

Aquest era el panorama que teníem l'any 2020 abans que el 14 de març de 2020 comencés el confinament massiu de la població per evitar el contagi per la Covid. Es tancaren les escoles i la situació social va canviar de forma molt brusca. Els canvis han sigut tan grans que ja es detecten conseqüències molt importants sobre la salut mental dels infants i dels adolescents. No es va arribar a temps

per evitar una pandèmia i ja s'han publicat molts articles sobre l'augment de depressions, suïcidis, trastorns de conducta, agressions entre altres. Però no sabem encara les conseqüències a llarg termini d'aquesta situació molt greu que estem vivint. Cal estar-hi doncs molt vigilants.

Moltes gràcies per la seva atenció.

BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.), Washington, DC. Author.
- American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth edition. DSM-5. A
- Asperger, Hans (1944) Die Autischen Psychopathen. Kindesalter Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, (117), 96-136
- Canals, J (1995); Martí-Henneberg, C; Fernández Ballart, J; Domènech-Llaberia, E. A Longitudinal Study of Depression in an Urban Spanish Pubertal Population. European Child and Adolescent Psychiatry. 4, 2: 102-111
- Domènech-Llaberia, E (1988) L'inici de l'ensenyament de la psiquiatria a la Universitat de Barcelona a "Història de la Universitat de Barcelona (I Simposium 1988)" pp 343-350.
- Domènech-Llaberia, E. (1997) El desenvolupament de la psicopatologia infantil al segle XIX. A Edelmira Domènech-Llaberia, Jacint Corbella (1997) Aportaciones a la historia de la psiquiatria infantil. Publicacions del Seminari Pere Mata, Universitat de Barcelona, 31-49.
- Domènech-Llaberia, E. (1998) Clasificación diagnóstica CD: 0-3 de la psicopatología de la primera infancia. A Edelmira Domènech-Llaberia i Maria Claustre Jané (2008) Actualizaciones en psicopatología infantil. II, UAB: Servei de publicacions, 179-196.
- Domènech-Llaberia, E. (2004); Jané, M.C., Canals, J, Ballespí, S, Esparó, G, Garralda, E. Parental reports of Somatic Symptoms in Preschool Children: Prevalence and Associations in a Spanish Sample. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 43(5) 598-604.
- Duché, D.J., Dugas, M. (1986) La psychiatrie de l'enfant en France hier et aujourd'hui. Revue de psychologie appliquée V 36 pp219-222 Numéro Spécial. 11ème Congrès International de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Paris.
- Eisenberg, L (2001) The past of 50 years of Child and Adolescent Psychiatry: A personal Memoir. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 41, 7, 743-748
- Fox, AS, (2014), Kalin, NH. A translation neuroscience approach to understanding the development of the social anxiety disorder and its pathophysiology. Am. J Psychiatry, 171: 1162-73.
- Ghaemi, SN. (2010). The rise and fall of the biopsychosocial model reconciling art and science in psychiatry. Baltimore, Johns Hopkins University, 2010
- Journal of Child Psychology and Psychiatry (2022). 63, 12, pp. 1-3. "Editorial: 'The giants shoulders': understanding Michael Rutter's impact on science and society.
- Kanner L. (1943) Autistic disturbances of affective contact. New Child 241: 217-250
- Kempe, H., Silverman, F., Style, B. (1962). The battered-child syndrome. Journal of the American Medical Association. 251, 3288-3300.
- Kessler, RC (2002); The categorical versus dimensional assessment controversy in the sociology of mental illness. J Health Soc Behav, 43: 171-186.
- Rutter, M. (1979). Maternal Deprivation. 1972-1978: New findings, new concepts, new approaches. Child development, 50, 283-305.
- Shamura Kraemer, Helena (1981). Coping Strategies in 'Psychiatric Clinical Research. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 49 (3), 309-319.
- Soltysova, Marcela (2022); Tomova, A; Ostatnikova, D. Review. Gut Microbiota Profiles in Children and Adolescents with Psychiatric Disorders. Microorganisms, 10, 2009.
- Stein, Dan J (2022); Shoptaw, S; Vigo, D, et al. Psychiatric diagnosis and treatment in the 21st century paradigm shifts versus incremental integration. World Psychiatry, 21, 3, 393-414.
- Stevenson, J. (2022) Editorial Perspective: How Sir Michael Rutter revolutionized our understanding of human development: An introduction to a systematic Digest of his life's work. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 63. 4-6.
- Teicher, MH (2022), Gordon JB, Nemeroff CB. Recognizing the importance of childhood maltreatment of as a critical factor in psychiatric diagnoses, treatment, research, prevention and education. Mol Psychiatry, 27: 1331-38.
- World Health Organisation. Mental Health atlas (2020). Geneva (WHO), 2021

SESSIÓ INAUGURAL DE CURS 2023

PARAULES DEL PRESIDENT

BOMBÍ i LATORRE, Josep Antoni

Molt il·lustres senyores i senyors acadèmics, autoritats,

Senyores i senyors, tant als presents aquí a la sala Gimbernat com als que ens veuen i escolten telemàticament, gràcies per acompanyar-nos.

Com és habitual al gener de cada any... i ja en van 253!!, comencem el curs a la nostra institució amb aquest acte solemne d'inauguració.

Després dels tres últims anys en què hem patit greument la pandèmia per la Covid sembla que enguany podem tornar a una certa normalitat, malgrat que l'epidèmia no ha desaparegut i, per tant, hem de continuar amb unes certes mesures de prevenció. De fet, al llarg de l'any passat, com ens acaba d'explicar el secretari general en la memòria ja vàrem fer totes les activitats que ens pertocava, amb control, i sense que tinguéssim cap contagi entre els nostres assistents. Però, no puc dir que fos normal, ja que l'assistència ha minvat molt. També és veritat que amb la transmissió i gravació en el nostre canal de YouTube han estat visitades per moltíssimes persones, en quasi tots els casos de 100 a 200 ocasions, però ... no és el mateix que la presència física i el contacte social. Per tant aprofito per demanar molt enfàticament que si us plau torneu a vindre físicament a les sessions i al mateix temps agraeixo que avui la sala Gimbernat tingui una molt bona assistència com feia temps que no veiem.

La primera activitat de cada curs es aquesta sessió en que te lloc la Lliçó Inaugural feta per torn rotatori per un acadèmic. Enguany ens ha fet un magnífic discurs la molt il·lustre Dra. Edelmira Domènech i Llaberia, amb la conferència "EVOLUCIÓ DE LA PSIQUIATRIA INFANTIL EN 60 ANYS A CATALUNYA (1960-2020). UNA MIRADA CAP AL FUTUR." En ha exposat el naixement i evolució de

la psiquiatria infantil de la que ella ha sigut sens dubte un protagonista essencial i un referent al nostre país. Ens ha comentat l'evolució fins a ser una especialitat científica, i el valor de la recerca translacional i del treball en equips pluridisciplinars. Finalment, ens comenta la gran quantitat de canvis socials, culturals, familiars i econòmics junt als canvis tecnològics i migratoris que han provocat un increment molt important dels problemes psicopatològics dels darrers anys. I acaba cridant l'atenció sobre les conseqüències que poden afectar al desenvolupament psicològic i emocional dels nostres infants i adolescents en relació als canvis socials tant importants dels tres últims anys lligats a la pandèmia.

Moltes gràcies Professora Domènech per aquesta magnífica lliçó.

Des de fa uns anys en aquest acte entreguem les medalles als nous acadèmics emèrits en agraïment a la tasca desenvolupada al llarg dels anys, que és una manera de donar-los-hi en propietat la medalla que fins ara tenien prestada. Enguany han passat a aquesta categoria els Molt Il·lustres Drs. Marc A. Broggi i Trias, Miquel Bruguera i Cortada, Josep M. Caralps i Riera, Romà Massot i Punyet i Lluís Morales i Fochs tots ells amb una brillant trajectòria professional i també personal en la nostra institució. Rebin la nostra enhorabona amb el desig de tot cor que la puguin lluir i gaudir molts anys acompanyant-nos com ho han fet tantes vegades.

Una altra felicitació ben merescuda s'ha de fer als premiats en la convocatòria del 2022. Felicitats i moltes gràcies per la seva participació i molt especialment per la seva recerca que ens millora i prestigia a tots.

Dins dels agraïments no he d'oblidar al nostre Secretari General amb la presentació de la memòria en forma resumida i assequible amb les projec-

cions, on queda demostrada que el darrer any hem recuperat la activitat normal.

No repetiré el que ell ja ha dit, només comentaré alguna de les referències per la seva importància.

De les sessions especialment he de remarcar-ne dos. En primer lloc recordar que finalment vàrem poder celebrar com tocava els nostres 250 primers anys de vida, encara que ja en portàvem 252. Va ser un acte molt interessant amb una sessió científica de gran interès "CATALUNYA A L'AVANTGUARDA EN BIOMEDICINA: DE LA GENÒMICA A LA TERÀPIA GÈNICA I CEL·LULAR" seguida de l'acte institucional que va comptar amb la presència del Conseller de Salut Honorable Dr. Josep Maria Argimon i de nombrosos públics.

L'altre acte que vull assenyalar especialment va ser el de commemoració del centenari del naixement del Dr. Laporte en col·laboració de la ACM-SCB, del IEC i de la UAB amb la participació dels seus presidents junt amb la dels exconsellers Xavier Trias i Irene Rigau. Va ser un merescut homenatge a un gran polític i a un gran acadèmic que va fer un important servei al nostre país i va ser president de la nostra institució i que va comptar amb la presència de força públic assistent.

Malauradament hem de lamentar la pèrdua de diversos companys que ens han deixat aquest darrer curs, 7 acadèmics corresponents per elecció, 3 corresponents estrangers i 2 corresponents per premi, les doctores Mercè Durfort i Amàlia Lafuente i els doctors Josep Ramon Armengol, Carlos Daniel Campillo, Pedro R. David, Pompeu Pascual, Santiago Ripol, Antonio Rodríguez i Torres, Erich Saling, Carles Soler i Durall, Santiago Tintoré i Carles-Enric Torner. A tots ells els tindrem sempre en el nostre record.

Aquest curs han llegit el discurs d'entrada d'acadèmic numerari 5 prestigiosos companys i també 12 acadèmics corresponents, 8 per elecció i 4 per premi. Així malgrat la pandèmia ens hem recuperat i posat al dia de les entrades.

També hem recuperat la normalitat en les juntes de govern que s'han fet mixtes presencial i telemàticament segons les possibilitats.

En aquest període hem procurat mantenir comunicació amb tots els acadèmics mitjançant escrits periòdics (5 cartes) amb la informació rellevant especialment per mantenir el contacte que no podíem fer presencialment. Hem informat periòdicament als acadèmics de la situació general i també hem hagut de fer per correu postal o telemàticament les votacions pertinents d'elecció de nous acadèmics numeraris i corresponents i aprovació de pressupostos i tancament econòmic. D'alguna manera hem fet la feina imprescindible, i a més intentant que tots els acadèmics no perdessin la vinculació amb la institució malgrat la distància. Amb això hem aprovat 4 noves places d'acadèmic numerari i deu de corresponent que enriqueiran considerablement la institució en el immediat futur.

Un capítol importat es sempre parlar del nostre emblemàtic edifici. Com saben gràcies a la Diputació de Barcelona i ocasionalment altres sponsors intentem rehabilitar, mes aviat diria mantenir aquestes parets que guarden tanta història. Amb múltiples entrebancs anualment anem posant alguna petita pedra. Però arreglem una cosa i se'n espatllen dos mes. Sense una ajuda econòmica important tot això son pegots, imprescindibles però pegots. No ens hem d'enganyar. Confiem que millori l'economia i puguem avançar una mica més amb les necessàries, més aviat imprescindibles, obres de rehabilitació d'un edifici tan emblemàtic i únic com el nostre abandonat actualment per totes les administracions que se'n haurien de fer responsables. De fet aclarit finalment que l'edifici es patrimoni del estat, malgrat que no s'ha registrat fins aquest any amb 258 anys de retard, ara en col·laboració amb la Delegació del Govern del Estat estem a la espera d'aconseguir un nou conveni de cessió amb una aportació pel manteniment que substitueixi al conveni vell del 1924 que ningú ha trobat mai.

Un altre tema recurrent des dels inicis de la nostra història es explicar les nostres penúries econòmiques. Com saben, el nostre finançament normal és molt precari, ja que les ajudes dels departaments de Salut i Justícia, que agraïm, han minvat considerablement els últims anys i són molt insu-

ficients, i per tant encara són més d'agrair les col·laboracions de la Fundació Uriach, i Laboratoris Esteve i Almirall. També es veritat que els últims dies ens ha arribat que existeix un lleuger moviment institucional per millorar dels del punt de vista de l'administració el nostre finançament. A veure si és veritat i aconseguim alguna millora i des del nostre govern entenem d'una vegada el valor patrimonial i històric de les acadèmies. Ja va sent hora de sentir-nos una mica respectats de veritat! És una vergonya!!

Aquest tema ens preocupa moltíssim perquè si abans era dolent ara ha empitjorat. Part dels ingressos venien de les visites, activitats i lloguers de l'edifici, i amb el tancament... s'ho poden imaginar. De fet, la salvació de l'economia són les quotes anuals voluntàries que aportem la major part dels acadèmics. Sense elles hauríem de tancar. Moltes gràcies a totes i tots altra vegada.

Però també tenim una bona notícia! Com hauran vist han desaparegut els grafitis que embrutien la façana en la plaça i el carrer del Carme, per una intervenció del ajuntament de Barcelona després de moltes insistències. Moltes gràcies i esperem que no continuïn aquets atacs vandàlics a les institucions.

En l'apartat dels agraïments, en primer lloc un de molt especial al Dr. Jacint Corbella per la important feina feta al davant de la Revista de la RAMC on després de nou anys ha aconseguit que assoleixi un l'excel·lent nivell com a portaveu de les nostres activitats amb una generositat i dedicació extraordinàries. Moltes gràcies i al mateix temps desitgem molta sort i èxits al Dr. Carles Hervàs que n'ha agafat la batuta. Un altre agraïment es pel Dr. Lluís Guerrero i al equip de redacció de la revista Gimbernat per la important tasca que fan per millorar-ne el prestigi i la difusió. Al Dr. Lluís Guerrero també li hem d'agrair l'edició del llibre "La Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (1770-2020)" que va ser editat l'any passat i finalment l'hem entregat aquest passat maig ens l'acte del 250è aniversari.

Igualment als nostres col·laboradors Àngels Gallegos i Marc Xifró per la seva dedicació i eficàcia

doncs tampoc no ha sigut fàcil aquest any amb el teletreball, però amb la voluntat que sempre hi posen se n'han sortit prou bé.

També aprofito per felicitar l'empresa Sternalia per l'interès que tenen en fer diverses activitats que esperem recuperar en el futur. Sense la seva col·laboració seria molt difícil la nostra supervivència.

Aquest passat curs dins del Comitè Interacadèmic vàrem obrir un debat sobre la funció de les Acadèmies en el segle XXI, en que ja s'hi van crear uns grups de treball que van elaborar unes conclusions interessants. Però amb el canvi de govern de moment tot això sembla que s'ha quedat als llimbs.

Però també internament, dins de casa nostra vàrem posar en marxa reunions entre tots els acadèmics per proposar activitats i solucions per recuperar en part la funció i prestigi social que ens sembla que ha disminuït al llarg dels últims decennis degut als canvis i avenços socials. La veritat es que en aquest punt anem molt més lents del que esperàvem i només hem aconseguit posar-nos en contacte, jo diria bastant superficialment, amb la Fundació Raval a la que entre altres coses hem aprovat en el ple poder-nos integra'ns-hi com a patrons.

Respecte als premis del 2023 a l'abril aprovarem una nova normativa per actualitzar i prestigiar els premis i un cop aprovada, farem la convocatòria.

Finalment vull agrair a tots vostès el haver-nos acompanyat avui presencialment o des de casa com també a tots els que han participat i/o assistit als nostres actes durant el curs passat per la confiança que ens han demostrat, ja que en definitiva són els que ens donen el prestigi i lògicament esperant que ens continuïn acompanyat en aquest curs que inaugurarem.

Moltes gràcies i els desitjo un 2023 millor amb aquesta molt anhelada normalitat sanitària però també i molt important normalitat social amb reunions i sessions on ens puguem saludar amb una tranquil·la i segura encaixada de mans.

Donem així per inaugurat el nostre any acadèmic.

SESSIÓ INAUGURAL DE CURS 2023

MEMÒRIA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA (2022)

PALÉS i ARGULLÓS, Jordi

Secretari General

1- MOVIMENT DEL PERSONAL ACADÈMIC

Baixes

Durant l'any 2022, l'Acadèmia ha hagut de lamentar la pèrdua de 12 acadèmics corresponents: **7 acadèmics corresponents per elecció, 3 corresponents estrangers i dos per premi.**

Dr. Josep Ramon Armengol i Miró (1944-2022)

Nascut a Guimerà (Lleida), l'1 d'octubre de 1944. Va cursar els estudis de Medicina a la Universitat de Barcelona en la qual es llicencià el 1967. Especialista en Medicina Interna, Medicina del Treball i en Gastroenterologia. Acabada la carrera, exercí un temps a Cadaqués, on va ser metge de capçalera de Salvador Dalí. Professor associat de la Universitat Autònoma de Barcelona. Va ser cap del Servei d'Aparell Digestiu-Endoscòpia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona i cap del Servei d'Endoscòpia Digestiva de l'Hospital QuirónSalud de Barcelona. Va ser President de la Fundación Española de Endoscopia Digestiva. President de la Societat Europea d'Endoscòpia.

Gastrointestinal (1994-1996). President de la Asociación Española de Endoscopia Digestiva (1986-1990). Membre Fundador i president de la Societat Catalana Medico-Quirúrgica de Endoscòpia Digestiva (1991-1995). Director de la "Revista de la Asociación. Española de Endoscopia Digestiva". Va escriure nombrosos articles de la seva especialitat en revistes nacionals i estrangeres. Va editar alguns llibres i participar en un gran nombre de congressos amb ponències i comunicacions tant nacionals com internacionals.

Va ingressar a la RAMC com acadèmic corresponent el 1979. Va traspasar a Barcelona el 9 d'octubre del 2022. La seva necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Numerari Dr. Carles Hervàs i Puyal.

Dr. Carlos Campillo i Serrano (1944-2022)

Nascut a Mèxic, l'any 1944. Graduat a la Universidad Autónoma Nacional de México i posteriorment cursà estudis d'Epidemiologia a l'Institut de Psiquiatria de Londres i a l'Escola d'Higiene i Medicina Tropical de la mateixa ciutat. El Doctor Carlos Campillo Serrano acadèmic corresponent estranger ha estat un reconegut metge psiquiatre mexicà d'orientació humanística i formador de varies generacions de psiquiatres al seu país com a professor a la Facultat de Medicina de la Universitat Nacional Autònoma de Mèxic des de 1970. Va ser cap del Departament d'Investigacions Epidemiològiques i Socials (1977-1980) i Coordinador de Projectes Especials d'aquest Departament (1980-1999) de l'Institut Nacional de Psiquiatria "Ramón de la Fuente Muñiz"; cap del Servei de Psiquiatria de l'Hospital Espanyol (1982-1999); cap de la Unitat de Cognició i Conducta (1999-2000) i director del Servei de Psiquiatria (2000-2006) de l'Institut Nacional de Neurologia i Neurocirurgia Manuel Velasco Suárez així com Titular dels Serveis d'Atenció Psiquiàtrica de la Secretària de Salut de Mèxic. Va ser autor de més de 170 treballs de recerca i difusió científica publicats a revistes nacionals i internacionals.

Va ingressar a la RAMC com a membre corresponent el 6 d'octubre de 1994 com acadèmic corresponent estranger amb el discurs: "Pasado, presente y futuro de La Academia Nacional de Medicina de México". Va traspasar a Mèxic el 2 de febrer de

2022. La seva necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Numerari Dr. Jordi Palés i Argullós.

Dr. Pedro Rubens David (1929-2022)

Nascut a Villa Clodomiro Hileret, província de Tucumán (Argentina) el 21 de juliol de 1929. Havia cursat els estudis de Dret a la Universitat de Tucumán, que culminà amb el doctorat a la mateixa universitat, posteriorment, amb una beca Fulbright es trasllada als USA, cursant el doctorat en sociologia a la Universitat d'Indiana, i el de ciència política a la Universitat Kennedy. Jurista, dedicat a l'estudi de la criminologia, amb especial interès en l'aplicació de mesures de reinserció mitjançant sistemes de control i/o prova. Va ocupar càrrecs de fiscal, assessor de menors, i de jutge a la Cort Superior de Justícia de Salta. El 1986 va ser nomenat professor titular de Dret Penal i Processal Penal de la Facultat de Dret de la Universitat de Buenos Aires. Va ocupar diferents càrrecs acadèmics a les Universitats de Salta, Tucumán, Buenos Aires, Morón (que el va nomenar Doctor Honoris Causa), Nou Mèxic, Indiana, i a l'Estat de Mèxic. Entre 2005 i 2011 va ser jutge del Tribunal Penal Internacional per a l'ex-Iugoslàvia, i assessor de l'ONU per avaluar el funcionament del Tribunal Penal Internacional per a Ruanda.

També va actuar com a jutge del Tribunal de Delictes de lesa humanitat de la dictadura argentina de 1976. Dedicat especialment a l'estudi del Dret Penal i de la Criminologia, deixa publicats 18 llibres i 100 articles, majoritàriament dedicats a l'estudi del delictes, la seva prevenció, així com a la reparació de les víctimes.

Va ingressar a la RAMC com a membre d'Honor estranger l'any 1978. Va traspassar a Buenos Aires el 19 de gener d'aquest any 2022. La necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Corresponent Dr. Josep Corbella i Duch.

Dra. Mercè Durfort i Coll (1943-2022)

Nascuda a La Suze (França) el 4 d'abril de 1943. Doctora en Biologia per la Universitat de Barcelona (1973). Professora adjunta de Citologia i Histologia (1974-1983) i Catedràtica de Biologia Cel·lular

des de 1985. Adscrita a la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona. Vicedagana de docència (1983-1986), presidenta de la Comissió Cultural de la Facultat de Biologia, presidenta de la Comissió de Dinamització Lingüística de la mateixa facultat, Cap de la Unitat de Biologia Cel·lular (1986-1995) i Directora del Departament des de la seva creació (1995-2001). Vinculada amb el món editorial va traduir traduït molts textos de microscòpia i tècnica histològica, així com llibres d'histologia i de biologia cel·lular, editats preferentment per Masson Editorial i Editorial Omega. És autora de diversos vídeos metodològics. Direcció de deu tesis doctorals, codirecció de quatre tesis doctorals. Formà part de la Xarxa temàtica de Biologia de la Reproducció, des del seu inici i de la Xarxa temàtica d'aqüicultura, també des de la seva creació (1995). Membre de l'Institut d'Estudis Catalans (1987) i en va ser presidenta de la Secció de Ciències Biològiques (1992 - 2001). Ha rebut la Medalla Narcís Monturiol (2001) i la Creu de Sant Jordi (2004).

Va ingressar la RAMC, com Acadèmica Corresponent l'any 2000. Va traspassar a Barcelona el 7 d'abril d'enguany. La seva necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Numerari Dr. Josep Antoni Bombí.

Dra. Amalia Lafuente i Flo (1952-2022)

Nascuda a Barcelona, l'11 de setembre de 1952. Doctora en Medicina i Cirurgia, Catedràtica de Farmacologia de la Universitat de Barcelona, i investigadora de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques IDIBAPS i del CIBER de Malalties Mentals (CIBER-SAM). Durant 1995 va treballar com a Research Associate a la Universitat de Berkeley, i va ser col·laboradora estable amb el grup de Farmacologia de la Universitat Johns Hopkins, (School of Public Health) i amb el grup de Psiquiatria Molecular de la Universitat de Nevada (Estats Units). Ha sigut investigadora principal de cinquanta projectes de recerca, dedicats a la farmacologia i la farmacogenètica, que han donat lloc a més d'un centenar de publicacions en revistes internacionals, i a la direcció d'una desena de tesis doctorals. El 2006 se li va atorgar el Premi Internacional Hipòcrates d'Investigació Mèdica, i el 2015, el Premi Nacional en

Farmacologia. Actualment, era la responsable de la Unitat de Farmacologia de la Facultat de Medicina (Clínic-UB), directora del Departament de Fonaments Clínics i la coordinadora de l'Àrea de Genètica del Grup Esquizofrènia de l'Hospital Clínic (GEC).

Va ingressar a la RAMC, com Acadèmica Corresponent el 5 de febrer de 2019. Va traspasar a Barcelona, el 17 de juliol de 2022. La seva necrològica va ser llegida per l'Acadèmica Numerària Dra. Carme Gomar i Sancho.

Dr. Pompeu Pascual i Busquets (1930-2021)

Nascut a Girona el 17 de novembre de 1930. Procedent d'una nissaga de metges iniciada l'any 1795. Estudis preuniversitaris a Santiago de Xile on visqueren a l'exili del 1940 el 1948. Va estudiar a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona. Es llicencià el 1953. Alumne intern per oposició a la Càtedra de Pediatria (1953-1955). Puericultor de l'Estat per oposició, al 1955. Nomenat Cap del Servei de Puericultura de la "Jefatura Provincial de Sanidad" de Girona el 1957. Organització de l'atenció als nens en els seus tres primers anys de vida. Un de cada sis nascuts a la província eren atesos en aquest Servei. Organitzador local del I Congrés de Pediatres de Llengua Catalana, el 1978. Primer coordinador a Girona de la Filial de la Societat Catalana de Pediatria. Vicepresident de la Societat Catalana de Pediatria (1980-1984). Vicepresident del II Congrés de Pediatres de Llengua Catalana. Ciutat de Mallorca, el 1981. Realització i promoció del llibre "Consells de Puericultura", que durant molts anys s'ha fet arribar a totes les mares de Catalunya després del part. President del III Congrés de Pediatres de Llengua Catalana. Andorra. 1984. Diputat al Parlament de Catalunya (1984-1988). Regidor a l'Ajuntament de Girona (1987-1989). Delegat Territorial del Departament Sanitat i Seguretat Social a Girona (1985-1996). Coordinador de la I Reunió Anual de la Societat Catalana de Pediatria, Lloret de Mar el 1992. President del Sistema d'Emergències Mèdiques de Catalunya (SEM). 1997-2001. Medalla al Treball President Macià, el 1998.

Va ingressar a la RAMC com Acadèmic Corresponent el 14 d'octubre de 1994. Va traspasar a Giro-

na el 28 d'octubre de 2021. La necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Corresponent Dr. Joaquim Callabed i Carracedo.

Dr. Santiago Ripol i Girona (1930-2021)

Nascut a Barcelona el 14 de juliol de 1930. Va cursar la carrera de Medicina a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona on es llicencià l'any 1955. Quatre anys després, el 1959, es va doctorar a la mateixa Universitat. La seva tesi doctoral sobre "*Consideraciones físicas, estadísticas y biológicas en el tratamiento radium-roentgen del cáncer de cuello uterino*", va ser guardonat amb el Premi Extraordinari de Doctoral. El nucli de la seva activitat es va centrar en l'Oncologia Radioteràpica, però en els primers anys de la seva carrera també va tenir relació professional amb la Medicina Física i Rehabilitació, i el Radiodiagnòstic. La Junta d'Energia Nuclear el va autoritzar com a usuari d'isòtops radioactius per a aplicacions de radi i fonts encapsulades l'any 1971, com a usuari d'isòtops radioactius per a usos generals mèdics l'any 1972, i li atorgà el títol de Supervisor. Va participar en diferents congressos nacionals i internacionals, el que li va permetre conèixer els darrers avenços que s'anaven produint en l'àmbit de la seva especialitat. Al llarg de la seva carrera va publicar treballs no tan sols relacionats amb la terapèutica dels pacients oncològics, sinó també amb l'organització assistencial, tant a nivell hospitalari com a nivell de programes de salut.

Va ingressar a la RAMC com Acadèmic Corresponent per Elecció, el 22 de novembre de 1977. Va traspasar a Barcelona, el 22 de novembre de 2021. La seva necrològica va ser llegida per l'Acadèmica Numerària Dra. Francesca Pons i Pons.

Dr. Antonio Rodríguez i Torres (1935-2022)

Nascut a Barcelona, el 28 de desembre de l'any 1935. Es llicencià en Medicina a la Universitat de Barcelona, l'any 1959 i va obtenir el grau de doctor l'any 1962, ambdós amb Premi Extraordinari. Va completar la seva formació al Laboratori de Virologia de la Facultat de Medicina de Lió, a l'Institut Pasteur de París i en el d'Immunologia de Copenhage.

Fou professor adjunt de Microbiologia de la Universitat de Barcelona. Catedràtic de Microbiologia de la Universitat de Valladolid des de 1972, cap del departament de Microbiologia i Immunologia de l'Hospital Clínic Universitari de Valladolid, degà de la Facultat de Medicina (1977-1980) i membre de la Junta de Govern de la Universitat (1993-2003). Va dirigir el Centre Nacional de la Grip a Valladolid de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), va formar part de la delegació espanyola en l'Assemblea Mundial de la Salut. El 2003 va formar part del Comitè Nacional Executiu de la Prevenció de la Grip en el Ministerio de Sanidad, i el 2009, del Comitè científic assessor a Castilla i León sobre la pandèmia de grip A/H1N1.

Va ingressar com Acadèmic Corresponent pel Premi en honor a l'Acadèmic doctor Francesc Salvà i Campillo, l'any 1967, amb el títol: *"Estudio biológico de un brote epidémico de gripe asiática"*. Va traspassar a Madrid el 18 de setembre d'enguany. La necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Numeral Dr. Tomàs Pumarola i Suñé.

Dr. Erich Saling (1925-2021)

Nascut el 1925 a Stanislau, que en aquell moment pertanyia a Polònia. El 1945 inicià els seus estudis de medicina a Jena i Berlin, on es va graduar l'any 1952. Es va especialitzar en obstetrícia i ginecologia a l'Hospital Berlin-Neukölln, i el 1968 va ser nomenat professor Catedràtic de la Universitat Lliure de Berlin. Posteriorment, va ser nomenat director de l'Institut de Medicina Perinatal d'aquesta mateixa universitat, on va treballar fins a la seva jubilació. En jubilar-se va crear l'Institut de Medicina Perinatal Erich Saling, una entitat privada, sense ànim de lucre, on va poder continuar les seves investigacions. La seva aportació principal a la medicina perinatal, que li va donar fama mundial, va ser una punció a la calota fetal per obtenir sang fetal, la qual cosa permetia obtenir el pH i els gasos d'aquesta. Això aconseguia fer un pronòstic objectiu de la condició fetal. Va publicar més de 600 treballs científics sobre medicina perinatal, com també quasi una dotzena de llibres que van tenir una difusió extraordinària. Va crear la Societat Europea

de Medicina Perinatal i va fundar la revista mèdica "Journal of Perinatal Medicine". Va ser membre d'honor de 30 societats internacionals i va rebre un sens fi de medalles, premis i de nomenaments com a Doctor Honoris Causa d'universitats d'arreu del món. Considerat arreu del món com el pare de la Medicina Perinatal.

Va ser nomenat Membre Honorari Corresponent Estranger el 25 de novembre de 2006. Va traspassar a Berlin el 6 de novembre de 2021. La necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Corresponent Dr. Josep M. Carrera i Macià.

Dr. Carles Soler i Durall (1928-2021)

Nascut a Barcelona, el 19 d'abril de 1928. Es va llicenciar el 1951 i doctorar a Madrid amb premi extraordinari. Fou oficial de sanitat i professor adjunt de la Càtedra d'Higiene i Microbiologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona i director del Departament de Parasitologia de l'Hospital d'Infecciosos de Barcelona. Va publicar articles científics sobre: toxoplasmosi i histoplasmosi com a deixeble dels professors Covalada i Francesc Duran i Reynals. El 1958, es va doctorar en Salut Pública per la Universitat Yale de New Haven a Connecticut (EUA), on també va obtenir el diploma d'expert en direcció i administració d'hospitals. El 1959 va acceptar l'encàrrec de planificar el nou Hospital Provincial de la Diputació d'Oviedo, conegut després amb el nom d'Hospital General d'Astúries. El 1961 en fou nomenat gerent, càrrec que exercí durant set anys. Professionalment, va ser conegut, sobretot per la modernització del sistema hospitalari espanyol i la creació del sistema MIR de formació de metges especialistes, avui vigent a tot Espanya. El 1966 va passar a ser director general de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, la gestió del qual va actualitzar, i va crear la primera Unitat de Coronàries d'Espanya, un servei d'urgències modern i va fomentar l'inici de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, el 1968. El 1962, Soler Durall va rebre, entre altres premis, la Gran Creu de Sanitat i la Medalla de Plata del Principat d'Astúries.

Va ingressar com Acadèmic Corresponent pel Premi de l'Acadèmia, (Epidèmies i Epizooties), l'any 1954 amb el títol: "Estudio de la endemia de leishmaniosis en Barcelona con especial referencia a la leishmaniosis canina". Va traspasar a Barcelona, l'abril de 2021. La seva necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Numerari Dr. Miguel Ángel Asenjo i Sebastián.

Dr. Santiago Tintoré i Ferrer

Nascut a Barcelona el 23 de juliol de 1929. Els seus estudis els va fer a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, llicenciant-se l'any 1952. Cursà l'especialitat d'Aparell Circulatori a la mateixa Universitat, i va completar la seva formació fent estades a hospitals de París, Brussel·les i Marsella, Estocolm, a la Mayo Clinic dels Estats Units i a l'Institut de Cardiologia de Montreal al Canadà. Es va doctorar a la Universitat de Barcelona, l'any 1971 amb excel·lent cum laude. Al començament de la seva carrera universitària va estar a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (1953-1972) com a metge auxiliar (1954-63) i com a metge ajudant (1963-72). Va ser l'encarregat del dispensari de Cardiologia del Servei de Medicina General (1964-1970). I Cap de Sala del Servei de Cardiologia (1970-72).

Ha estat Cap del Departament de Cardiologia de l'Institut Nacional d'Educació Física de Barcelona (INEF) (1968-83), i del Centre d'Investigació Mèdic-Esportiva (CIMD) (1983-99). El Dr. Tintoré va organitzar un Congrés de "Cardiología Deportiva" junt amb el Prof. Pellicia (Roma) l'any 1992, sobre "Criterios cardiológicos de aptitud en el deporte de competición". Membre de la "Societat Espanyola de Cardiologia", (1960). Membre de la "Societat Europea de Cardiologia" (1970). Soci numerari de l'"Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears" (1961). Secretari de l'"Associació de Cardiologia i Angiologia" (1963-65). Membre de la "Societat Catalana de Cardiologia", (1982). Membre de la "Societat Catalana de Medicina de l'Esport", (1984).

Va ingressar a la RAMC com Acadèmic Corresponent per Elecció l'any 1960. Va traspasar a Barcelona, el 13 de maig de 2022. La seva necrològica

va ser llegida per l'Acadèmic Numerari Dr. Antoni Bayés de Luna.

Dr. Carles E. Torner i Baduell

Nascut a Barcelona l'any 1935. Va passar part de la seva infantesa en l'estranger degut a la Guerra Civil. Llicenciat per la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, l'any 1959. Va realitzar la seva formació com a especialista en Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia en el Hospital Clínic de Barcelona, on va treballar com metge adjunt fins a 1969. L'any 1970 es va incorporar en el Servei de Cirurgia de l'Aparell Locomotor de l'Hospital Rafael de Barcelona. Organitzador i ponent en els primers cursos internacionals de Malalties del Peu, que es feien a l'estat. Durant aquest període professional, també va ser cirurgià especialitzat de servei d'urgències de l'Hospital Clínic de Barcelona, on impartia docència, fem classes pràctiques als alumnes en període de formació. Posteriorment, va obtenir el Grau de Doctor per la mateixa UB en 1977, després de llegir la Tesi Doctoral titulada "*Contribución al Estudio Biomecánico del Fémur*". Va ser elegit president de la Societat Espanyola de Medicina y Cirugía del Pie y Tobillo entre els anys 1979-1984. President del Collège International de Médecine et Chirurgie du Pied (CIP). Va participar molt assíduament en Congrés Anual de la Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT). Va publicar nombrosos articles en revistes nacionals i internacionals, a més de diversos de llibres. Tenint especial importància la presentació en el XVI Congreso Internacional de Cirugía del Pie, celebrat 1981 en Sao Paulo, una nova tècnica pel tractament del peu equí en l'adult.

Va ser elegit Acadèmic Corresponent de la RAMC, l'any 1994. Va traspasar a Barcelona el 7 de desembre de 2021. La seva necrològica va ser llegida per l'Acadèmic Numerari Electe Dr. Francesc Xavier Mir i Bulló.

Ingressos

Durant l'any 2022, han ingressat 5 Acadèmics Numeraris:

El 27 de març va ingressar com acadèmica numerària la Molt Il·ltre. **Dra. Àngela Domínguez i García**, que va llegir el discurs *“L’emergència de nous coronavirus al segle XXI des de la perspectiva de salut pública. Reptes plantejats i lliçons apreses”*, li va respondre l’acadèmic numerari Molt Il·ltre. Dr. Lluís Salleras i Sanmartí.

El 24 d’abril va ingressar com acadèmic numerari el Molt Il·ltre. **Dr. Josep Eladi Baños i Díez**, que va llegir el discurs *“Les Humanitats com a mètode pedagògic en medicina. A propòsit del seu ús en la docència de la farmacologia”*, li va respondre l’acadèmic numerari Molt Il·ltre. Dr. Carles Hervàs i Puyal.

El 19 de juny va ingressar com acadèmica numerària la **Dra. M. Teresa Estrach i Panella**, que va llegir el discurs *“Un viatge amb els limfomes cutanis: 1976-2020”*, li va respondre l’acadèmic numerari Molt Il·ltre. Dr. Josep M. Mascaró i Ballester.

El 2 d’octubre va ingressar com acadèmic numerari el Molt Il·ltre. **Dr. Albert Biete i Solà**, que va llegir el discurs *“Les radiacions ionitzants en la terapèutica mèdica i la docència”*, li va respondre l’Acadèmica Numerària, Molt Il·ltre. Dra. Francesca Pons i Pons.

El 13 de novembre va ingressar com acadèmic numerari el Molt Il·ltre. Dr. Lluís Bohigas i Santasusagna, que va llegir el discurs *“El llegat sanitari del Conseller Laporte”*, li va respondre l’acadèmic numerari Molt Il·ltre. Dr. Miquel Bruguera i Cortada.

Totes aquestes sessions es van retransmetre en directe pel canal Youtube de la RAMC

Pel que fa als acadèmics corresponents, en van ingressar 8 per elecció i 4 per premi.

Per elecció:

El 5 d’abril van ingressar com acadèmics corresponents de la Secció Primera i Quarta, respectivament, el **Dr. Manuel Juan i Otero**, amb el títol *“Producció de fàrmacs de teràpia avançada des d’un hospital públic: una oportunitat per a “conduir” mercès al CAR-T molt més lluny”*, sent acollit per l’acadèmic numerari Molt Il·ltre. Dr. Josep Antoni

Bombí i el **Dr. Josep M. Vilaseca i Llobet**, que va llegir el treball *“De la Revolució Tecnològica a la perplexitat de la Medicina actual”*, sent acollit per l’acadèmic numerari Molt Il·ltre. Dr. Miquel Bruguera i Cortada.

El 28 de juny van ingressar com acadèmics corresponents de la Secció Primera i Segona, la **Dra. Maria Teresa Maristany i Daunert**, amb el títol: *“Radiologia: tecnologia i humanització”*, sent acollida per l’acadèmic numerari Molt Il·ltre. Dr. Lluís Morales i Fochs i **Dr. Esteban José Martínez Chamorro**, amb el títol: *“Millorant la qualitat de vida de les persones amb VIH”*, sent acollit per l’acadèmic numerari Molt Il·ltre. Dr. Josep M. Miró i Meda.

El 4 d’octubre van ingressar com acadèmics corresponents de la Secció Tercera, el **Dr. Manuel Pera i Román**, amb el treball *“Millorar la qualitat assistencial a la cirurgia del càncer digestiu: l’experiència del Registre Espanyol EURECCA de càncer esofagogastric.”*, va ser acollit per l’acadèmic numerari Molt Il·ltre. Dr. Lluís Grande i Posa i el **Dr. Josep Fuster i Obregón**, amb el treball: *“Tractament quirúrgic de l’hepatocarcinoma.”*, sent acollit per l’acadèmic numerari Molt Il·ltre. Dr. Joan Carles García-Valdecasas i Salgado.

El 15 de novembre van ingressar com acadèmics corresponents de la Secció Quarta, la **Dra. Eulàlia Baselga i Torres**, amb el treball: *“Lesiones vasculares: correlación fenotípica-genotípica y terapia dirigida.”*, va ser acollida per l’acadèmic numerari Molt Il·ltre. Dr. Josep M. Mascaró i Ballester i la **Dra. Clara Prats i Soler**, amb el treball *“De la física i les matemàtiques a l’estudi de les malalties infeccioses: un retorn a la interdisciplinarietat.”*, li va respondre l’acadèmic numerari Molt Il·ltre. Dr. Antoni Trilla i García. Aquesta sessió es va retransmetre en directe via Youtube.

Aquestes sessions es van retransmetre en directe via canal YouTube de la RAMC.

Per Premi:

El 17 de maig va ingressar com acadèmica corresponent pel Premi Fundació Catalana de Trasplantament per l’any 2021 la **Dra. Joana Ferrer i**

Fàbrega, per l'article *"Limited tumour progression beyond Milan criteria while on the waiting list does not result in unacceptable impairment of survival"*, va ser acollida per Dr. Francesc J. Moreso, president de la Fundació Catalana de Trasplantament.

El 7 de juny va ingressar com acadèmic corresponent pel Premi Professor Barraquer, de l'any 2021, el **Dr. Juan Álvarez de Toledo i Elizalde**, pel treball titulat: *"Long-term anatomical and functional outcomes after autokeratoplasty"*. L'acollirà l'Acadèmic Dr. Rafael I. Barraquer i Compte en nom de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

El 18 d'octubre, van ingressar com acadèmics corresponents pel Premi Francesc Salvà i Campillo, dels anys 2019 i 2020, respectivament, el **Dr. Enrique Salmerón González**, pel treball titulat: *"Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo para uso clínico: estudio experimental para optimización de métodos de procesamiento del lipoaspirado"*, i **Dra. Elena García Vilariño**, pel treball titulat, *"Revisión de serie de 180 casos de pacientes anticoagulados que sufren hematomas a tensión: revisión de 4 opciones terapéuticas y propuesta de algoritmo"*.

Aquestes sessions es van retransmetre en directe via pel canal YouTube de la RAMC.

Pas a la condició de membre emèrit

En compliment de la modificació dels Estatuts aprovada pel Ple l'any 2010, un acadèmic numerari de més de vuitanta anys d'edat, va passar a la situació d'Acadèmic Numerari Emèrit, mantenint tots els drets però dispensat de les seves obligacions: Molt Il·ltre. Dr. **Jordi Vives i Puiggrós**.

2- SESSIONS ACADÈMIQUES

Les sessions acadèmiques al llarg de l'any 2021 es van veure parcialment afectades per la pandèmia amb restricció d'aforament

2.1. SESSIONS PLENÀRIES:

D'acord amb els Estatuts, el Ple de l'Acadèmia va realitzar, l'any passat, dos tipus de sessions plenàries: sessions de govern i sessions solemnes.

2.1.1. Sessions de Govern de l'Acadèmia

Plens:

El 2 de febrer l'Acadèmia va celebrar una sessió ordinari del Ple en format virtual, en el qual es van aprovar els comptes anuals de l'exercici 2021 de la RAMC i FPV i posteriorment es va procedir a l'elecció de nous acadèmics corresponents en una sessió de ple extraordinària.

El 10 de maig l'Acadèmia va celebrar una sessió de Ple Extraordinari per l'elecció d'acadèmics numeraris, votació realitzada per correu.

El 13 de desembre l'Acadèmia va celebrar ple ordinari per tal d'aprovar els pressupostos del 2023 i la convocatòria de places d'acadèmics numeraris i corresponents.

En les diferents sessions es van prendre entre altres els següents acords:

L'elecció com acadèmics numeraris de la Dra. Mara Dierssen Sotos (Secció Primera), i dels Drs. Josep M. Miro i Meda (Secció Segona), Xavier Mir i Bulló (Secció Tercera) i Eduard Vieta i Pascual (Secció Quarta).

L'elecció com acadèmics corresponents dels Drs. I. Dres. Manel Juan Otero, M. Teresa Maristany Daurnet (Secció Primera); Eulàlia Baselga Torres i Esteban J. Martínez Chamorro (Secció Segona); Josep Fuster Obregón i Manuel Pera Román (Secció Tercera) i Clara Prats Soler i Josep M. Vilaseca Llobet (Secció Quarta).

L'aprovació de la convocatòria de 4 places d'acadèmic numerari (una per cadascuna de les seccions) i 8 places d'Acadèmic Corresponent (dos per cadascuna de les seccions.)

L'aprovació del tancament de l'exercici de l'any 2022.

L'aprovació del pressupost de l'any 2023.

2.1.2. Sessions Solemnes

Com a sessions solemnes, de caràcter públic, s'han celebrat les següents sessions:

El 30 de gener va tenir lloc la sessió pública inaugural de curs. En ella, el Secretari General, va presentar la memòria de les activitats de l'Acadèmia, corresponents a l'any 2022. A continuació, l'Acadèmic Numerari Molt Il·ltre. Dr. Jordi Vives i Puiggrós va a llegir el discurs de torn: **“Quan l'art i la ciència caminen junts”**.

Seguidament, es va procedir al lliurament de la medalla a l'Acadèmic Emèrit i a la proclamació dels guanyadors dels premis de l'any anterior i a la convocatòria dels corresponents al 2022.

El 4 de maig van tenir lloc els: “ACTES COMMEMORATIUS DELS 250 ANYS DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA (1770)”. Aquests actes van consistir en les següents sessions:

SESSIÓ CIENTÍFICA: amb el títol: **“CATALUNYA A L'AVANTGUARDA EN BIOMEDICINA: DE LA GENÒMICA A LA TERÀPIA GÈNICA I CEL·LULAR”**.

Introducció a càrrec del **Dr. Josep Antoni Bombí**, President de la RAMC, **Luís Serrano**. Professor ICREA, Director Científic del CRG, Barcelona i **Jordi Sierra**. Acadèmic numerari de la RAMC, Catedràtic d'Hematologia i Hemoteràpia, UAB. Cap de Servei d'Hematologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Intervencions: 1. *“L'impacte dels projectes post-genòmics en ciències de la salut”*, per **Roderic Guigó**. Coordinador del Programa de Bioinformàtica del CRG i Professor de la UPF, Barcelona. 2. *“Cèl·lules mare del càncer: què hem après fins avui?”*, per **Anna Bigas**, Cap de grup de cèl·lules mare i càncer. IMIM, Barcelona. Vicedirectora de recerca preclínica de l'Institut contra la Leucèmia Josep Carreras i Directora Científica del CIBERONC de l'Institut de Salut Carlos III. 3. *“Diagnòstic molecular de les neoplàsies hematològiques: de l'electroforesi en gel d'agarosa a la seqüenciació genòmica de cèl·lules individualitzades”*, per **Elías Campo**, Acadèmic numerari de la RAMC. Catedràtic d'Anatomia Patològica, UB. Director de l'IDIBAPS, HCB. Membre de de la Acadèmia Nacional de Medicina dels Estats Units. Hospital Clínic de Barcelona. 4. *“Immunoteràpia dels tumors: dels monoclonals a*

la teràpia cel·lular” per **Agustí Barnadas**, Cap del Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona). Professor Titular d'Oncologia, UAB. 5. *“Teràpia gènica: per fi una opció en clínica”* per **Fàtima Bosch**, Catedràtica de Bioquímica y Biologia Molecular. Directora del CBATEG. UAB. Debat: *“Del laboratori a la capçalera del malalt i d'aquesta a la societat”*, moderat per **Michele Catanzaro**, Periodista i Doctor en Físiques, especialitzat en temes de ciència, medi ambient, salut, tecnologia i política científica. Col·laborador amb El Periódico, Nature i Le Scienze. Professor associat de la Universitat Autònoma de Barcelona. Cloenda: **Luís Serrano**.

SESSIÓ INSTITUCIONAL COMMEMORATIVA DELS 250 ANYS DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA”

Benvinguda, a càrrec del **Dr. Josep Antoni Bombí**, President. Breu ressenya històrica de la RAMC, a càrrec del **Dr. Lluís Guerrero**, Acadèmic Numerari. Lliurament de les Medalles d'Honor de la RAMC: Dr. Joan Uriach, Dr. Jordi Gallardo, Dr. Victor Grifols i Dr. Antoni Esteve. Paraules a càrrec del Dr. Antoni Esteve en nom dels homenatjats amb la Medalla d'Honor. Paraules a càrrec de l'Honorable Dr. Josep Maria Argimón, Conseller de Salut. Cloenda a càrrec del President de la RAMC.

El 8 de novembre es va celebrar la sessió **“IN MEMORIAM”**, en record dels acadèmics numeraris i corresponents traspasats durant l'any 2022, abans esmentats.

El 10 de novembre es va celebrar la sessió de **Centenaris** que contà amb els següents ponents: **Dr. Lluís Guerrero i Sala**, acadèmic numerari de la RAMC que tractà sobre *“Natalicis d'acadèmics més que centenaris: Carles Nogués Pedrol (n. 1752), Joan Magaz Jaime (n. 1822), Pere Roqué Paganí (n. 1822), Josep Presta Corbera (n. 1822) i Carles Calleja Borja-Tarrius (n. 1872)”*. **Dr. Jacint Corbella i Corbella**, acadèmic numerari de la RAMC que tractà sobre *“Elena Maseras: 150 anys de la primera dona matriculada en una facultat de medicina de l'Estat (1872)”*. **Dr. Antonio Alcaraz i Asensio**,

acadèmic numerari de la RAMC que tractà sobre: *“Josep Maria Gil-Vernet Vila (n. 1922)”*. **Dr. Guillem López i Casasnovas**, acadèmic numerari de la RAMC que tractà sobre *“Ramon Trias Fargas (n. 1922)”* i **Dr. Antoni Bayés de Luna**, acadèmic numerari de la RAMC que tractà. *“Miquel Torner Soler (n. 1922)”*.

El 29 de novembre es va celebrar l'**HOMENATGE AL DR. JOSEP LAPORTE** de les institucions acadèmiques que el Dr. Josep Laporte va presidir en ocasió del centenari del seu naixement en la seu de la RAMC que ca comptar amb les següents presentacions: Benvinguda, a càrrec del Dr. Josep Antoni Bombí, President de la RAMC. *“El Dr. Laporte i la Universitat Autònoma de Barcelona”*, Javier Lafuente, Rector de la UAB. *“El Dr. Laporte i la Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears”*, Dr. Joan Sala, President ACMSCB. *“El Dr. Laporte i la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya”*, Dr. Josep Antoni Bombí, President RAMC. *“El Dr. Laporte i el Institut d'Estudis Catalans”*, Dra. Teresa Cabré, presidenta IEC. *“El Dr. Laporte i el Departament d'Ensenyament”*, Sra. Irene Rigau, consellera d'Ensenyament (2010-2016). *“El Dr. Laporte i el Departament de Salut”*, Dr. Xavier Trias, Conseller de Salut (1988-1996). Cloenda: Dr. Manel Balcells, Conseller de Salut.

2.2. ACTES DE LES SECCIONS:

El 29 de març es celebrà el col·loqui de la Secció Tercera sobre el tema: **“VIOLÈNCIA OBSTÈTRICA”**
Plantejament del problema: Dr. Josep M. Lailla i Vicens, Membre de la RAMC. El tema des del punt de vista de la Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia: Dr. Josep Oriol i Porta, President de la Societat Catalana d'Obstetrícia i Ginecologia, de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears. El tema des del punt de vista medico-legal: Dr. Joan Antoni Mulà i Rosias, Representant de la Secció de Responsabilitat Professional del Col·legi de Metges de Barcelona. President de la Comissió de Deontologia Mèdica de Girona. El tema des del punt de vista bioètic: Dr. Joan Viñas i Salas, Acadèmic Numerari de la RAMC.

El 26 d'abril es celebrà el col·loqui de la Secció Segona sobre el tema, **“INTERÉS DE LA INTEL·LIGÈNCIA ARTIFICIAL (IA) EN MEDICINA: IMPORTÀNCIA, UTILITAT I POSSIBLE PROBLEMÀTICA”**, moderat per l'acadèmic numerari Dr. Josep M. Mascaró Ballesster, Catedràtic Emèrit de la UB. Acadèmic Numerari de la RAMC. Van participar el Dr. Ignacio Hernández Medrano, Neuròleg Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Expert en IA. Fundador i Director Mèdic de la Institució internacional per IA **“SAVANA”**, amb el títol: *“Inteligencia Artificial en Medicina. (Separando los hechos de la Ficción)”* i el Dr. Josep Arimany Manso, Director de l'Àrea de Praxi del COMB. Especialista en Dermatologia i en Medicina Legal, Acadèmic corresponent de la RAMC, amb el títol: *“Comentari sobre la possible problemàtica de la IA”*. Aquesta sessió es va retransmetre en directe via Youtube.

El 22 de novembre es celebrà la sessió de la Secció Quarta sobre el tema, **“COM FINANÇAR LA NOVA MEDICINA PERSONALITZADA”**, Van participar els següents ponents: Introducció: **Dr. Guillem López Casasnovas**, Director Centre de Recerca en Economia i Salut de la UPF. RAMC. **Dr. Pere Ibern**, Investigador Principal Centre de Recerca en Economia i Salut, UPF: *“La competència en el sector farmacèutic i la innovació”*.

Dr. Jordi Sierra, Hosp. Santa Creu i Sant Pau. UAB: *“Accés a la innovació en hematologia: massa lent i massa car”*. **Dr. Lluís Bohigas**, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, RAMC: *“Comentari sobre la Ponència”*. Aquesta sessió es va retransmetre en directe via Youtube.

2.3. SESSIONS CIENTÍFIQUES:

El 15 de març es va celebrar una conferència amb el títol: **“ALGUNES INTERIORITATS DELS EPÒNIMS MÈDICS”**, a càrrec del Dr. Miquel Bruguera i Cortada, Acadèmic Numerari de la RAMC.

El 14 de juny es va celebrar una sessió científica amb dos conferències, una a càrrec del Dr. **Pere Clarós i Blanch**, Acadèmic Corresponent de la RAMC, sobre **“CONCEPTES I AVENÇOS EN EL NAS ELECTRÒNIC (E-NOSE)”** i el Dr. Emilio Fernández i

Espejo, acadèmic corresponent per premi, sobre *EL AUMENTO DE LA MIELOPEROXIDASA SÉRICA SE CORRELACIONA CON DATOS CLÍNICOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON* .

El 20 de desembre es va celebrar una conferència a càrrec del Sr. Antoni Bertran amb el títol: **“LA COMUNICACIÓ METGE-MALALT. COM HA DE SER?”**, moderada per l'Acadèmic Numerari Dr. Miquel Bruguera i Cortada.

3.- DIGITALITZACIÓ DEL FONS MANUSCRIT DE L'ARXIU HISTÒRIC DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

Després de la remodelació de les obres del subsol on eren dipositats una part important dels arxius i de la biblioteca, juntament amb la hemeroteca i l'arxiu dels acadèmics s'ha continuat m amb la reordenació, en aquest any 2022, del material digitalitzat i desinfectat.

4. PUBLICACIONS

Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. S'han publicat al llarg del 2022, dos números.

Revista Gimbernat. S'han publicat al llarg del 2022, tres números de la revista.

5.- PLA DIRECTOR D'OBRES DE LA RAMC

Al llarg de l'any 2022 d'acord amb el pla director d'obres s'ha seguit amb l'actualització de les instal·lacions contra incendis, electricitat, enllumenat d'emergència i protecció patrimonial (fase segona-tercera etapa del Pla Director), gràcies a una subvenció de la Diputació de Barcelona.

6.- SESSIONS DE LA JUNTA DE GOVERN

Finalment la Junta de Govern va celebrar sessions 9 ordinàries tots els primers dimarts de cada mes excepte el mesos de juny, setembre. Aquestes reunions es van realitzar de forma telemàtica via plataforma Zoom i presencial. Van tenir per objecte fonamental, prendre les mesures necessàries per programar i organitzar les activitats, discutir el temes que s'havien de portar als plens i altres afers.

INGRÉS D'ACADÈMICS NUMERARIS

CÀNCER DE LARINGE: 150 ANYS DE TRACTAMENT (DE LA LLEI D'AMARA AL SOSTRE DE VIDRE)

MIQUEL i QUER Agustí

Paraules clau: càncer de laringe; laringectomia total; laringectomia parcial; càncer de cap i coll; radioteràpia; quimioteràpia.

JUSTIFICACIÓ

Aquest any 2023 es compleixen els 150 anys de la primera laringectomia total feta pel prof. Theodor Billroth, punt on realment s'inicià el tractament del càncer de laringe. També fa 93 anys del discurs d'entrada del prof. Casadesús [1] en aquesta institució, en què debatia el moment de la cirurgia del càncer de laringe, i és interessant fer un paral·lisme entre el seu discurs i la situació actual. El càncer de laringe ha estat l'activitat professional més important al llarg dels meus 40 anys d'exercici i amb el meu mestre Dr. Burguès vàrem crear el 1984 una base de dades prospectiva de càncer de cap i coll, que ens ha permès monitorar els nostres resultats. Al voltant del càncer de la laringe s'ha anat bastint, els darrers anys, un debat molt modern entre qualitat de vida i supervivència, especialment perquè és un dels pocs càncers on la supervivència ha empitjorat els darrers anys, amb l'afegit de com donar informació fiable i honesta al pacient perquè aquest pugui prendre les seves decisions.

LA PRIMERA LARINGECTOMIA TOTAL I LA LLEI D'AMARA

El prof. Theodor Billroth va realitzar a Viena, el 31 de desembre de 1873, la primera laringectomia total per un càncer de laringe. Tot i que la intervenció fou relativament turbulenta, i que el curs postoperatori va ser complicat, el pacient va reprendre la nutrició oral i fins i tot se li va col·locar una laringe artificial. El pacient va sobreviure set mesos. La notícia d'aquesta cirurgia va generar

molt entusiasme, moltes expectatives i es va iniciar la seva expansió arreu. Però els resultats foren dolents, amb una gran quantitat de morts perioperatoris i un control oncològic pobre.

L'any 1880 Gluck, va proposar canvis a la tècnica, així com Sorensen el 1890. La tècnica coneguda com a Gluck-Sorensen és la que ha persistit fins a l'actualitat [2], i gràcies a aquestes modificacions tècniques es va anar produint una millora progressiva dels resultats. Crile [3] analitzà les curacions obtingudes els primers anys: en el període 1873-1876 només hi va haver un 8% de curacions, mentre que en el període 1896-1909 les curacions passaren a un 67%.

En el discurs d'ingrés a aquesta Reial Acadèmia, el 1930, el prof. Casadesús [1] esmentava els resultats que havia obtingut, amb un 80% de curacions en els tumors endolaringis amb la laringectomia total sense cap mort perioperatoria.

En analitzar la introducció de la laringectomia total en el tractament del càncer de laringe crida l'atenció com es constata la coneguda llei d'Amara [4], que fou formulada per Roy Amara (1925-2007), un dels cofundadors de l'Institute for the Future, a Palo Alto (Estats Units), que diu que els humans tenim tendència a sobreestimar els beneficis d'una nova tecnologia exitosa a curt termini, mentre que en subestimem la importància a llarg termini. A partir d'aquesta llei s'ha generat l'anomenat cicle de la sobreexpectació: aquest cicle és un període pel qual passen la majoria de les innovacions tecnològiques exitoses, i el patró habitual és que, al principi, es produeixen unes expectatives molt altes que després cauen, i amb el pas del temps, amb la introducció de les millores necessàries, es consolida i s'incrementa l'interès original.

La llei d'Amara explica perfectament el que va passar amb la laringectomia total: moltes expectatives inicials, seguides de decepció pels resultats. Però amb alguns canvis tècnics aquesta cirurgia va començar a obtenir millors resultats, i ha estat una de les cirurgies que ha curat més càncers avançats de qualsevol localització del cos humà en tota la història de la cirurgia; i encara avui no som conscients de la importància de la seva introducció.

LA RADIOTERÀPIA. EL CAS DE GIACOMO PUCCINI

La radioteràpia començà el seu camí en el tractament del càncer a la darrerïa del segle XIX: el 1895 Roentgen descobrí els raigs X i el 1898 el matrimoni Curie va descobrir el radi. El primer informe d'una curació per radioteràpia data de l'any 1899 i provocà, seguint la llei d'Amara, grans expectatives seguides de grans desil·lusions; però el seu impacte a llarg termini ha estat immens.

Giacomo Puccini (1858-1924), el celebèrrim compositor d'òperes, gran fumador se li va diagnosticar un càncer extrínsec el 1924. El 2 de novembre del 1924 hi hagué una consulta entre els tres otorrinolaringòlegs més prestigiosos d'Itàlia en aquell moment (els doctors Gradenigo, Toti i Torrigiani), que dictaminaren que no hi havia cap possibilitat de tractament quirúrgic, i van suggerir que seguís un tractament experimental amb radioteràpia [5]. Per això va anar a Brussel·les, a la clínica del doctor Louis Ledoux. El 7 de novembre va iniciar un tractament amb collaret amb radi, que va produir una certa millora clínica, i el 24 de novembre, sota anestèsia local, li feren una traqueotomia i li col·locaren 7 agulles de braquiteràpia. Però el 28 de novembre va patir una hemorràgia local i possiblement un infart, i malgrat que es retiraren d'urgència les agulles de braquiteràpia, va morir d'aquesta complicació a l'albada del 29 de novembre del 1924.

Al sud d'Europa, la radioteràpia pel càncer de laringe avançat no es reprendria fins a finals de la dècada dels vuitanta. De fet, el prof. Casadesús en el seu discurs insisteix només en el seu paper com

a tractament pal·liatiu; però, en canvi, el seu paper per als càncers incipients serà molt important des de la segona meitat del segle XX fins al moment actual. En el nostre hospital tenim una àmplia experiència en el tractament amb radioteràpia dels tumors incipients de laringe [6], a més del paper fonamental postcirurgia que té en els tumors avançats i, per descomptat, junt amb la quimioteràpia, entrarà amb gran força en el concepte de preservació de l'òrgan que analitzarem més endavant. Per tot això va esdevenir una eina fonamental en el tractament del càncer de la laringe.

LA CIRURGIA PARCIAL EXTERNA. EL CAS DE FRANCESC CAMBÓ

Abans de la laringectomia total, la cirurgia del càncer de laringe era infreqüent i presentava dues opcions: o bé la traqueotomia pal·liativa o bé l'obertura de la laringe amb una laringofisura i l'extirpació del càncer a demanda. Al llarg de la primera meitat del segle XX aquesta cirurgia parcial es va anar perfeccionant i es varen anar precisant les seves indicacions, on cal destacar el treball del prof. St.-Clair Thomson de Londres. Posteriorment, la laringectomia supraglòtica de J. M. Alonso, el 1947, va suposar un avenç molt important que va culminar amb les cirurgies parcials supracricoides a partir de la dècada del 1970.

A propòsit de la cirurgia parcial, cal recordar el cas de Francesc d'Assís Cambó i Batlle (1876-1947), que l'any 1930 fou diagnosticat i tractat d'un càncer de laringe. Cambó fou operat a Londres per Sir St. Clair Thomson (1859-1943) -el gran mestre de la laringologia d'aquell moment-, que li va fer una cirurgia parcial externa que li va curar el càncer de laringe. Cambó va morir disset anys més tard a Buenos Aires.

La cirurgia parcial de laringe per via externa ha estat la cirurgia més important durant la segona meitat del segle XX, amb uns resultats de supervivència excel·lents. Però, a poc a poc, sobretot a partir del 1990, amb la generalització de la cirurgia transoral làser, ha entrat progressivament en declivi, i ha quedat pràcticament només com a rescat.

ELS COMITÈS DE TUMORS I EL CONCEPTE DE CÀNCER DE CAP I COLL

A finals de la dècada dels setanta del segle xx es va començar a produir un fet conflictiu en el tractament del càncer de laringe: depenent d'on anava a raure el malalt, el mateix tumor podia rebre un tractament totalment diferent. Això generà molts debats i mostrà que era necessari crear estructures que donessin uniformitat al tractament del càncer de laringe. Així van néixer els comitès multidisciplinaris de tumors i també el concepte de càncer de cap i coll. Cal recordar aquí el paper del grup francès de l'Institut Gustave Roussy de París, i el grup americà del Memorial de Nova York.

A l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau es va crear el primer comitè de tumors de cap i coll l'any 1980. El comitè de tumors i la integració del càncer de laringe dins el gran grup de càncers de cap i coll ha estat un element molt important pel canvi d'enfocament i l'entrada de la quimioteràpia i també dels assaigs clínics.

CIRURGIA TRANSORAL I EL LÀSER DE CO₂

Tot i que el tractament de càncers de laringe a través de la via transoral es coneixia des de feia anys, no s'utilitzava gaire, donat que l'exposició era limitada i es considerava inadequada per a la cirurgia oncològica. Però amb la incorporació del làser CO₂, a la dècada del 1970, les coses varen anar canviant progressivament i, a causa dels avantatges de la cirurgia làser, se'n va proposar l'ús aplicat a l'oncologia laríngia.

A partir de la dècada dels 80 i els 90, la cirurgia làser va guanyar empenta en tots els tumors incipients de laringe (T1 i T2), però també va generar grans expectatives per tractar tumors avançats, sobretot amb els treballs del grup del prof. Steiner [7].

Aquestes expectatives en els tumors avançats no es varen acomplir del tot, i això potser va crear un cert desencís a curt termini, però, en canvi, a mitjà termini la cirurgia transoral làser ha esdevingut la tècnica més important per tractar els tumors incipients de la laringe. Els principals avantatges són el seu poder hemostàtic, una precisió més gran que

porta a fer reseccions més limitades disminuint la morbiditat, i el seu millor cost-eficiència comparat amb la cirurgia externa o la radioteràpia.

Per estandarditzar i ajudar a generalitzar l'ús del làser, ha estat molt important la European Laryngological Society, amb la qual vaig tenir l'honor de col·laborar, que va establir una nomenclatura comuna [8, 9].

QUIMIOTERÀPIA: NO POGUÉREM MILLORAR LA SUPERVIVÈNCIA, PERÒ INTENTÀREM PRESERVAR LA LARINGE

Malgrat que el pronòstic del càncer de laringe ha estat sempre prou bo, és cert que en els casos més avançats, especialment amb afectació ganglionar, el pronòstic és clarament pitjor. Amb l'aparició del cisplatí, el grup d'Al-Sarraf [10], a principis de la dècada dels vuitanta va començar a plantejar un nou paradigma: el tractament amb cisplatí i altres quimioteràpics milloraria la supervivència d'aquests casos més avançats. Seguint la llei d'Amara, això inicialment va crear unes grans expectatives, però malauradament es va veure que aquesta millora de la supervivència no es produïa.

Fruit de diferents interessos, entre la meitat de la dècada dels vuitanta fins a finals del segle xx, es va permutar «millorar la supervivència» per «millorar la qualitat de vida» i es va introduir el terme de preservació de la laringe com a sinònim d'una «millor qualitat de vida».

Inicialment, l'estratègia que es va utilitzar fou quimioteràpia d'inducció amb cisplatí i 5-fluoracil per diferenciar pacients amb tumors que fossin bons candidats per a la radioteràpia. Ràpidament, s'hi va sumar una segona estratègia utilitzant la quimioradioteràpia concomitant com a tractament radical.

Tots aquests canvis han fet que en el primer quart del segle xxi l'escenari de selecció del tractament pel càncer de laringe avançat sigui complex i un mateix tumor pot ser tractat amb estratègies ben diferents [11, 12], que tractarem a l'apartat del debat actual.

Un exemple d'aquest tractament amb quimio-radioteràpia realitzat amb èxit és el cas del president del Brasil, Luiz Inácio Lula da Silva, a qui se li va diagnosticar un càncer de laringe el 2011, just al final de la seva primera presidència. A causa de l'extensió del tumor, fou tractat amb quimioradioteràpia i es va aconseguir controlar-lo i mantenir les funcions de la seva laringe.

PREVENCIÓ I REHABILITACIÓ

La prevenció primària, basada en la lluita contra el tabaquisme, ha estat l'èxit més gran contra el càncer de laringe els darrers anys. A la dècada dels setanta i dels vuitanta del segle XX el nostre país tenia un dels índexs de tabaquisme més alts del món i això va comportar que durant anys fóssim un dels països amb una incidència més important de càncer de laringe, al voltant de 20 casos nous per 100.000 habitants i any. Progressivament, la incidència en homes ha anat baixant: hem passat a menys de 10 casos nous per 100.000 habitants.

En el camp de la prevenció secundària, s'ha millorat el coneixement de la clínica i dels signes d'alerta. Així en el decàleg contra el càncer s'ha insistit repetidament que davant d'una disfonia que persisteix més de tres setmanes cal fer una exploració de la laringe. Això ha portat a una millora del diagnòstic precoç, ajudat també pels avenços tecnològics que permeten una exploració de la laringe de més qualitat i precisió.

Un altre vessant en què hi ha hagut molts avenços és el de la rehabilitació o prevenció quaternària. En el cas de la laringectomia total, cal destacar les millores en la rehabilitació de la veu, així com de la funció pulmonar, de l'olfacte i de la integració social. L'avenç més important correspon al que va sorgir a partir dels anys 1980 amb la introducció de les pròtesis fonatòries. Tot plegat ha contribuït a una rehabilitació de qualitat, i una mostra d'això és l'alt percentatge dels nostres pacients que es reincorporen a la seva activitat laboral després d'una laringectomia total [13]. A més, els sistemes d'intercanvi d'humitat i calor (HME) que s'han introduït progressivament han permès una rehabilitació de

la funció pulmonar, disminuint els problemes derivats de la respiració pel traqueòstoma, i oferir una millora de la imatge del pacient.

EL DEBAT ACTUAL: COMPLEXITAT I SUPERVIVÈNCIA VS. QUALITAT DE VIDA. EL SOSTRE DE VIDRE

El debat actual en el càncer de laringe gira al voltant de com l'augment de la complexitat en el diagnòstic i el tractament es tradueix o no en una millora de la supervivència. La resposta és que no s'ha traduït en una millora proporcional de la supervivència; fins i tot en alguns estudis epidemiològics aquesta ha empitjorat. Estudis poblacionals [14] fets als Estats Units han mostrat com a diferència dels altres tumors, en què la supervivència ha millorat al llarg dels darrers quaranta anys, en el cas del càncer de laringe, la supervivència ha empitjorat, i les taxes de curacions actuals són pitjors que les del segle xx. Aquest empitjorament de la supervivència s'ha atribuït a l'ús més generalitzat dels tractaments no quirúrgics en els tumors laríngeus avançats.

Aquí és on vull introduir el concepte de *sostre de vidre*, que és un terme-metàfora (*glass ceiling barriers* en anglès) que va aparèixer per primera vegada l'any 1984 al llibre de Gay Bryant *The Working Woman Report* [15]. El 1991, el Departament de Treball dels Estats Units va utilitzar el terme de forma ja oficial, en un informe titulat «The Glass Ceiling Initiative», afirmant que el sostre de vidre és la barrera artificial que creen les organitzacions per impedir, en aquest cas concret, que dones treballadores altament qualificades puguin aconseguir els nivells jeràrquics més alts en el món dels negocis, independentment dels seus assoliments i mèrits. La metàfora del «sostre de vidre» també s'ha utilitzat per descriure els límits i les barreres experimentats pels diferents grups.

Aquest terme també és útil per explicar les dificultats de millorar la supervivència dels pacients amb càncer de laringe malgrat les innombrables millores terapèutiques que s'han introduït.

Un altre aspecte de controvèrsia actual fa referència a la qualitat de vida i el dilema entre supervivència i qualitat de vida. En diversos estudis, entre els quals cal destacar especialment els del prof. Laccourreye de París ^[16], es preguntava a voluntaris sans, a metges ORL i altres especialistes fins on acceptarien empitjorar la seva supervivència per conservar la laringe. Les respostes són molt heterogènies. En el cas dels voluntaris sans, gairebé dues terceres parts acceptaven perdre supervivència per mantenir la laringe. Però quan als voluntaris se'ls detallaven els riscos dels protocols de preservació d'òrgan, el percentatge de persones que no acceptava cap pèrdua de supervivència per preservar la laringe pràcticament es va duplicar. Preguntant a especialistes en càncer de laringe, el 52% dels ORL no acceptaven cap empitjorament de la supervivència per preservar la laringe, mentre que aquest percentatge baixava al 27% en el cas dels radioterapeutes. Per tant, hi ha molta variabilitat en la percepció de la necessitat de preservar la laringe i la possible pèrdua de supervivència, i això fa que les decisions siguin molt individuals i que no es pugui generalitzar una recepta per a tothom.

El concepte de qualitat de vida equiparat a preservar la laringe ha estat molt qüestionat, ja que no sempre els pacients tractats amb preservació d'òrgan tenen una qualitat de vida superior als pacients operats d'una laringectomia total.

El darrer debat actual és com transmetre tota aquesta complexitat i tota aquesta informació al pacient, que es troba davant una sèrie d'opcions, i no és fàcil ajudar-lo a prendre una decisió donant-li una informació clara i no esbiaixada.

A MANERA D'EPÍLEG

En els 150 anys que hi ha des de la primera laringectomia total del prof. Billroth, el 1873, que va suposar una revolució espectacular, l'evolució del

tractament d'aquesta malaltia es mostra com un exemple de dos grans aspectes: les dificultats de copsar a curt termini la transcendència dels avenços terapèutics (lleï d'Amara) i la dificultat de millorar determinats resultats (sostre de vidre) amb el debat ètic conseqüent entre innovació i avenç real.

El tractament del càncer de laringe ha estat molt reeixit quant a la supervivència específica i els resultats són establement bons des de fa pràcticament 120 anys, bàsicament per la gran eficiència de la cirurgia oncològica a la laringe. Actualment, les opcions per als tumors incipients són una cirurgia de molta precisió (cirurgia transoral làser) o bé una radioteràpia més avançada i eficaç que la que hi havia fa anys. Pels tumors moderadament avançats tenim les opcions de la laringectomia total enfront de la preservació d'òrgan amb quimioradioteràpia o cirurgia parcial, amb un debat continuat entre aquestes tres opcions. Per als tumors localment més avançats hi ha un cert acord en què la laringectomia total és la millor opció, però també hi ha l'alternativa de preservació d'òrgan acceptant un percentatge de pèrdua de supervivència, amb els debats ètics que això comporta.

El càncer de laringe és un bon model per discutir conceptes com qualitat de vida, possibilitats de curació, avenç real davant d'interessos diversos i també davant la fascinació que les innovacions exerceixen sobre tots nosaltres.

El meu mestre, el Dr. Joaquim Burguès, em citava Josep Pla: «És molt més còmode i fàcil de creure que no pas aprendre i que nos pas conèixer». L'obsessió del Dr. Burguès per aprendre i conèixer m'han guiat durant aquests anys. No sé què portarà el futur, però estic segur que amb la complexitat creixent és bàsic tenir dades sobre els nostres resultats, ja que analitzar els resultats propis és la millor manera d'aprendre, i aprendre constantment és el millor camí cap al coneixement.

(ENDNOTES)

- 1 Casadesús Castells, F. El momento actual en el cirugía del cáncer laríngeo. Discurso de recepción en la Real Academia de Medicina y Cirugía. Barcelona, 1930.
- 2 Quer M, Eckel H. Total Laryngectomy. Chapter 13-D. Surgery of larynx and trachea. M. Remacle and H.H. Eckel, editors. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010 (ISBN 978-3-540-79135-5) pags 229-243.
- 3 Crile G.W. III Laryngectomy for cancer. *Ann Sur* 1913; 57: 164-177.
- 4 Amara, Roy; Boucher, Wayne I. (1977). National Science Foundation, ed. The study of the future: an agenda for research. Washington, D.C.: General Post Office. OCLC 3200105.
- 5 Marchese-Ragona R, Marioni G, Staffieri A. The unfinished Turandot and Puccini's laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2004;114:911-4.
- 6 León X, Quer M, Orús C, De Vega M, Vergés J, Gañán L. Tratamiento de los carcinomas de glotis T1N0 con radioterapia. Resultados de nuestro centro y una revisión de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2003; 54: 39-47.
- 7 Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, Kron M. Organpreservation by transoral laser microsurgery in piriformsinus carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124:58-67.
- 8 Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, Bradley P, Chevalier D, Djukic V, de Vicentiis M, Friedrich G, Olofsson J, Peretti G, Quer M, Werner J. Proposal for revision of the European laryngological society classification of endoscopic cordectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264:499-504.
- 9 Remacle M, Hantzakos A, Eckel H, Evrard AS, Bradley P, Chevalier D, Djukic V, de Vicentiis M, Friedrich G, Olofsson J, Peretti G, Quer M, Werner J. Endoscopic supraglottic laryngectomy. A proposal for a classification by the working committee on nomenclature, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009; 266: 993-998.
- 10 Al-Sarraf, M., Drelichman, A., Peppard, S., Hoschner, J., Kinzie, J., Loh, J., Weaver, A.. Adjuvant cis-platinum and 5-fluorouracil 96 hour infusion in previously untreated epidermoid cancers of the head and neck. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. and Am. Assoc. Cancer Res.* 1981; 22: 428.
- 11 León X, Lopez-Pousa A, De Vega M, Orús C, De Juan M, Quer M. Results of an organ preservation protocol with induction chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 93-98.
- 12 León X, Valero C, Rovira C, Rodríguez C, López M, García-Lorenzo J, Quer M. Relationship between response to induction chemotherapy and disease control in patients with advanced laryngeal carcinoma included in an organ preservation protocol. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274:2581-2587.
- 13 Costa JM, López M, García J, León X, Quer M. Impacto de la laringectomía total en la situación laboral. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2018; 69: 74-79.
- 14 Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer*. 2005; 114:806-816.
- 15 Gay Bryant. The Working Woman Report: Succeeding in Business in the 80's . Simon & Schuster. NY, 1984.
- 16 Laccourreye O, Mirghani H, Guiquerro S, Quer M, Giraud P. Perception of survival/laryngeal preservation trade-off in advanced T-stage laryngeal cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2023 Jan 13:S1879-7296(22)00142-9. doi: 10.1016/j.anorl.2022.12.008. Epub ahead of print. PMID: 36642664.

INGRÉS D'ACADÈMICS NUMERARIS

TECNOLOGIES DE LA INFORMACIÓ I COMUNICACIÓ I PEDIATRIA: EXPERIÈNCIA DE 50 ANYS I VISIÓ ACTUAL DELS EFECTES D'INTERNET I LES XARXES SOCIALS SOBRE LA SALUT DE L'INFANT I L'ADOLESCENT

ARGEMÍ i RENOM, Josep

Paraules clau: *Informàtica, pediatria, xarxes socials, pantalles, infància.*

PART I

LA INFORMÀTICA I LA PEDIATRIA. UNA EXPERIÈNCIA DE SINÈRGIES DE MIG SEGLE

Els darrers 50 anys han vist una evolució exponencial de la informàtica que, en el meu cas, han coincidit amb la meva carrera com a pediatre. La meva fascinació per les noves tecnologies van fer que visqués de manera intensa la seva aplicació en el meu àmbit professional i, de manera modesta, pogués contribuir a la seva introducció en la pediatria del nostre entorn amb el desenvolupament de programes de gestió clínica, la recerca i la formació de companys de l'àmbit sanitari pediàtric.

El 1969 la informàtica més propera era la dels denominats "miniordinadors" del que disposaven principalment algunes grans empreses i el món de la banca. Amb certa lentitud, van anar-se introduint en l'entorn institucional sanitari però centrats en la gestió econòmica principalment. Va ser amb l'aparició dels microordinadors, IBM i Apple, que la seva difusió com una taca d'oli va anar arribant a tots els sectors de la societat.

La nostra activitat va fer de la pediatria el nostre objectiu i de la informàtica l'instrument. En el camp de la programació vàrem començar el 1979 amb una aplicació per la correcció dels exàmens dels nostres alumnes i l'anàlisi de les qualificacions. El llenguatge de programació va ser el Basic i el hardware un HP85. Molt poc després vàrem fer un programa per la gestió i càlcul dels pacients amb problemes de creixement que permetia automatit-

zar els percentils i DS de les variables auxiliàries, calcular la velocitat de creixement entre dues visites i calcular el pronòstic de talla definitiva a partir de la talla actual i la maduració òssia. D'aquesta aplicació se'n van fer al llarg dels anys diverses versions ja professionalitzades que es varen difondre entre els pediatres i endocrinòlegs del nostre país amb el suport de la indústria alimentària infantil i farmacèutica.

A finals dels 80 vàrem entrar en la gestió clínica, partint de la necessitat normativa d'introduir en la informàtica institucional el denominat "conjunt mínim de dades de l'informe d'alta hospitalària". En un moment en què la informàtica dels hospitals es reduïa als aspectes econòmics i de gestió va ser molt ben rebut el nostre programa "ALTAS" que permetia redactar fàcilment l'informe d'alta i recollir les dades preceptives. El varen utilitzar fins a més de 60 serveis de pediatria i neonatologia de tot l'estat.

A principis dels 2000 vàrem fusionar l'aplicació de creixement i la d'altres, fent una versió de gestió clínica dirigida també a la pediatria Primària.

En l'àmbit de la recerca vàrem dirigir algunes tesis doctorals dirigides a l'automatització del càlcul de l'edat òssia al canell i al genoll, amb molt modestos resultats si els comparem amb els actuals programes que combinen el reconeixement d'imatges i la intel·ligència artificial.

Pel que fa a la formació, a finals dels 80 ens vàrem centrar a donar a conèixer les principals aplicacions útils per als nostres professionals: Harvard

Graphics (antecessor del PowerPoint), Lotus 1-2-3 (Excel), WordStar (Word) i DBase (Access).

Un altre tema d'interès va ser el relacionat amb les "Noves tecnologies de la informació i comunicació (TIC)". A través de publicacions, conferències, comunicacions, etc. vàrem revisar al llarg de les dues darreres dècades del segle XX i en el que va de l'actual segle XXI, la problemàtica pediàtrica lligada a la televisió, inicialment, i a la informàtica, els videojocs i a les xarxes socials després. Per aquest motiu, la segona part del meu discurs tracte d'aquests temes.

Per acabar aquesta primera part, i com a mostra del meu antic interès pel tema és significativa la utilització de termes llavors inèdits com "Ciberpatologia" que apareixen per primera vegada en la sexta edició de 1988 del "Tratado de Pediatría" del prof. Manuel Cruz dins d'un capítol anomenat "Ecopatologia pediàtrica", indicatiu també de la nostra preocupació per la influència del medi ambient en la salut física i psíquica de l'infant. Cal esmentar, a propòsit del prefix "ciber" (avui àmpliament acceptat per referir-se a conceptes o objectes relacionats amb la robòtica o la informàtica: ciborg, ciberatac, ciberseguretat, etc.) que el vàrem decidir aplicar per expressar el feedback entre els nens i les pantalles, al principi només aplicable a la TV i més tard als ordinadors i als mòbils i tauletes.

PART II

INTERNET, LES XARXES SOCIALS I LA PEDIATRIA

La repercussió de les TIC i, concretament de les xarxes socials en la infància i adolescència constitueix en el moment actual un dels temes més preocupants de la Pediatria Social. Com a mostra del seu abast, una dada: El 2021, més de la meitat de la població mundial, utilitzaven les xarxes socials i que en els països desenvolupats el 80% tenien un compte en una d'elles. A aquesta globalització hi ha contribuït, a més d'internet, l'aparició dels mòbils, que permeten la ubicuitat en l'ús de les pantalles.

Les xarxes més utilitzades en el moment actual són Whatsapp (95%), Youtube (90%), Instagram

(80%) i TikTok (75%). El 98,5% dels adolescents estan registrats en una xarxa o més i un 61% tenen més d'un perfil en una mateixa xarxa, un dels quals el fan servir per comunicar-se amb la família i l'altre amb amics o coneguts (Aquesta dada és important en el sentit de la falsa seguretat que pot aparentar la supervisió parental d'un perfil).

Molts dels efectes perjudicials de les xarxes socials afecten igualment a nens i adults, però cal tenir en compte l'especial vulnerabilitat de l'infant i l'adolescent en tant que les seves etapes de desenvolupament anatòmic-fisiològic i psicològic és progressiu al llarg dels primers anys de la vida i que la informació i coneixements previs per a interpretar les interaccions són també progressius. A més a més, veurem que alguns aspectes com els identitaris adquireixen una especial rellevància a la pubertat i adolescència.

L'ús problemàtic d'internet, en certs aspectes no es diferencia gaire del que passa en el món real, però s'amplifica. Es pot classificar en tres categories: l'addicció, la comparació i la substitució del món real pel món virtual.

Les xarxes solen ser altament addictives, ja, que la "gratuitat" de les xarxes reposa en basa en cercar la màxima permanència de l'usuari en el lloc on el patrocinador difon els seus missatges.

Els joves dediquen unes 7 hores diàries a l'oci digital i la majoria d'ells (84%) hi participen creant continguts a la plataforma, especialment en Instagram i Tic Toc. En el món postmodern la socialització del jove passa per exterioritzar la pròpia intimitat i cercar l'aprovació dels altres de les pròpies creences, creacions i manera de ser i pensar.

L'addicció als videojocs en línia ocupa un lloc destacat. Es tracte de joves, sobretot nois que passen moltes hores jugant (alguns fins a 48h seguides) tancats a la seva habitació i que no són conscients de la seva situació. La seva obsessió és ser cada cop millors. Això causa gran preocupació en la família i trastoca notablement la seva dinàmica.

Des del punt de vista neurobiològic aquesta addicció no seria diferent d'altres addiccions, vincu-

lades al sistema límbic i la secreció de dopamina entre altres estructures i neurotransmissors.

En menors de 2 anys, l'ús de les pantalles comporta risc d'alteracions en el desenvolupament neurològic amb un retard del llenguatge, menor grau d'aprenentatge, dificultats en la regulació emocional i problemes de relacions i de conducta. Per altra banda, es produeix un dèficit de transferència del que veuen a les pantalles al món real perquè el seu processament cerebral és diferent; a més, el temps d'exposició a les pantalles, és temps que se sostrau a l'aprenentatge amb jocs reals, amb jocs simbòlics i amb la relació amb altres nens o amb adults, especialment els seus pares.

En els menors de 6-7 anys s'ha observat una menor capacitat lectora i un fet que s'apunta cada cop amb més evidències és la relació de l'abús de pantalles amb determinades manifestacions de manca d'atenció així com la necessitat d'estímul i canvis sovint d'activitat i que explicaria l'augment de la freqüència en què es diagnostica el TDAH en nens en edat escolar. Al Canadà, un estudi en una àmplia cohort d'infants menors de 5 anys conclou que una exposició a pantalles de més d'1,5h al dia augmenta el risc de TDAH fins a 7 vegades en relació als que hi passen menys temps.

Síntomes d'addicció són l'aïllament, canvis de caràcter, baix rendiment escolar, intolerància a la frustració si no es pot connectar, manca de son, etc. En un recent estudi observacional als Estats Units publicat al *Lancet* es descriuen dèficits del desenvolupament neurocognitiu en adolescents joves amb dèficit d'hores de son.

En un altre ordre de coses, l'associació de temps de sedentarisme davant les pantalles i l'obesitat és gairebé una constant.

La segona categoria d'ús problemàtic de les xarxes és la comparació. La tendència de les persones (i més els infants i adolescents) a comparar-se amb altres aparentment més atractives i felices que un mateix, pot convertir les xarxes en problemàtiques. Instagram i TikTok permeten presentar-se sense defectes i potenciar les virtuts, ja sigui a tra-

vés de filtres d'imatge que exalten els estàndards de bellesa, o bé a partir dels comentaris propis o de seguidors sobre la pròpia persona així com el nivell de vida que s'exhibeix. La comparació pot influir sobre la creació de la pròpia identitat en el sentit de procurar ser acceptat pels altres i modelar una subjectivitat adaptant-la a la cada cop més exigent audiència, cosa que acaba limitant en algun grau la pròpia llibertat, tant corporal com de l'autonomia moral, i també portar a una disminució de l'autoestima i l'aparició d'ansietat i de símptomes depressius si no s'obté l'aprovació esperada.

Un altre aspecte relacionat amb la pròpia identitat és la dismorfofòbia, rebuig del propi aspecte, sentir-se lleig. És el que passa en els trastorns de la conducta alimentària (anorèxia, bulímia) amb l'obsessió d'aprimar-se fins a l'extrem i en la disfòria de gènere en nens i adolescents que se senten presoners d'un cos del sexe contrari al sentit. En l'augment exponencial d'aquests casos, les xarxes hi estant jugant un paper important. En la disfòria de gènere, especialment la denominada "d'inici ràpid" (GDOR), aquesta es veu potenciada a les xarxes quan al nen o adolescent se'l convenç que un canvi de sexe serà la solució al seu malestar o a problemes psicològics que pateix, deguts a vegades a bullying o d'altres situacions socials tòxiques. La denominada "teràpia afirmativa" de la disfòria de gènere, que figura en gairebé en tots els protocols, consisteix en donar per vàlid l'autodiagnosi de disfòria de gènere que manifesta el nen o adolescent i, sense més exploracions (contràriament a la màxima mèdica que ens mana primer diagnosticar bé per després tractar correctament), es planteja el bloqueig hormonal si és preadolescent i, més endavant l'hormonació o intervenció quirúrgica plàstica per adaptar el cos al gènere que sent el propi individu. Molts dels que estan en aquest procés se sumen als activistes a la xarxa, actuant aquestes com caixes de ressonància i de reafirmació.

La tercera categoria d'ús problemàtic de les xarxes la constitueix l'efecte substitutiu de les xarxes enfront del món real. Estar dialogant amb les xarxes substitueix, en molts, el joc al carrer així com

les relacions familiars i amb amics, cosa que porta a una sensació d'aïllament i soledat, malgrat que tingui milers de seguidors; solitud manifestada en la por a quedar-se al marge del que està passant (p. ex. quan no es té el mòbil a mà), en la frustració amb els vincles establerts a través de les xarxes quan no hi ha resposta immediata o aquesta no és l'esperada i solitud quan se sospita que les amistats de la xarxa els manca autenticitat.

A aquestes tres categories en què hem classificat l'ús problemàtic de les xarxes (l'abús, la comparació i la substitució del món real pel virtual) cal afegir-hi l'accés a **continguts inapropiats** com la pornografia, l'agressió als companys (assetjament) o els incitadors a atemptats contra la pròpia salut o la vida. El ciberassetjament, que en contrast amb l'assetjament físic és pitjor per que es pot exercir les 24 hores, porta a una afectació psicològica més o menys greu, en forma d'ansietat, pèrdua de l'autoestima, tristesa i també depressió greu (que es multiplica per 6) i la ideació suïcida (que es multiplica per 4). Un tipus especialment greu és el grooming, assetjament sexual d'un menor per part d'un adult. La víctima sol ser un menor que publica a la seva xarxa els seus problemes relacionats amb l'autoestima, la sexualitat, la relació amb els pares, etc.; l'assetjador estableix un diàleg amb aquesta possible presa guanyant-se la seva confiança, mostrant comprensió i recolzament, per passar després a l'intercanvi d'imatges íntimes i finalment proposar un encontre real amb la intenció d'abusar, sota l'amenaça de fer públiques les imatges compromeses si no s'accedeix a ell.

La pornografia constitueix un dels continguts més perjudicials. Diversos estudis conclouen que la immensa majoria de nens i adolescents (més nens que nenes i a vegades d'edats tan primerenques com els 8-10 anys) consumeixen pornografia a través de les xarxes, per curiositat i com a mètode d'aprenentatge sobre la sexualitat. A vegades l'entrada a un web pornogràfic a partir d'un reclam no buscat. Gairebé tots ho fan en solitari o amb algun amic. La gravetat d'aquests continguts rau en el fet de que hi ha una relació directa entre el seu

alt nivell de consum i la normalització de les pràctiques que veuen, especialment de la violència i la submissió de la dona a l'home, la manca distinció entre el mite i la realitat del que veuen i les pràctiques de risc. També s'ha trobat una associació entre el consum de pornografia i la violència en la relació de parella, així com alts índex de justificació de la violència i les violacions en grup.

Finalment cal parlar dels reptes virals. El repte, que es recull en un curt vídeo, es fa viral per que per la seva gràcia o originalitat o dificultat, el que el veu el dissemina entre els amics; pot ser tan innocent com una petita broma com extremadament perillós que pugui haver portat -en alguns casos- al dany greu o fins i tot a la mort d'alguns dels participants. El 2021 la CDC va alertar de la difusió d'un repte letal, consistent en lligar-se el cinturó al coll (choking game), que va causar la mort d'almenys 82 adolescents, cap amb d'ells amb tendència suïcida.

ASPECTES POSITIVS DEL ÚS DE LES XARXES SOCIALS PER PART DELS INFANTS I ADOLESCENTS

Les xarxes ofereixen grans oportunitats en els àmbits de la socialització, la informació, l'oci i entreteniment i l'aprenentatge; ben utilitzades, poden ser un element auxiliar de primer ordre en les diferents etapes escolars. Durant la pandèmia de COVID-19, aquests aspectes positius han quedat palesos, especialment pel que fa a la necessitat que tenen nens i adolescents (i, per suposat, també els adults) de comunicar-se entre ells i entre familiars i amics i en la realització dels cursos lectius, tant a l'etapa escolar com a la universitària.

Recentment, s'ha pogut observar que determinats videojocs poden millorar les habilitats cognitives. També hi ha aplicacions que milloren pacients amb trastorns de l'espectre autista, basades en el joc interactiu, en un entorn digital adequat i sense estridències, amb personatges que es relacionen entre si, tot expressant les seves emocions i realitzant activitats quotidianes; en elles el nen amb autisme pot interioritzar dinàmiques i repeticions,

entendre reaccions i sentiments, i normalitzar situacions i millorar les seves destreses.

El fet és que capacitat de les aplicacions informàtiques per ser usades en la millora trastorns psicomotors, de conducta, o d'altres problemes de salut està lluny de demostrar totes les seves potencialitats.

PREVENCIÓ DELS EFECTES COL·LATERALS NO DESITJATS DE LES XARXES

Pel que fa a l'edat apropiada pel ús dels mòbils hi ha bastant consens en evitar-lo abans dels 2 anys, restringir-lo fins als 6 anys, i no tenir-lo abans dels 12. Però més important que tenir-lo o no, és com els pares i educadors han preparat els menors pel seu ús.

El control parental és imprescindible, però és clar que només és factible en edats inicials, ja que ben aviat el preadolescent aprèn a obviar amb avantatge totes les traves informàtiques que els operadors ofereixen en aplicacions. Els nadius digitals no necessiten formació tecnològica però sí de l'experiència dels adults. El fet que els pares posin normes no implica necessàriament la desaparició de l'ús problemàtic però sí de les pràctiques de risc a Internet. Aquestes últimes tenen un fort lligam amb l'ús del mòbil a la nit, a l'habitació i en solitud. En aquest cas, les conductes de risc es tripliquen.

Hi ha algunes estratègies que poden ser útils per acompanyar als infants en el seu inici a les xarxes socials. Una d'elles pot ser compartir una xarxa la família, de manera que tots vegin el seu contingut i poden comentar sobre dades reals què està bé i què està malament, de manera que quan amb els amics entrin en llocs problemàtics sàpiguen rebutjar-los. És també important que sàpiguen distingir quina informació és veraç i què són es fake news

així com prioritzar la informació segons la seva importància i que una informació falsa no es converteix en vertadera per més que es viralitzi.

CONCLUSIONS

Des del meu personal punt de vista, molts dels usos problemàtics que hem descrit en aquest discurs, no són més que la translació al món virtual del món real: la delinqüència, l'assetjament, la pornografia, el narcisisme, l'egoisme, la murmura-ció, la crítica, etc. són tant antics com la pròpia humanitat; les noves tecnologies són únicament un vehicle de tota la bondat i tot el mal que hom pot fer. És ben cert, però que alguns aspectes fan que l'actuació humana es vegi augmentada per factors com la immediatesa, l'accessibilitat, la capacitat de difusió i la ubiqüitat. I que els estímuls que provoquen sobre el cervell humà, especialment en les diferents etapes del desenvolupament provoquin noves patologies abans inexistents o les generalitzin.

Però també és cert que gràcies a les mateixes tecnologies és més assequible l'escolarització, la sanitat, la cultura i el coneixement i formació de la gent en zones allunyades de les grans ciutats o del tercer món.

És tasca nostra, dels que ens dediquem a l'estudi de la realitat a nivell universitari, de les acadèmies, les associacions científiques, i les associacions d'experts i professionals, entre moltes d'altres, encertar en la proposta d'elements formatius i de solucions ètiques pels aspectes problemàtics dels nous avenços a fi de neutralitzar-los en la mesura del possible i aprofitar les seves potencialitats per millorar el benestar, la justícia i el bé en general i especialment en menors i persones vulnerables, habitin on habitin, sense discriminació de cap mena.

INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

PALEOPATOLOGIA: LA TROBADA DE LA MEDICINA I LA HISTÒRIA

FERNÁNDEZ i RUIZ, Pedro Luis

Paraules clau: *Paleopatologia, Anatomia Patològica, mòmia, Història*

Quan a la facultat ens ensenyaven la història de la Medicina solien fer-ho referint-se a evidències escrites, algunes tan antigues com els papirs egipcis o els textos hipocràtics recuperats i traduïts als monestirs medievals. Però crec que a tots ens hagués agradat tenir testimonis d'evidències físiques d'aquests coneixements i no tan sols dels escrits modificats a les successives traduccions.

Podrien considerar-se evidències “físiques” les il·lustracions pictòriques o esculturals que alguns artistes, en el seu afany de realisme, van plasmar a les seves obres. Un exemple d'això són pintures com “Les Tres Gràcies” de Rubens (1), a les quals alguns han interpretat la representació d'un càncer mama a una de les models. Una cosa similar ocorre amb l'estàtua femenina de “La Nit”, de la capella dels Medici a Florència, en la qual el gran Miguel Angel sembla revelar l'existència d'aquesta mateixa malaltia amb una anormal morfologia de la mama esquerra (2).

Però, existeixen evidències més tangibles i inqüestionables en les restes humanes antigues? La resposta és òbviament que sí i que se solen trobar en restes òssies a causa de la durabilitat d'aquests. Són nombroses les troballes de patologies òssies com a fractures, tumors o fins i tot intervencions quirúrgiques com les trepanacions cranials. És fàcil anticipar que el ventall d'aquestes evidències seria molt més ric si es comptés amb els teixits tous a més dels ossos. Això ocorre en aquelles rares circumstàncies en què es conserva (preserva), de manera natural o artificial, no tan sols estructures òssies sinó també parts toves com la pell i els òrgans interns a causa del procés anomenat “momificació”. Aquest succeeix en circumstàncies de ràpida dessecació, tant en ambients càlids, com ara

els deserts existents en diversos continents, com en freds, a les tundres i terrenys pròxims als cercles polars. En alguns casos, es poden trobar subjectes momificats en llocs d'alta humitat, com els pantans de boix del nord d'Europa, en els quals intervenen condicionants químics que impedeixen l'acció bacteriana i aconsegueixen espectaculars exemples de momificació.

Tant les troballes òssies com les parts toves de subjectes antics han anat creant un cos de coneixement des del segle XIX que ha vingut a dir-se Paleopatologia: la ciència que estudia les malalties en subjectes antics i que es troba en una interessantíssima cruïlla entre la Medicina, La Història, l'Arqueologia i l'Antropologia, de totes les quals es nodreix. Com dèiem, el tradicional material d'estudi, donada la seva freqüència, són les restes òssies. Però, què ocorre quan aquests estan acompanyats per múltiples teixits i òrgans? En aquesta situació no sols s'hauran d'utilitzar tècniques tan importants com les d'antropologia física i les radiològiques: es podrà i s'haurà de fer servir tècniques de microscòpia que aportin informació histopatològica, així com d'altres que també poden aportar una increïble informació mèdica i històrica com ara la microbiologia o la biologia molecular a partir de parts toves, òrgans, vísceres i el seu contingut. En efecte, les restes alimentàries del tub digestiu poden aportar una valuosa informació sobre els costums dietètics, parasitosis o fins i tot època de l'any en què va succeir la mort, gràcies a la identificació del tipus de plantes i els seus pòl·lens a la femta. A aquests subjectes en què es preserva bé la totalitat o part dels seus teixits tous se'ls anomena “mòmia”, una paraula que sembla derivar d'un vo-

cable persa (*mumiya*) que significa “asfalt” o “quitrà” i que a la llunyana antiguitat es feia servir com a medicina i per a conservar els cadàvers. El coneixement de les mòmies ve d’antic i ja el gran viatger Heròdot descriu el procés de momificació artificial després dels seus viatges per Orient al segle V aC. Però no seria fins a la febre per l’egiptologia del segle XIX després del viatge de Napoleó a Egipte quan comença a desenvolupar-se un veritable interès científic i metge per les mòmies. Es considera que el pare de la Paleopatologia de parts toves és Sir Armand Ruffer, que al costat d’Elliot Smith i altres van donar una embranzida científica a aquests estudis. Ruffer va inventar una fórmula, una mescla de carbonat sòdic, aigua i alcohol, per a rehidratar els teixits momificats i així processar-ho tal com es fa amb els teixits frescos actuals als serveis d’Anatomia Patològica per a l’obtenció de preparacions histològiques.

L’estudi paleopatològic de subjectes momificats depèn en gran manera de dos importants factors: el grau de preservació i l’extensió d’aquesta momificació i del grau d’autorització per actuar sobre aquells teixits i òrgans. Això últim és especialment important en aquells casos en que el subjecte a estudiar és d’una gran rellevància històrica i/o forma part de la col·lecció d’un museu.

Això condiciona el grau de “invasivitat” que pugui fer-se servir a l’estudi i, conseqüentment, del tipus, grandària i quantitat de mostres que poden extreure’s per l’anàlisi “paleohistològic”. Tots dos factors condicionen el tipus d’aproximació al subjecte ja que, en el millor dels casos, es podrà realitzar una autòpsia sense restriccions i, en el pitjor, només tècniques no invasives d’imatge (RX, TAC, etc). Quan només es permeten tècniques mínimament invasives, es poden realitzar preses de petites mostres biòpsiques cutànies, d’os amb trocars o mitjançant procediments endoscòpics. Aquestes últimes aporten, a més, una interessant visió directa d’òrgans que no podrien ser estudiats sense la realització d’un estudi necròptic complet. Si aquest és possible, es comença amb la inspecció externa, que permet descobrir patologies evidents o arte-

factes “pseudopatològics”, com ara falsos traumatismes o ferides. Segueix amb l’obertura de cavitats: tòrax, abdomen i crani, amb l’extracció completa o presa de mostres dels diferents òrgans, que seran rehidratades abans del seu processament per a microscòpia òptica, electrònica o qualsevol altre procediment al qual es poden sotmetre els teixits frescos actuals i que, en algunes ocasions, permeten detectar patologies i fins i tot la causa de mort.

A continuació, descriurem l’aspecte freqüent d’alguns òrgans i vísceres momificades, si bé aquest és molt variable entre subjectes en funció de la seva antiguitat, lloc d’enterrament, malalties prèvies, causa de mort, atac de feristeles o profanadors, etc. No oblidem que a les mòmies egípcies tractades de forma artificial solen faltar tots els òrgans interns, que s’extreien, excepte el cor, que es considerava el seient de l’ànima, per això l’estudi paleopatològic en aquests subjectes, a banda dels ossos i músculs, està molt limitat.

El primer que crida l’atenció a l’obrir la cavitat toràcica és que resulta molt fàcil la secció de les costelles per la descalcificació soferta al llarg dels anys, mentre que les parts musculars i pell tenen una consistència coriàcia. Els pulmons solen estar col·lapsats i recorden en molts casos a botes de cuir. Una cosa similar succeeix amb el cor, que sovint manté bastant bé la seva forma. Entre les patologies descrites a mòmies de diferents èpoques, cultures i localitzacions es troben les pneumònies, o infeccions com ara la tuberculosi (3). Al cor hi ha evidències histopatològiques d’ateromatosis coronària.

A la cavitat abdominal es solen trobar, sovint ben preservats, fetge, melsa, intestins i estómac, aquests últims a vegades amb un contingut de gran interès paleonutricional. Els ronyons també poden tenir un bon estat de conservació i hem aconseguit identificar, amb una certa facilitat, glomèruls en ronyons de mòmies andines de més de 2000 anys d’antiguitat (figura 1), algun d’ells amb patologia vascular hipertensiva. La inspecció de la pell pot aportar valuosa informació derivada de tatuatges, amb totes les seves implicacions culturals, i

malalties cutànies que han pogut tenir gran transcendència històrica, com la verola.

Finalment, l'estudi de l'interior del crani permet, en comptades ocasions, descobrir restes de teixit nerviós, habitualment desaparegut a causa del seu alt component en aigua i enzims. Hem pogut trobar evidències de substància blanca i neurones conservades després de més de 3000 anys en una mòmia de Menorca (edat del Bronze), així com nervi òptic i altres estructures oculars en una mòmia peruana de més de 1000 anys d'antiguitat. A més de les tècniques rutinàries d'histopatologia, entre les quals destaca la humil tinció d'hematoxilina/eosina sobre els teixits rehidratats es poden realitzar tincions especials com el PAS, tricròmic i fins i tot tincions immunohistoquímiques. Aquestes últimes fan servir anticossos per a posar en evidència components intra o extracel·lulars amb gran sensibilitat i especificitat, si bé resulta difícil que funcionin adequadament en teixits momificats. També són possibles altres mètodes sofisticats com la microscòpia electrònica de transmissió o de rastreig. Es poden realitzar fins i tot tècniques moleculars que demostrin la presència i alteracions d'àcids nucleics, com, per exemple, l'existència de mutacions associades a determinades patologies com el càncer o l'existència de microorganismes infecciosos detectats pel seu ADN.

Ens agradaria, finalment, compartir alguns dels projectes en paleopatologia que hem realitzat durant els últims trenta anys i que creem han pogut aportar informació científica que pot ajudar també al coneixement històric.

PROJECTE 1:

Es tracta de la mòmia d'un nen de 7 anys del segle XIV. Era fill bastard del rei Pere I de Castella ("El cruel"). Estava enterrat en un convent de clausura a Toledo i es sabia que va morir a la fortalesa de Toro on havia estat tancat al costat del seu germà pel seu oncle Enrique de Trastàmara. Existia la teoria que havia mort enverinat pel seu oncle, successor al tron del seu pare, per por que pogués en algun moment reclamar els seus drets. Només vam

rebre autorització per a realitzar un estudi endoscòpic que no molestés a "Sanchito", que és com les germanes del convent anomenàvem a l'infant. No va haver-hi necessitat de perforar la mòmia, que només es trobava en relatiu bon estat a un costat de la cara, el braç esquerre i les cavitats toràcica i abdominal, que presentaven diverses solucions de continuïtat per on accedir a l'interior. Va ser el Dr. Agustín Franco, de l'Hospital Clínic de Barcelona el que amb un equip d'endoscòpia infantil facilitat per la casa Olympus, va poder accedir a totes tres cavitats. A la cranial no hi havia restes de teixit, però sí a l'abdominal i, sobretot, a la toràcica, on destacaven uns pulmons turgents, no col·lapsats, la qual cosa suggeria algun tipus de patologia, idea que es va veure reforçada per l'existència d'adherències pleuro-coistals. L'endoscopi va permetre extreure petits fragments de teixit pulmonar que, després de ser rehidratats i processaments per a microscòpia, van revelar l'existència d'hemorràgia i fibrina alveolars, tot això suggestiu d'un possible procés pneumònic. A més, resultava cridanera la presència d'una gran antracosi —recordem que al segle XIV encara no es fumava ni existien automòbils o contaminació atmosfèrica—. Aquests fets portaven a la conclusió que el dipòsit antracòtic havia de provenir d'una llar o foc, hipòtesi molt probable atès que el nen havia mort durant el fred hivern a una fortalesa.

L'estudi del teixit extret, analitzat per una tècnica de difracció de raigs X i microscòpia electrònica de rastreig (EDAX) pel Dr. Jordi Esteban, va descartar la presència de la majoria de verins basats en metalls pesants que solien usar-se a l'època, com el mercuri, arsènic i plom.

Amb tot l'anterior es va arribar a la conclusió que l'infant Sancho de Castella probablement va morir per una pneumònia, acompanyada per l'antracosi, i no per enverinament.

PROJECTE 2:

Home de 58 anys del segle XVI. Va sofrir diversos episodis febrils recurrents pre-mortem. Mostrava una artropatia severa segons les cròniques de

l'època. Se'ns va sol·licitar definir la causa de mort a partir de la tercera falange del dit menovell d'una mà! L'estudi radiològic del petit fragment mostrava l'absoluta destrucció de la superfície articular, així com la presència de calcificacions distròfiques en parts toves. La rehidratació i estudi histològic van mostrar aquesta destrucció òssia i el dipòsit d'abundants cristalls aciculars als focus destructius que contenien abundant sodi després del seu estudi amb RDAX. Tot això era compatible amb una artropatia severa per gota. A més, es van identificar algunes hematies a la medul·la òssia que contenien imatges sospitoses de parasitació, la qual cosa va ser confirmat per mitjà de microscòpia electrònica de transmissió realitzada pel Dr. Josep Antoni Bombí a l'Hospital Clínic de Barcelona i per la detecció d'ADN de *Plasmodium falciparum* per mitjà de reacció en cadena de polimerasa (PCR) al laboratori del Dr. Pedro Luis Alonso. Es va arribar així a la conclusió que aquest subjecte va morir per malària i afligit per una avançada artropatia gotosa (4).

Aquest subjecte era l'Emperador Carles I d'Espanya i V d'Alemanya i iniciador de la dinastia dels Habsburg al nostre país, que va morir al Monestir de Yuste el 21 de Setembre de 1558. El que fou el monarca més poderós del món va sucumbir decrepit i invàlid per la picada d'un insignificant insecte del seu jardí.

Amb aquests dos exemples de projectes reeixits en Paleopatologia volem demostrar com aquesta poc coneguda branca de la Medicina és capaç, de la mà de la Història, d'aportar un coneixement que pot resultar important per a totes dues disciplines.

REFERÈNCIES:

- Grau JJ, Prats M, Díaz-Padrón M. Cáncer de mama en los cuadros de Rubens y Rembrandt. Med Clin (Barc) 2001, 116:380-84
- Stark J, Nelson JK. The breast of "The Night": Michelangelo as oncologist. N Engl J Med 2000, 343:1577.
- Gerszten E. Atlas of Paleopathology: Autopsies in South American Mummies. Cap Press. 2012.
- Ordi J, Alonso PL, Zulueta J, Esteban J, Velasco M, Mas E, Campo E, Fernández PL. The severe gout of Holy Roman Emperor Charles V. N Engl J Med 355:516-20, 2006

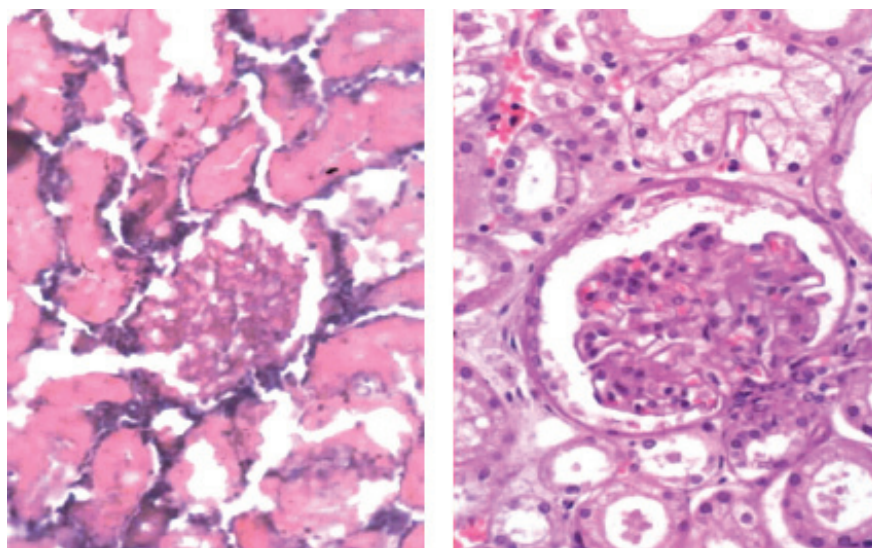


Figura 1: Glomèrul de mòmia de més de 2000 anys de antiguitat (esquerra). Glomèrul d'un ronyó actual (dreta). Tincions d' hematoxilina/eosina.x200

INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

NAIXEMENT I EVOLUCIÓ DE LA CIRURGIA TORÀCICA COM A ESPECIALITAT

MOLINS i LÓPEZ-RODÓ, Laureano

Paraules clau: *Història de la cirurgia toràcica, videotoracoscòpia, cirurgia toràcica robòtica, societat científica de cirurgia toràcica, Tisiologia*

LA CIRURGIA TORÀCICA COM A ESPECIALITAT

La Cirurgia Toràcica és l'especialitat quirúrgica que s'ocupa de la patologia que s'esdevé a la caixa toràcica, com a unitat funcional i estructural, exceptuant la patologia cardíaca, dels grans vasos i la columna. Inclou, per tant, la paret toràcica, pleura, pulmó, mediastí, arbre traqueo-bronquial, esòfag i diafragma, incloent el trasplantament pulmonar. El 1955 la Llei d'Especialitats Mèdiques estableix l'oficialitat dels Títols d'Especialistes en Tisiologia i Cirurgia Pulmonar. Fins a 1978 no es crea la Comissió Nacional de l'especialitat per a la regulació dels Títols de les Especialitats Mèdiques i el 1979 s'equipara el Títol de Cirurgia Pulmonar amb el de Cirurgia Toràcica.

NAIXEMENT DE LA CIRURGIA TORÀCICA

El naixement de la cirurgia toràcica la podríem situar tan aviat com la referència del llibre del Gènesi, amb la resecció d'una costella a Adán. Parlant seriosament, no existeix una data exacta ni un esdeveniment específic que marqui l'inici de la Cirurgia Toràcica, tanmateix, si que ha estat evident el paral·lelisme entre l'evolució de l'anestèsia i el desenvolupament de la cirurgia toràcica. L'aparició de les epidèmies de tuberculosi en diferents regions, inclòs el nostre país, van propiciar el desenvolupament de tècniques quirúrgiques i del coneixement respecte del procés respiratori.

Segons el cirurgià toràcic de Valladolid, Federico González Aragonese, encara que hi ha referències a pràctiques quirúrgiques al tòrax des dels temps

hipocràtics, aquestes eren aïllades fins a finals del segle XIX. Hipòcrates i els Asclepiades aconsellaven obrir el pit en la seva part més decliu per facilitar la sortida de la pus, el que seria recordat per Celso i Galeno. Per la seva part els cirurgians àrabs esmenten la pràctica de la toracotomia amb dades aïllades que no constitueixen un veritable procediment operatori.

SEGLES XVI, XVII I XVIII

En el segle XVI cal esmentar Miguel Servet (1511-1553), que descriu la circulació pulmonar a la seva obra *Christianismi Restitutio*, editada el 1553. Entre els cirurgians espanyols destaquen Juan Frago, qualificat com la gran autoritat en el tractament de la pleuresia, i Andrés Alcázar, que inventa un aparell especial per a l'evacuació dels vessaments pleurals. Ja en els segles XVII i XVIII s'entreveu la possibilitat d'obrir els focus purulents de localització pulmonar, però a la pràctica diària els cirurgians es conformen amb puncions trans-toràciques executades a l'atzar. En aquesta època es creen diversos hospitals, entre els que destaca l'Hospital General (avui Gregorio Marañón) i el San Carlos de Madrid, i es funden, sota l'impuls de Virgili i Gimbernat, les Escoles de Cirurgia de Cadis, Barcelona i Madrid. Serà en aquests Col·legis on la Cirurgia General iniciarà una època de prestigi social i de sòlida formació professional.

FINALS DEL S. XIX ALS INICIS DEL S. XX

A finals del segle XIX es practiquen nombroses operacions sobre la cavitat toràcica. A nivel inter-

nacional la fita més rellevant van ser la primera toracotomia intencional el 1821 per Milton Antony als EUA. A Europa, Forlanini a Pavia (Itàlia) va introduir el concepte de pneumotòrax artificial per al tractament de les caveres tuberculoses el 1882. De Crenville a Lausanne (Suïssa) va descriure la resecció costal per al col·lapse pulmonar el 1885. A Nova York, Beck promulgava el 1897 la pleurectomia com a tractament per a l'empíema i el 1911 Jacobeus va introduir el concepte de la toracoscòpia, considerant-se el pare de la videotoracoscòpia actual.

Encara que algunes operacions com les reseccions pulmonars, són completament noves quant a la seva concepció i magnitud, la majoria es limiten a reseccions costals per al tractament dels empíemes i cavitats residuals pleurals. Després de l'intent fallit del cirurgià polonès Block d'obrir el tòrax, el 1904, Ferdinand Sauerbruch a Alemanya, va introduir el seu mètode de ventilació a baixa pressió, la cambra Sauerbruch, per operar el tòrax obert i es va convertir en el líder reconegut de la cirurgia toràcica a Europa. Aquest invent va suposar un avenç en la medicina del tòrax i va permetre que les operacions del cor i els pulmons es fessin amb un risc molt reduït.

Durant la Gran Guerra Europea de 1914 es realitzen gran nombre d'intervencions i es coneix millor el pneumotòrax operatori. Com a conseqüència la Cirurgia Toràcica entra en allò que Abbey Smith anomena "fase de desenvolupament", recordant les paraules de Gask el 1921: "No hi ha probablement branca de la cirurgia que hagi estat tan influenciada per les ferides de guerra com la Cirurgia del Tòrax. Així va ser en l'Edat Mitjana i així va ser en la darrera guerra".

LA CIRURGIA TORÀCICA A CATALUNYA I ESPANYA

Encara que els principals cirurgians espanyols des de finals del XIX realitzen procediments toràcics, no es pot parlar d'especialistes. A poc a poc va creixent la idea de crear una especialitat quirúrgica. El 1934, Vital Aza recorda que una pacient

va ser intervinguda per «un cirurgià especialitzat en operatòria toràcica». La formació d'aquests especialistes es veu afavorida pels viatges a centres estrangers, principalment alemanys i suïssos, com Luis Sayé Sampere, Joaquín Trías Pujol i Antonio Caralps Massó a Barcelona. Cal destacar la primera lobectomia realitzada per Caralps el 1935, qui el 1939 acumula l'experiència més gran en reseccions pulmonars a Espanya.

Després del parèntesi obligat de la Guerra Civil Espanyola, els cirurgians toràcics comencen la transició de la Cirurgia General a la Toràcica, sense deixar de ser generals i, com diu Laín Entralgo, «la cirurgia deixa de ser un prodigi d'experts i hàbils ignorants per ser objecte de curiosos i intel·ligents investigadors».

Segons Gerardo Manresa Formosa, durant els anys 36-40 la col·lapsoteràpia quirúrgica aconsegueix el seu màxim desenvolupament tècnic mitjançant l'associació de toracoplàstia i apicòlisi extrafacial de Semb i cada dia augmenta el nombre de pacients en qui el pneumotòrax és inoperant per símfsi pleural. Davant de la falta de cirurgians els tisiòlegs han de realitzar la col·lapsoteràpia. Progressivament, augmenta el nombre de reseccions, realitzant Caralps la seva primera pneumonectomia el 1945 i Manresa el 1948.

A començaments dels 50 destaquen les casuístiques de resecció de Caralps i González Duarte, amb unes xifres de mortalitat en lobectomia del 16%, en pneumonectomia del 28% (Caralps) i global del 25% (González Duarte).

El 1943 se celebren les primeres oposicions a Caps Quirúrgics del Patronat Nacional Antituberculosos (P.N.A.) i el 1952 es cobreixen unes altres tres places per Antoni Caralps Massó, Cristóbal Martínez Bordiu i Carmelo Gil Turner. Entre els primers Serveis que en crear-se tenen el nom de Cirurgia Toràcica hem de ressenyar el de Caralps el 1941 a l'Hospital de La Santa Creu i Sant Pau de Barcelona i el de Benzo el 1946 a l'Hospital Provincial de Madrid. També s'ha d'esmentar la pràctica de Cirurgia Toràcica a la Universitat, destacant, entre altres escoles la de Pere Piulachs Oliva a Barcelona. En la

dècada dels 60 destaquen també Gerardo Manresa Formosa a la Clínica Nostra Senyora de la Mercè i Margarit Traversac a Barcelona, Gil Turner i Vara Cuadrado a Bilbao, Alix a Madrid, González de Vega a Granada, Tovar Martín en A Corunya, Torres Cansino a Sevilla i Martínez de Salinas a Guipúscoa.

SOCIETATS CIENTÍFIQUES AL VOLTANT DE LA CIRURGIA TORÀCICA

El maig de 1943 es produeix la Primera Reunió Anual de Tisiòlogos Espanyols i es crea l'Associació Oficial de Tisiologia. El 1954 es constitueix la Secció Espanyola de l'Associació Internacional per a l'Estudi dels Bronquis, que es dissoldrà el 1967 per fundar la Societat Espanyola de Patologia de l'Aparell Respiratori (SEPAR). Des del principi en aquestes societats estan inclosos els cirurgians toràcics com Gil Turner, Manresa Formosa, que van ser presidents com posteriorment també ho seran José Toledo González i Lorenzo Fernández Fau, i es van incorporant cirurgians de Barcelona com Alberti Picornell, Juncosa Orga, León González, Aguilera Más, Sánchez Lloret i Letang Capmajó.

De més recent creació són les societats europees, l'European Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS) el 1986, i l'European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) el 1993. En aquesta última vaig acompanyar al Prof. París Romeu de València com a membre fundador representant el nostre país i vaig tenir l'honor de presidir-la en 2008-2009. El Club de Cirujanos Torácicos Españoles va ser fundat en Bilbao el 1998 i, posteriorment, el 2008, es crea la Sociedad Española de Cirugía Torácica (SECT). A la Asociación Española de Cirujanos existeix també una Secció de Cirurgia Toràcica. Als EUA estan presents les potents Society of Thoracic Surgeons (STS) des de 1964 i la American Association of Thoracic Surgery (AATS), des de 1917.

ELS PROCEDIMENTS QUIRÚRGICS TORÀCICS

Com comentava a l'inici, existeix un evident paral·lisme entre l'evolució de l'anestèsia i el desenvolupament de la cirurgia toràcica, amb la conquesta de la cavitat pleural. L'antisèpsia, basada en la doctrina de Pasteur de 1860 i desenvolupada pel

mètode de Lister, i l'asèpsia, segons la tècnica de Von Bergmann, afavoreixen el tractament antisèptic de les ferides. L'anomenat "mètode Lister" serà introduït a Espanya per Salvador Cardenal, qui fa preparar una sala especial d'operacions a la Casa de Curació Quirúrgica de l'Hospital de Nuestra Señora del Sagrado Corazón de Jesús de Barcelona, avui Hospital Universitari Sagrat Cor, on vaig desenvolupar la meva activitat entre 1990 i 2010.

Anestèsia general i local

L'anestèsia general la introdueix a Espanya Sr. Basilio San Martín i Olaechea el 1848. Durant molt temps el cloroform va ser considerat com l'anestèsic d'elecció. A començaments del segle XX el fan servir San Martín en toracoplasties, Ribera a ferides per arma de foc i a l'abscess pulmonar i Lozano en la hidatidosi pulmonar. Altres autors, al contrari, prefereixen utilitzar l'èter. El 1902, Morales Pérez l'utilitza per evacuar un empiema després d'una ferida per arma de foc. González Duarte realitza la seva primera resecció pulmonar, per bronquiectàsis, el 1937, practicant una bilobectomia inferior i mitja sota anestèsia etèria. Des de començaments del segle XX, l'anestèsia local s'utilitza amb profusió a la pràctica de la Cirurgia Toràcica (tant extrapleural com intrapleural), ja que la conservació del reflex tusígen evitava els problemes derivats de l'aspiració.

Pneumotòrax operatori

A finals del segle XIX i principis del XX, els cirurgians provoquen les adherències pleurals amb taponaments de gasa iodofòrmica o suturen els fulls pleurals. Tanmateix, molts cirurgians prefereixen operar en pleura lliure. Entre 1920 i 1925, Trías Pujol realitza treballs experimentals en l'Institut de Fisiologia de Barcelona i arriba a preconitzar el mètode de la Immobilització Hemitoràcica deprenent el mediastí, de vegades amb un pneumotòrax artificial previ.

Tuberculosi pulmonar

A Espanya el desenvolupament de la cirurgia antituberculosa segueix una evolució paral·lela a la resta dels països més avançats i és el punt de

partida de la cirurgia toràctica d'avui. Dins d'aquest capítol de la patologia pulmonar es considerava indispensable la col·laboració del metge i del cirurgià, i ambdós hauran de ser especialistes en Tisiologia. Es reconeixen dues etapes en el tractament quirúrgic de la tuberculosi pulmonar. La primera es caracteritza per la pràctica d'intervencions intrapulmonars, mentre que la segona recull les intervencions extrapulmonars que es poden agrupar sota el nom de col·lapsoteràpia. Els cirurgians estaven temptats d'extirpar el focus tuberculós per oposar-se a l'evolució fatal de les lesions tuberculoses, però ja Arnau de Vilanova s'hi oposava, en l'aforisme XVII de la seva Praxis Medicinales, en intuir el caràcter general de la malaltia. Caralps, a partir de 1932, acumula una gran experiència en reseccions pulmonars en processos no tuberculosos, tumors i bronquiectasies, la qual cosa dona lloc a modificacions tècniques de summa importància. Respecte a la Colapsoteràpia, els treballs de Luis Sayé el 1916, demostren la resistència del pulmó col·lapsat a la reinfecció i la formació de fibrosi peribroncovascular. En aquests anys aquest mètode és el que amb més rapidesa aconsegueix l'esterilització amb grans possibilitats de curació.

Pneumotòrax artificial i Toracoplàstia

A Espanya la primera comunicació sobre aquest tema la va llegir Sayé el 1912, en una de les sessions de la Lliga Popular contra la Tuberculosi, amb la col·laboració de Jacint Reventós, publicant les seves experiències a la *Revista d'Higiene i Tuberculosi*. A finals de 1930 Moreno Cobos ho considera un procedir útil, que allarga la supervivència i evita la contagiositat de la malaltia, amb un 50-60% de resultats favorables. Per aconseguir un bon pneumotòrax en moltes ocasions calia recórrer a la neumolisis extrapleural, segons la tècnica de Jacobaeus. En referència a la Toracoplàstia, a Espanya destaquen els treballs pioners d'Eizaguirre. Aquesta tècnica quirúrgica després de considerar-se abandonada el 1914 per la seva elevada mortalitat, se la qualifica de recurs suprem de la teràpia el 1929. Els seus resultats oscil·len del 35 al 60% de curacions.

Cirurgia de resecció pulmonar

La primera lobectomia pulmonar per toracotomia per càncer la va practicar Davis a Anglaterra el 1912 i la primera pneumonectomia Graham als EUA el 1933. Les reseccions per cirurgia videotoracoscòpica (VATS en anglès) es van desenvolupar a partir de 1993 als EUA amb McKenna i Landreneau, entre altres. L'aparició de les màquines de sutura mecàniques fan que aquesta cirurgia de resecció sigui més i més utilitzada.

SEGLE XXI

La Cirurgia Toràctica està canviant en profunditat al segle XXI. Els tractaments multidisciplinaris estan evolucionant i els cirurgians toràctics participem en diferents papers de col·laboració amb altres especialistes en el maneig del càncer de pulmó, mediastí, pleura, paret toràctica, trauma toràctic, infeccions respiratòries o emfisema terminal. El cirurgià toràctic actual, és igual de competent en l'optimització preoperatoria d'un pacient, com en la planificació oncològica i desenvolupament de la intervenció quirúrgica, en el maneig postoperatori i recuperació del pacient, liderant també plans d'investigació bàsica i clínica. El desenvolupament de la Cirurgia Toràctica cap a tècniques de mínima invasió (cirurgia videotoracoscòpica i robòtica), o tècniques preservadores de parènquima pulmonar, impacten sens dubte en les indicacions que es realitzen i en el més favorable curs postoperatori dels pacients. Es consolida la lobectomia videotoracoscòpica i emergeix la cirurgia robòtica, que va avançant en les seves indicacions, com la timectomia, resecció pulmonar lobar i segmentectomies anatòmiques.

LA CIRURGIA TORÀCTICA A EUROPA

En la majoria dels països europeus, la Cirurgia Toràctica General (no cardíaca), està ben delimitada i es conforma com una especialitat separada. L'any 2000, l'EACTS i l'ESTS van publicar una proposta pel que fa a l'òptima organització de la Cirurgia Toràctica, des d'un punt de vista professional (1) i més recentment, un document per harmonitzar la pràctica de la Cirurgia Toràctica, que assegurí la qualitat de la seva pràctica a Europa (2).

L'octubre de 1996, l'EACTS, l'ESTS i la Societat Europea de Cirurgia Cardiovascular (ESCVS) van establir el European Board of Thoracic and Cardiovascular Surgeons (EBTCS), sota la cobertura de la Unió Europea de Societats Mèdiques (UEMS), amb l'objectiu primari de crear un estàndard elevat de qualitat reconeguda a tots els països de la UE. Donada l'evolució de l'especialitat, el 2013 es va crear la secció de Cirurgia Toràcica de l'UEMS, que certifica el Fellow del Board Europeo en Cirurgia Toràcica (FEBTS).

SITUACIÓ ACTUAL DE LA CIRURGIA TORÀCICA A ESPANYA

Segons dades publicades el 2020, a la xarxa espanyola d'hospitals públics treballaven 244 cirurgians toràcics titulats, amb un 30% de dones, el que suposa 0,5 especialistes per cada 100.000 habitants. El nombre total d'unitats de Cirurgia Toràcica és de 77, incloent-ne 23 en institucions privades. La distribució geogràfica està representada com el nombre de serveis de CT per milió d'habitants (Fig 1).

Del total d'unitats, únicament 38 han estat acreditades per al programa MIR a tot el país. El nombre de places de Cirurgia Toràcica ha augmentat en els últims anys, passant de 14 el 2016 a 29 el 2024. En l'Estudi Oferta-Necessitat d'Especialistes Mèdics 2021-2035, s'indica que s'ha detectat un "superàvit moderat" per al 2028 i 2035.

Actualment, hi ha 7 centres acreditats pel Ministeri de Sanitat per a trasplantament pulmonar. Fins al gener de 2020 s'han realitzat més de 5.200 trasplantaments de pulmó simples i dobles a tot el país. Al desembre de 2020, la taxa de trasplantaments de pulmó era de 7,1 per milió d'habitants. Les malalties esofàgiques, llevat d'emergències com la perforació esofàgica, s'inclouen avui entre les competències de Cirurgia General de la majoria dels serveis sanitaris, no així a Europa, Àsia i EUA.

No vull finalitzar sense destacar el que MÉS ocupa en l'actualitat a la Cirurgia Toràcica: el diagnòstic precoç del càncer pulmó (CP) per augmentar la supervivència dels pacients que, actualment, del 20%, el càncer amb mes mortalitat a nivell mun-

dial. Hem d'insistir en la cessació tabàquica, però encara hi ha un 25% de fumadors a l'Estat. Per aquests i els exfumadors, s'ha demostrat el benefici del cribratge del CP amb TAC toràcic de baixa dosi, amb una supervivència del 80% dels pacients diagnosticats. Esperem implementar aviat un programa-pilot per establir el cribratge de CP al nostre país.

CONCLUSIONS

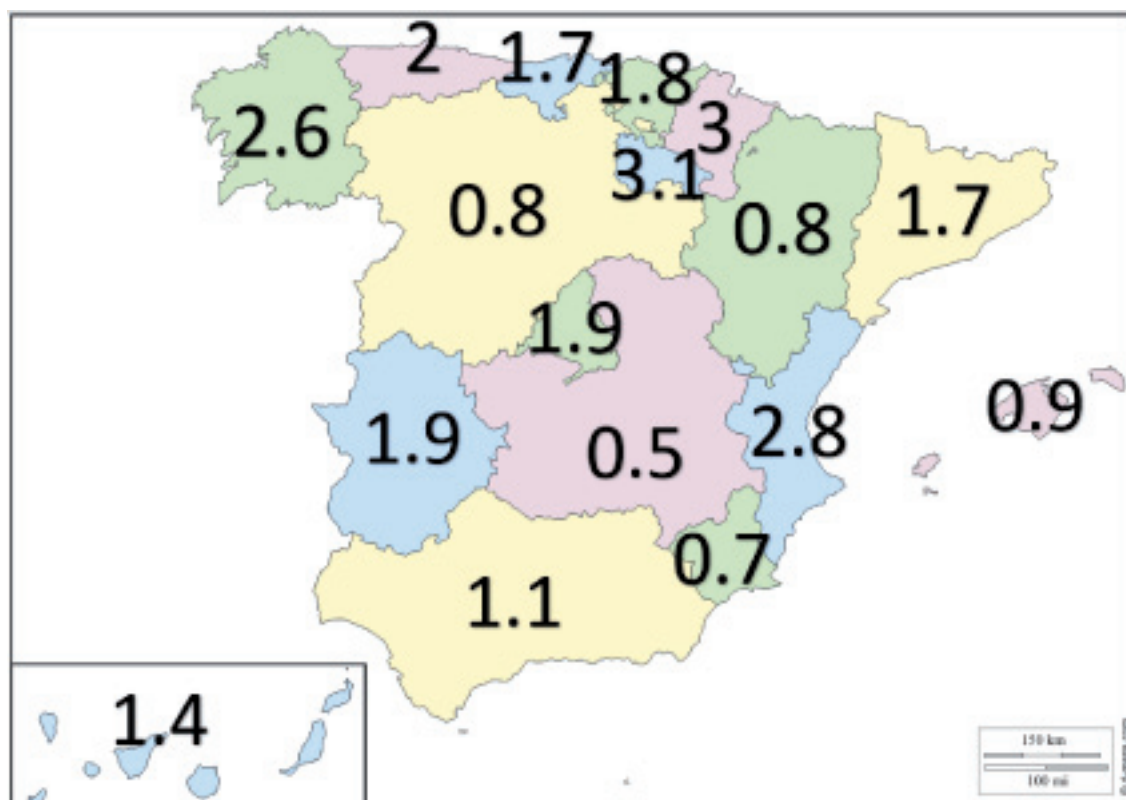
En tota aquesta història transcendent de la cirurgia toràcica podem diferenciar tres períodes. El primer, en l'inici del segle XX, determinat per aquells cirurgians generals pioners en el tractament quirúrgic de la supuració pleuropulmonar i les bronquièctasis durant i després de l'I Guerra Mundial. El segon període marcat per l'explosiu desenvolupament de la resecció pulmonar per a la tuberculosi, seguida del tractament quirúrgic del càncer de pulmó, a la segona meitat del segle XX. En ell es van refinar les tècniques establint la Cirurgia Toràcica com una especialitat autònoma. El tercer període, en les últimes dècades del segle XX, on les malalties neoplàsiques s'han tornat més rellevants per augment en la seva incidència, la cirurgia toràcica ha fet un gir transcendental cap a l'alta complexitat i alta tecnologia.

En resum, la nostra especialitat ha passat de ser una disciplina desenvolupada inicialment per metges, tisiòlegs, cirurgians generals amb dedicació a la patologia pleuro-pulmonar i molt estretament lligada al desenvolupament de la pneumologia, a ser una especialitat plenament independent i estructurada en un període relativament curt de temps, tot just cinc dècades. Som una especialitat certament jove amb un desenvolupament accelerat.

Moltes gràcies per la seva atenció.

REFERÈNCIES:

- Klepetko W, et al. Structure of general thoracic surgery in Europe. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 20:663-8.
- Brunelli A, et al. European guidelines on structure and qualification of general thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45:779-86.



Distribució geogràfica dels serveis de Cirurgia Toràctica per milió d'habitants (Fig 1)

INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS, EL TRIOMF DE LA LENTITUD?

CARDONA i IGLESIAS, Pere-Joan

Servei de Microbiologia, Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol". Badalona.

Paraules clau: *Mycobacterium tuberculosis*, hipòtesi dinàmica, macròfag escumós, RUT1, model bombolla

INTRODUCCIÓ: LA LENTITUD COM A RECERCA D'UN NÍNIXOL ECOLÒGIC.

Els micobacteris són bacteris que pertanyen al *Filum* Actinobacteria. Per tant, són Gram positius, és a dir, que han perdut la seva membrana externa, i han evolucionat incrementant el seu contingut de citosina i guanina (G+C) al seu ADN per poder mantenir-lo estable davant de condicions extremes. Però el que els fa més característics és la reconstrucció d'una nova capa externa de peptidoglicà per protegir-la. Aquesta membrana externa constitueix una estructura formidable perquè es basa en àcids grassos d'entre 60 i 90 carbonis, anomenats àcids micòlics, que constitueixen més del 50% del seu pes sec [1], i que permeten identificar-les gràcies a les tincions àcid-alcohol resistència, com ara la de Ziehl-Nielsen [2]. Aquesta és una aposta extraordinària donat que requereix una inversió energètica molt significativa que fa que el seu temps de duplicació sigui molt poc competitiu. Com a exemple, si en condicions favorables *Escherichia coli* es divideix cada 20 minuts, *Mycobacterium tuberculosis* ho fa cada 20 hores. D'alguna manera podríem dir que aquests bacteris s'autoexclouen de la colonització compulsiva de nous espais, per centrar-se a resistir les inclemències de l'ambient fins a trobar el seu nínxol més escaient.

Un nínxol que cal que sigui molt ric en molècules de carboni. L'origen de les micobactèries es força recent, fa uns 36 milions d'anys [3] ben lluny dels seus ancestres bacterians, originats fa 2.400 milions d'anys quan a la terra encara no hi havia

oxigen. Sabem que un gran nombre d'espècies micobacterianes es desenvolupen preferentment en espais rics en vegetació, com ara entre aiguamolls, en espais rics en molles, entre esfagnes primordialment [4], que a casa nostra es localitzen a espais subalpins, a les fonts dels nostres rius [5], per anar-se disseminant posteriorment de manera ubiqüa, per tot tipus de sòls, on davant de l'adversitat es converteixen en bacteris dorments, acumulant els lípids intracel·lularment en forma d'inclusions lipídiques, arribant a perdre la seva formidable paret d'àcids micòlics, i l'àcid-alcohol resistència [6], a l'espera de condicions millors per desenvolupar-se.

DE LES MOLLERES I LES AMEBES ALS HUMANS.

Lluny dels aiguamolls, les micobactèries es van saber adaptar a unes altres cèl·lules eucariotes, com ara les amebes, amb les quals van aprendre a conviure i desenvolupar-se, aprofitant la seva capacitat d'enquistar-se i reproduir-se [7]. Aquest aspecte és molt remarcable, perquè aquestes cèl·lules han esdevingut, en forma de macròfags, part primordial en la defensa del nostre epitel·li alveolar, i el que finalment va esdevenir el nínxol primordial per Mtb. Aquest procés va requerir milions d'anys d'evolució per solucionar un problema important: la disminució progressiva de la polaritat excessiva que aportaven els glicolípid immersos entre els àcids micòlics i que evitaven la formació d'aerosols prou eficients per arribar a l'alvèol [8].

Un cop solucionat aquest aspecte fisicoquímic, podem situar el primer ancestre de Mtb fa uns 3 milions d'anys, que anomenem un *Mycobacteri-*

um canetti-like [9], en què la seva paret cel·lular encara no té un grau òptim d'hidrofobicitat, i que, per tant, té una capacitat de transmissió limitada. En aquest procés, la descoberta del foc, fa 1 milió d'anys, per part de l'*Homo erectus* [10], s'apunta com un factor rellevant per facilitar la transmissió, donat que potenciava l'increment del contacte físic entre els humans i la inhalació de fum facilitava la infecció dels macròfags alveolars [11]. De tota manera, l'únic vestigi d'aquesta infecció, molt controvertit, es basa en un fòssil d'un os frontal datat en 500.000 anys trobat a Kocabas (Turquia) en què es troben evidències de leptomeningitis tuberculosa [12]. Per un altre cantó, els estudis de datació molecular situen l'origen de l'ancestre més proper de *Mtb* fa 73.000 anys abans de Crist (AC), desenvolupant-se els llinatges antics (70-63.000 aAC) i posteriorment els moderns a partir dels 46.000 aAC [13], coincidint amb el segon "Out-of-Africa" [14].

COM ÉS POSSIBLE QUE LA INFECCIÓ PER MTB SORGÍS AL PALEOLÍTIC?

A priori, aquest origen es força sorprenent, tenint en compte que la tuberculosi (TB) és el patògen que major mortalitat ha causat a l'espècie humana [15]. Com és possible que un patògen d'una aital virulència es pogués originar al Paleolític, quan la població mundial no sobrepassava el mig milió d'individus? Aquesta pregunta ens va estimular a fer un model "in silico" de tipus SEIR (susceptibles, exposats, infectats, recuperats) per avaluar aquesta possibilitat, basant-nos en dades de seguiment de pacients tuberculosos a l'era prequimioteràpica [16]. Les conclusions no podien ser més catastròfiques. La mortalitat era extraordinària i hipotetitzàvem un increment de la mortalitat, acompanyat d'un increment en la natalitat durant el període Paleolític del qual no hi havia cap evidència prèvia [17]. Posteriorment però, les mateixes dades d'aquells pacients foren reinterpretades pel mateix grup, que va incorporar especialistes en distribucions Bayesianes, permetent estimar les taxes de mortalitat i recuperació en relació a si en el moment de la diagnosi aquells pacients tenien una tinció d'esput positiva o negativa [18]. Aquell fet

ens va permetre refer el nostre model SEIR i harmonitzar les dades arqueològiques amb les de la història natural de la TB. La solució estava en els pacients amb esput negatiu, és a dir, amb una TB poc severa. En aquest cas, la taxa de mortalitat era molt baixa (0,025/any) mentre que la duració de la malaltia era molt més alta (4,5 anys) que en el cas dels pacients amb un esput positiu. En ambdós casos la diferència de magnitud era x10. Per tant, aquestes dades ens van permetre concloure que la infecció per *Mtb* inicialment fou possible degut a la seva baixa virulència, vinculada amb les millors condicions de vida que gaudien els humans durant el Paleolític, que es van deteriorar molt significativament a partir de la revolució agrícola, quan l'aparició de casos greus es va anar incrementant, arribant al zenit amb la revolució industrial [19].

LA INFECCIÓ TUBERCULOSA LATENT (ITBL): DEL "CONCEPTE UNITARI" A LA "HIPÒTESI DINÀMICA".

De tota manera, el que més sol fascinar de la infecció per *Mtb*, no és precisament els seus orígens prehistòrics, sinó la capacitat per persistir tant de temps de forma latent dins del nostre cos. Buscant un símil fàcil, poètic, sembla que un cop tenim una ITBL és com si tinguéssim bacils adormits esperant que algú els desperti, utilitzant-se habitualment el paral·lelisme de la "bella dorment". La interpretació que té més fortuna actualment encara dins de la professió mèdica, sorgeix fa més de 50 anys, amb l'anomenada "Concepte unitari", que ve a dir que un cop t'has infectat sempre ho estaràs i que la infecció proporciona una immunitat que no permet la reinfecció. Aquest concepte es basa en els cribratges radiològics massius realitzats després de la Segona Guerra Mundial, quan una gran majoria d'infants s'infectaven i desenvolupaven una TB primària, i per tant la TB en adults es considerava com una reactivació d'aquella infecció, és a dir una TB "post-primària" [20].

La recerca utilitzant ratolins com animals d'experimentació ofereix una visió totalment diferent. I fou precisament el descobriment d'una cèl·lula, el macròfag escumós, el que va fer canviar totalment

el punt de vista. Examinant l'evolució de la infecció, es pot observar que a la fase crònica, més o menys al cap de setmanes postinfecció, aquestes cèl·lules generen al voltant dels granulomes una segona corona més enllà de la conformada per l'acumulació de limfòcits. El que és curiós és que aquestes cèl·lules estan infectades. En entendre millor la seva naturalesa, la de ser macròfags envellits, i que en ser incapaços d'adaptar-se al moviment respiratori, són drenats cap als espais bronquials [21]. Aquesta hipòtesi interpreta que si bé la resposta immune, majoritàriament de tipus Th1, elimina la majoria dels bacils de Mtb, es centra contra els que estan en creixement actiu. Però n'hi ha un percentatge, aproximadament un 10% que esdevenen no-replicatius, o adormits, i no són reconeguts pel sistema immune. Per què? Doncs perquè estan dins de macròfags activats que van envellint i esdevenint macròfags escumosos. Aquests macròfags van acumular vesícules lipídiques, degut a la gran quantitat de cèl·lules necròtiques que han fagocitat, i els bacils de Mtb resten al seu interior, acumulant alhora lípids en forma de vesícules lipídiques, fent reserves per quan trobin un escenari millor per multiplicar-se [24]. De fet, la presència d'aquests bacils amb les incusions intralipídiques s'ha pogut demostrar en pacients amb TB [6].

I aquest escenari el troben precisament quan en entrar als conductes bronquials dins dels macròfags escumosos, aquests s'esberlen, i alliberen els bacils que tornen a formar part dels aerosols que constantment es formen als bronquíols com a conseqüència del moviment respiratori [25]. Aquests aerosols poden tornar a reinfectar els espais bronquials, mantenint la infecció (Fig. 1).

Per tant, amb la "hipòtesi dinàmica" s'explica l'estratègia de control de la infecció. Per un cantó, la immunitat destinada a supervisar aquells bacils en creixement actiu, i per tant causants de la necrosi dels macròfags; mentre que els adormits es drenen, dirigint-se cap a la faringe per esser deglutits i eliminats a través del sistema gastrointestinal. Malauradament, hi ha un percentatge d'aquests bacils adormits que s'escapen i reinfecten el parènquima, mantenint la infecció. És per

això que s'explica perquè l'administració d'isoniazida durant 9 mesos elimina la ITBL en un 90 % [26]. Un fàrmac incapaç de destruir els bacils adormits. Podríem dir que és el temps mitjà en què es drena el 90% dels bacils a través dels macròfags escumosos. Administrant isoniazida, evitem la possibilitat que amb el drenatge es generin noves reinfeccions endògenes.

Aquesta descoberta va generar un nou desenvolupament: la vacuna RUTI. Feta a partir de fragments de Mtb cultivats en un ambient que permet desenvolupar bacils dorments. Es va dissenyar per estimular la immunitat contra antígens que expressen aquests bacils, reduint, per tant, la necessitat d'administrar durant tant de temps fàrmacs com la isoniazida per controlar la ITBL [22,27].

LA DIFICULTAT DE PROGRESSIÓ A TB ACTIVA. LA MIDA DE LES LESIONS I L'ENCAPSULACIÓ.

Un cop entesa la naturalesa de la ITBL, la pregunta lògica seria per què aquest procés de reinfecció endògena es pot arribar a descontrolar fins al punt de generar una lesió detectable a través d'una radiografia de tòrax (uns 10 mm de diàmetre). Finalment, malgrat que hi ha un remarcable interès en el "TB spectrum" des de fa anys [28] sobre les transicions entre ITBL i TB activa (TBA), a la pràctica clínica, es treballa de manera dicotòmica. Per tant, distingim qui té ITBL perquè té una prova de tuberculina o "interferon gamma release assay" (IGRA) positives, però en fer una radiografia de tòrax no s'aprecia cap lesió. Mentre que en el cas de la TBA sí. A la pràctica, qui té una ITBL no pot infectar altra gent, i tampoc causa cap perjudici a qui la pateix. Aquest factor, la mida de les lesions, tan rellevant en la pràctica clínica no es té compte en estudiar els mecanismes bàsics de progressió de la ITBL. Per no parlar del fenomen de l'encapsulació, que habitualment també s'obvia [29].

Efectivament, el desenvolupament del model experimental d'infecció per Mtb en "minipig", ens va permetre observar un mecanisme molt poc valorat. El fet és que els pulmons dels mamífers d'un cert volum, tenen el parènquima pulmonar dividit en cubs d'1 cm³ que es connecten per una xarxa

de tendons que els embolcallen, de cara a poder transmetre el moviment respiratori sense esquinçar la delicada naturalesa dels espais alveolars [30]. Doncs bé, en aquest model vam poder observar com els fibroblasts d'aquests septes intralobars encapsulaven ràpidament les lesions, en qüestió de dies [31] (Fig. 1). Per tant, la progressió de ITBL a TBA té un impediment molt difícil de salvar: l'encapsulació.

EL PUNT CRÍTIC: L'ABANDONAMENT DE LA LENTITUD EN MTB O EL "MODEL BOMBOLLA".

La resposta la vam trobar en una soca de ratolí (C3HeB/FeJ), que desenvolupa de manera consistent lesions líquüefactades [32]. El monitoratge detallat de la progressió de les lesions ens va permetre observar que en qüestió d'1 setmana la infiltració del parènquima s'incrementava exponencialment, de manera que les lesions assolien un diàmetre de 10 mm [33,34]. Per tant, era possible superar el fenomen de l'encapsulació. El mecanisme es basava en la infiltració de la lesió inicial amb neutròfils (PMN), fet que incrementa la velocitat de Mtb, donat que creix extracel·lularment en la matriu generada pels PMNs: les NETs (per "Neutrophilic extracellular traps"). Aquest fenomen genera molts més macròfags escumosos, que són drenats ràpidament, s'envolten ràpidament de PMNs, generant lesions filles, que posteriorment acaben coalescent [35]. Aquest aspecte és especialment rellevant, atès que els PMNs han estat els grans oblidats en la història natural de la TB. De fet, en realitzar el nostre primer model "in silico" els vam incloure simplement per "ocupar espai"[36].

En ser observat pel grup MOSIMBIO de la UPC, de seguida van fer l'associació amb el mecanisme de formació de les bombolles de sabó, per la qual cosa vam anomenar-lo "model bombolla" que van parametritzar per poder fer un model "in sili-

co"[37]. Recentment, hem pogut demostrar en el model de macaco que la generació de lesions filles s'associa amb la generació de TBA [38].

Per tant, la premissa de la lentitud de la infecció per Mtb és relativa. Hi ha un moment crític en què en qüestió de dies es decideix el destí de la lesió inicial. O es genera una reacció inflammatòria basada en PMNs, o de seguida es controla [39]. Què pot determinar aquesta acumulació? Per un cantó una certa predisposició genètica; per l'altra el punt d'infecció. Als lòbuls superiors el moviment pulmonar està molt reduït en comparació amb els inferiors, donada la proximitat amb el punt de fixació dels pulmons. Això provoca que el drenatge dels bacils sigui molt més restringit i quan es necrosen els macròfags alveolars infectats i alliberen els bacils a l'espai alveolar, s'acumulen puntualment [40]. Així doncs, en entrar el nou macròfag alveolar es troba amb un excés de bacils que provoca que mobilitzi l'entrada de PMNs [41].

EPÍLEG: PERSPECTIVES PEL CONTROL I DIAGNOSI DE LA TBA.

Entendre la història natural de Mtb ens permet dissenyar noves estratègies profilàctiques i terapèutiques per evitar i controlar la TBA. Per un cantó ha permès desenvolupar teràpies orientades a l'hoste, en base a la naturalesa inflammatòria puntual que cal per la seva evolució; per un altre permet utilitzar noves eines com la vacunació terapèutica (com en el cas de la RUTI). Però també genera certa inquietud a l'hora de resoldre un problema tan important com la diagnòsi. Podrà mai una prova diagnòstica ràpida, serològica posar el cas, ser indicativa d'una lesió que progressa al lòbul superior i que té la mida necessària per evitar l'encapsulació? És un repte important i prioritari: actualment 1/3 de les TBA del món no es diagnostiquen, 1/2 dels casos a l'Àfrica.

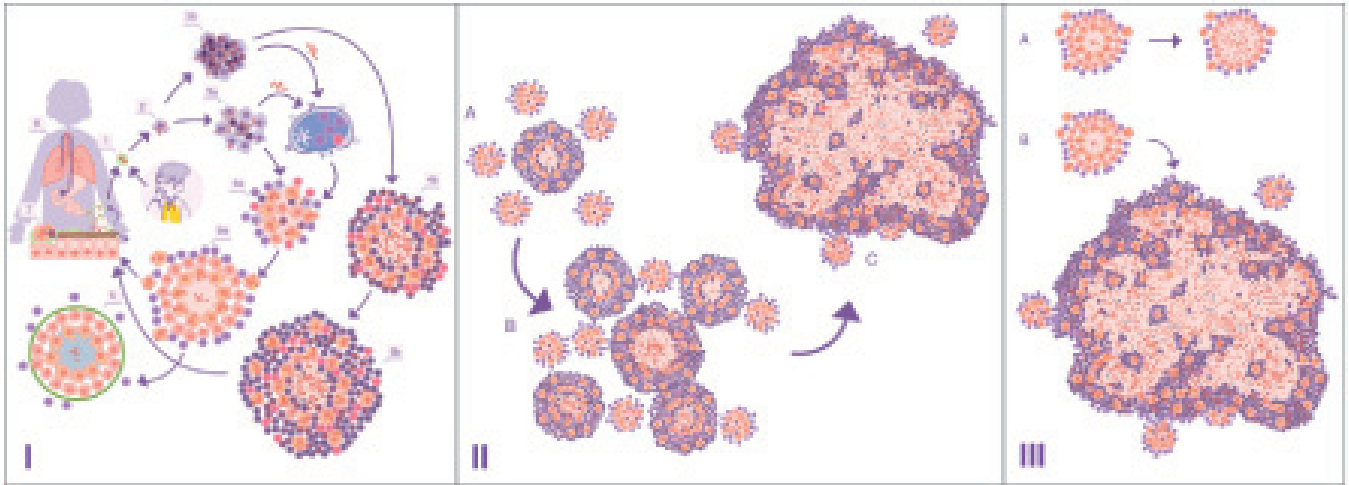


Figura 1. Evolució de la infecció per *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Cicle infectiu de Mtb (I). 1. Entrada de bacils a l'alvèol pulmonar mitjançant una gota d'aerosol. Fagocitosi per part d'un macròfag alveolar (MA) i posterior multiplicació al seu interior (2). Destrucció del MA, disseminació local de Mtb, fagocitosi per part d'altres MA i generació d'una resposta inflamatòria local dominada per monòcits (3a) o PMN (3b), gràcies a la qual els bacils poden ser drenats cap al gangli limfàtic regional, on proliferen limfòcits Th1 o Th17. Els limfòcits són atrets per la resposta inflamatòria de les lesions i activen els MA infectats o atrauen més PMN, depenent que la resposta immune es decanti per una resposta de tipus Th1 (4a) o Th17 (4b), respectivament. En el primer cas hi ha un control de la població bacil·lar i hi ha un drenatge de bacils adormits a través dels macròfags escumosos (5a), fins que es controla mitjançant l'encapsulació de la lesió (6). En el segon, les lesions van creixent de mida gràcies a l'entrada de PMN i el creixement bacil·lar extracel·lular a les NET, generant noves lesions perifèriques. En aquest cas, la concentració bacil·lar és molt més alta, i per això el drenatge és molt més important, ja sigui a través del fluid alveolar o a nivell sistèmic mitjançant la neovascularització del granuloma (5b). A nivell pulmonar, els bacils del fluid alveolar (7) tendeixen a ser drenats cap al tracte gastrointestinal (8), encara que poden formar part de nous aerosols, generant noves lesions (1).

Evolució de les lesions d'infecció tuberculosa latent (ITBL) a la tuberculosi activa (TBA) (II). El "model bombolla". Amb la infecció inicial (A) es genera una lesió mínima que creix ràpidament gràcies a l'acumulació dels PMN i a la multiplicació extracel·lular dels bacils. D'aquesta lesió inicial se'n generen lesions «filles», que pateixen el mateix procés (B), i finalment totes es fusionen en una gran lesió, burlant el procés d'encapsulació (C).

Representació de l'evolució de la ITBL a TBA (III). Representació habitual (A), la diferència està en l'activitat del bacil, obviat el fet que la característica principal que clínicament distingeix la ITBL de la TBA és la mida de les lesions (B).

Adaptada de Cardona PJ 2018[42].

REFERÈNCIES

1. Madigan, M.T.; Bender, K.S.; Buckley, D.H. (Daniel H.; Sattley, W.M.; Stahl, D.A. *Brock biology of microorganisms*; Madigan, M.T., Bender, K.S., Buckley, D.H., Eds.; 16th ed.; Pearson: Harlow UK, 2021; ISBN 9781292235196.
2. Bishop, P.J.; Neumann, G. The history of the Ziehl-Neelsen stain. *Tubercle* **1970**, *51*, 196–206.
3. Djelouadji, Z.; Raoult, D.; Drancourt, M. Palaeogenomics of *Mycobacterium tuberculosis*: epidemic bursts with a degrading genome. *Lancet. Infect. Dis.* **2011**, *11*, 641–50.
4. Kazda, J.; Müller, K.; Irgens, L.M. Cultivable mycobacteria in sphagnum vegetation of moors in South Sweden and coastal Norway. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. B.* **1979**, *87B*, 97–101.
5. Pladevall Izard, E. Alpine vegetation dynamics and conservation the Pyrenean mires, Universitat de Barcelona, 2022.

6. Garton, N.J.; Christensen, H.; Minnikin, D.E.; Adegbo-
la, R.A.; Barer, M.R. Intracellular lipophilic inclusions
of mycobacteria in vitro and in sputum. *Microbiology*
2017, *1526*, 52–2951.
7. Swart, A.L.; Harrison, C.F.; Eichinger, L.; Steinert, M.;
Hilbi, H. Acanthamoeba and Dictyostelium as Cellular
Models for Legionella Infection. *Front. Cell. Infect. Mi-
crobiol.* **2018**, *8*, 61.
8. Jankute, M.; Nataraj, V.; Lee, O.Y.-C.; Wu, H.H.T.; Ridell,
M.; Garton, N.J.; Barer, M.R.; Minnikin, D.E.; Bhatt, A.;
Besra, G.S. The role of hydrophobicity in tuberculosis
evolution and pathogenicity. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 1315.
9. Gutierrez, M.C.; Brisse, S.; Brosch, R.; Fabre, M.; Omais,
B.; Marmiesse, M.; Supply, P.; Vincent, V. Ancient origin
and gene mosaicism of the progenitor of Mycobacteri-
um tuberculosis. *PLoS Pathog.* **2005**, *1*, e5.
10. Berna, F.; Goldberg, P.; Horwitz, L.K.; Brink, J.; Holt, S.;
Bamford, M.; Chazan, M. Microstratigraphic evidence
of in situ fire in the Acheulean strata of Wonderwerk
Cave, Northern Cape province, South Africa. *Proc. Natl.
Acad. Sci.* **2012**, *109*, E1215–E1220.
11. Chisholm, R.H.; Trauer, J.M.; Curnoe, D.; Tanaka, M.M.
Controlled fire use in early humans might have trigge-
red the evolutionary emergence of tuberculosis. *Proc.
Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2016**, *113*, 9051–6.
12. Kappelman, J.; Alçiçek, M.C.; Kazancı, N.; Schultz, M.;
Özkul, M.; Şen, Ş. First Homo erectus from Turkey and
implications for migrations into temperate Eurasia. *Am.
J. Phys. Anthropol.* **2008**, *135*, 110–116.
13. Comas, I.; Coscolla, M.; Luo, T.; Borrell, S.; Holt, K.E.;
Kato-Maeda, M.; Parkhill, J.; Malla, B.; Berg, S.; Thwai-
tes, G.; et al. Out-of-Africa migration and Neolithic co-
expansion of Mycobacterium tuberculosis with modern
humans. *Nat. Genet.* **2013**, *45*, 1176–82.
14. Oppenheimer, S. Out-of-Africa, the peopling of conti-
nents and islands: tracing uniparental gene trees across
the map. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **2012**,
367, 770–84.
15. Paulson, T. Epidemiology: A mortal foe. *Nature* **2013**,
502, S2–3.
16. Tiemersma, E.W.; van der Werf, M.J.; Borgdorff, M.W.;
Williams, B.G.; Nagelkerke, N.J.D. Natural history of tu-
berculosis: duration and fatality of untreated pulmo-
nary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic
review. *PLoS One* **2011**, *6*, e17601.
17. Arias, L.; Cardona, P.; Català, M.; Campo-Pérez, V.;
Prats, C.; Vilaplana, C.; Julián, E.; Cardona, P.-J. Cording
Mycobacterium tuberculosis Bacilli Have a Key Role in
the Progression towards Active Tuberculosis, Which is
Stopped by Previous Immune Response. *Microorga-
nisms* **2020**, *8*, 228.
18. Ragonnet, R.; Flegg, J.A.; Brilleman, S.L.; Tiemersma,
E.W.; Melsew, Y.A.; McBryde, E.S.; Trauer, J.M. Revisi-
ting the Natural History of Pulmonary Tuberculosis: A
Bayesian Estimation of Natural Recovery and Mortality
Rates. *Clin. Infect. Dis.* **2020**.
19. Cardona, P.-J.; Català, M.; Prats, C. The Origin and
Maintenance of Tuberculosis Is Explained by the Induc-
tion of Smear-Negative Disease in the Paleolithic. *Pat-
hog. (Basel, Switzerland)* **2022**, *11*.
20. Stead, W.W. Pathogenesis of a first episode of chronic
pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of resi-
duals of the primary infection or exogenous reinfecti-
on? *Am. Rev. Respir. Dis.* **1967**, *95*, 729–45.
21. Cardona, P.J.; Llatjós, R.; Gordillo, S.; Díaz, J.; Ojangu-
ren, I.; Ariza, A.; Ausina, V. Evolution of granulomas in
lungs of mice infected aerogenically with Mycobacteri-
um tuberculosis. *Scand. J. Immunol.* **2000**, *52*, 156–63.
22. Cardona, P.J. RUTI: A new chance to shorten the trea-
tment of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis*
2006, *86*, 273–289.
23. Cardona, P.-J. A dynamic reinfection hypothesis of la-
tent tuberculosis infection. *Infection* **2009**, *37*.
24. Cáceres, N.; Tapia, G.; Ojanguren, I.; Altare, F.; Gil, O.;
Pinto, S.; Vilaplana, C.; Cardona, P.J. Evolution of foamy
macrophages in the pulmonary granulomas of expe-
rimental tuberculosis models. *Tuberculosis* **2009**, *89*,
175–182.
25. Johnson, G.R.; Morawska, L. The Mechanism of Breath
Aerosol Formation. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.*
2009, *22*, 229–237.
26. Comstock, G.W. How much isoniazid is needed for
prevention of tuberculosis among immunocompetent
adults? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **1999**, *3*, 847–50.
27. Cardona, P.J. The Progress of Therapeutic Vaccination
with Regard to Tuberculosis. *Front Microbiol* **2016**.
28. Barry, C.E.; Boshoff, H.I.; Dartois, V.; Dick, T.; Ehrt, S.;
Flynn, J.; Schnappinger, D.; Wilkinson, R.J.; Young, D.
The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the bi-
ology and intervention strategies. *Nat. Rev. Microbiol.*
2009, *7*, 845–55.
29. Gengenbacher, M.; Kaufmann, S.H.E. *Mycobacterium
tuberculosis* : success through dormancy. *FEMS Micro-
biol. Rev.* **2012**, *36*, 514–532.
30. Webb, W.R. Thin-section CT of the secondary pulmo-
nary lobule: anatomy and the image—the 2004 Fleisc-
hner lecture. *Radiology* **2006**, *239*, 322–38.
31. Gil, O.; Díaz, I.; Vilaplana, C.; Tapia, G.; Díaz, J.; Fort, M.;
Cáceres, N.; Pinto, S.; Caylà, J.; Corner, L.; et al. Granu-
loma encapsulation is a key factor for containing tuber-
culosis infection in minipigs. *PLoS One* **2010**, *5*, e10030.
32. Kramnik, I.; Dietrich, W.F.; Demant, P.; Bloom, B.R.
Genetic control of resistance to experimental infection
with virulent Mycobacterium tuberculosis. *Proc. Natl.
Acad. Sci.* **2000**, *97*, 8560–8565.
33. Vilaplana, C.; Marzo, E.; Tapia, G.; Diaz, J.; Garcia, V.;
Cardona, P.-J. Ibuprofen Therapy Resulted in Signifi-
cantly Decreased Tissue Bacillary Loads and Increased

- Survival in a New Murine Experimental Model of Active Tuberculosis. *J. Infect. Dis.* **2013**, *208*, 199–202.
34. Marzo, E.; Vilaplana, C.; Tapia, G.; Diaz, J.; Garcia, V.; Cardona, P.-J. Damaging role of neutrophilic infiltration in a mouse model of progressive tuberculosis. *Tuberculosis* **2014**, *94*, 55–64.
 35. Cardona, P.-J. What We Have Learned and What We Have Missed in Tuberculosis Pathophysiology for a New Vaccine Design: Searching for the “Pink Swan.” *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 556.
 36. Bru, A.; Cardona, P.-J. Mathematical Modeling of Tuberculosis Bacillary Counts and Cellular Populations in the Organs of Infected Mice. *PLoS One* **2010**, *5*, e12985.
 37. Prats, C.; Vilaplana, C.; Valls, J.; Marzo, E.; Cardona, P.-J.; López, D. Local Inflammation, Dissemination and Coalescence of Lesions Are Key for the Progression toward Active Tuberculosis: The Bubble Model. *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 33.
 38. Nogueira, I.; Català, M.; White, A.D.; Sharpe, S.A.; Bechini, J.; Prats, C.; Vilaplana, C.; Cardona, P.-J. Surveillance of Daughter Micronodule Formation Is a Key Factor for Vaccine Evaluation Using Experimental Infection Models of Tuberculosis in Macaques. *Pathogens* **2023**, *12*, 236.
 39. Cardona, P.-J. The key role of exudative lesions and their encapsulation: lessons learned from the pathology of human pulmonary tuberculosis. *Front. Microbiol.* **2015**, *6*, 612.
 40. DOCK, W. Effect of posture in alveolar gas tension in tuberculosis: explanation for favored sites of chronic pulmonary lesions. *AMA. Arch. Intern. Med.* **1954**, *94*, 700–8.
 41. Lee, J.; Remold, H.G.; Jeong, M.H.; Kornfeld, H. Macrophage apoptosis in response to high intracellular burden of Mycobacterium tuberculosis is mediated by a novel caspase-independent pathway. *J. Immunol.* **2006**, *176*, 4267–74.
 42. Cardona, P.-J. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. *Enfermedades Infecc. y Microbiol. Clin. (English ed.)* **2018**, *36*, 38–46.

INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS. PREMI FUNDACIÓ CATALANA DE TRASPLANTAMENT

PREEMPTIVE SIMULTANEOUS PANCREAS KIDNEY TRANSPLANTATION HAS SURVIVAL BENEFIT TO PATIENTS

MONTAGUD i MARRAHI, Enrique

Diversos protocols d'assignació d'òrgans donen prioritat als receptors de trasplantament simultani de pàncrees i ronyó (SPK) a la llista d'espera per mitigar el major risc cardiovascular dels pacients amb Diabetis Mellitus en diàlisi. No obstant, la informació disponible sobre l'impacte del SPK *preemptive* (abans de l'inici de diàlisi) en els resultats del receptor i dels empelts és, tanmateix, controvertida.

Així, en aquest estudi es va explorar la influència del SPK *preemptive* en la supervivència dels pacients i de l'empelt mitjançant una anàlisi retrospectiva de la base de dades de la OPTN/UNOS, incloent-hi 9690 receptors d'un trasplantament simultani de pàncrees-ronyó entre el 2000 i el 2017, que es van comparar amb una cohort de receptors d'un SPK *non-preemptive* (després de l'inici de diàlisi) i una cohort de diabètics receptors d'un trasplantament renal aïllat *preemptive*. Es va aplicar una anàlisi estadística ponderada mitjançant un *propensity score* per minimitzar el les possibles variables confusores.

Dels 9690 receptors d'un SPK, 1796 (19%) van ser trasplantats abans de l'inici de diàlisi (grup SPK *preemptive*), mentre que 7894 (81%) estaven en diàlisi al moment del trasplantament (grup SPK *non-preemptive*). Per a la cohort global, el temps mitjà de seguiment va ser de 5 [2 - 7] anys. L'edat mitjana va ser lleugerament més alta en el grup *preemptive* ($43,82 \pm 8,92$ vs $41,34 \pm 8,64$ anys, respectivament, $P < 0,0001$). La proporció de pacients amb diabetis tipus 2 va ser més alta en el grup en diàlisi (11% vs 5%, $P < 0,0001$), tot i que la durada de la diabetis va ser més llarga en el grup *preemptive* ($30,01 \pm 9,39$ vs $26,12 \pm 8,79$ anys), $P < 0,0001$).

Pel que fa a les característiques dels donants, l'hàbit tabàquic va ser lleugerament superior en-

tre els donants del grup preventiu (11% vs 9%, $P = 0,01$). No hi va haver altres diferències significatives entre ambdós grups pel que fa a les característiques dels donants.

Després d'aplicar la ponderació estadística, no es van observar diferències significatives entre ambdós grups ni per a les característiques del receptor ni del donant.

La supervivència dels pacients a 1, 5 i 10 anys després del SPK va ser del 97,6%, 91,7% i 78,9% en el grup *preemptive*, respectivament. Per als receptors d'un SPK *non-preemptive*, la supervivència va ser significativament menor, sent 96,6%, 88,8% i 71,8% per als mateixos períodes de temps, respectivament (Log Rank $P < 0,0001$) (Fig. 1). Després de la ponderació, la SPK *non-preemptive* es va associar amb un augment del risc de mort del receptor en comparació amb l'estratègia *preemptive* (HR 1,66 [IC del 95% 1,32-2,09], $P < 0,0001$).

Per explorar més la possible influència del temps en diàlisi pretrasplantament de la diàlisi abans de la SPK al grup de diàlisi, aquesta cohort es va dividir en dos subgrups segons el temps de diàlisi abans del trasplantament (< 12 vs ≥ 12 mesos) i també es va comparar amb el grup *preemptive*. Els receptors amb un temps en diàlisi < 12 mesos van mostrar taxes de supervivència més altes en comparació amb els seus homòlegs amb ≥ 12 mesos en diàlisi pretrasplantament (97,5%, 91,0% i 74,7% vs 96,2%, 88,1% i 70,9% als 1, 5 i 10 anys). No obstant això, el grup *preemptive* es va mantenir com el grup amb les taxes de supervivència més altes (Log Rank $P < 0,0001$ per a totes les comparacions). Després de la ponderació IPTW, un temps en diàlisi ≥ 12 mesos abans del trasplantament es va associar amb un augment del risc de mort del receptor (HR 1,78 [IC

del 95% 1,42-2,24], $P < 0,0001$), mentre que la diàlisi durant <12 mesos va demostrar una tendència, però no va arribar a la significació estadística (HR 1,32 [IC 95% 0,99 – 1,75], $P = 0,06$) (Taula 2).

Quan es van comparar els receptors de SPK preemptive amb els receptors diabètics d'un trasplantament aïllat de ronyó *preemptive*, la supervivència dels pacients als 1, 5 i 10 anys va ser superior al grup SPK *preemptive* (Log Rank $P < 0,001$) (Fig. 2). L'anàlisi de regressió de Cox va mostrar que el trasplantament renal aïllat preemptive en pacients diabètics es va associar amb un augment del risc de mort del pacient ($P = 0,003$), independentment del tipus de donant (cadàver o viu).

La supervivència de l'empelt de pàncrees a 1, 5 i 10 anys després del trasplantament va ser del 92,2%, 86,0% i 80,5% per al grup *preemptive*. Aquestes taxes de supervivència no van diferir significativament de les del grup non-preemptive (93,5%, 84,6% i 76,1% a 1, 5 i 10 anys després del trasplantament, Log Rank $P = 0,57$), ni es van associar amb un risc superior de pèrdua de l'empelt de pàncrees (HR 1,09 [IC 95% 0,93 - 1,29], $P = 0,30$) (Taula 2).

La supervivència de l'empelt de pàncrees també va ser similar si es té en compte el temps en diàlisi abans del trasplantament (93,8%, 84,6% i 76,4% vs 93,4%, 84,7% i 75,9% a 1, 5 i 10 anys després del trasplantament per a <12 i ≥12 mesos, respectivament; Log Rank $P = 0,85$ per a totes les comparacions). Després de la ponderació IPTW, ni el temps en diàlisi <12 mesos abans del SPK (HR 1,05 [IC 95% 0,85-1,30], $P = 0,64$) ni ≥ 12 mesos (HR 1,11 [IC 95% 0,93-1,31], $P = 0,93$ -1,31], $P = 0,0$) es van associar amb un augment del risc de pèrdua de l'empelt de pàncrees.

La supervivència de l'empelt renal va ser significativament més alta en el grup preemptive, amb taxes de supervivència renal del 97,8%, 91,4% i 84,3% a 1, 5 i 10 anys després del SPK, respectivament, en comparació amb el 97,63%, 88,1% i

75,4% per grup en diàlisi en els mateixos períodes de temps (Log Rank $P < 0,0001$). Després de la ponderació IPTW, el SPK *non-preemptive* es va associar amb un augment del risc de pèrdua d'empelt renal (HR 1,46 [IC del 95% 1,18-1,81], $P = 0,001$).

Quan es va considerar el temps de diàlisi abans del SPK, els receptors en diàlisi ≥ 12 mesos abans del trasplantament van mostrar les taxes de supervivència renal més baixes en comparació amb els receptors amb un temps en diàlisi <12 mesos i amb el grup preemptive (98,4%, 90,2% i 77,6% per el <12 mesos vs 97,4%, 87,3% i 74,3% per a ≥ 12 mesos de diàlisi a 1, 5 i 10 anys després del trasplantament, respectivament; Log Rank $P < 0,0001$ per a totes les comparacions). Després de la ponderació IPTW, la diàlisi ≥ 12 mesos abans del SPK es va associar amb un augment del risc de pèrdua de l'empelt renal (HR 1,53 [IC del 95% 1,23 - 1,91], $P < 0,0001$), però no es va observar cap associació per a un temps en diàlisi <12 mesos ($P = 0,13$).

Quan es van comparar els receptors d'un SPK *preemptive* amb els receptors d'un trasplantament renal aïllat *preemptive*, la supervivència de l'empelt renal va ser comparable entre ambdós grups ($P = 0,55$). A l'anàlisi de regressió de Cox ajustada per IPTW, el trasplantament renal aïllat *preemptive* es va associar significativament amb un augment del risc de pèrdua d'empelt renal en comparació amb el SPK *preemptive* ($P = 0,002$).

En conclusió, al present estudi observem que el trasplantament simultani de pàncrees-ronyó *preemptive* millora significativament la supervivència del receptor i de l'empelt renal després del trasplantament. Aquesta troballa reforça les recomanacions dels experts en què els pacients amb Malaltia Renal Crònica Terminal i Diabetis Mellitus que són potencialment elegibles per rebre un SPK han de derivar -se el precoçment possible per al seu estudi previ al trasplantament i permetre la inclusió i, eventualment, l'accés al trasplantament abans de l'inici de la diàlisi.

Figura 1. Supervivència del receptor als grups de SPK *preemptive* i *non-preemptive* (diàlisi)

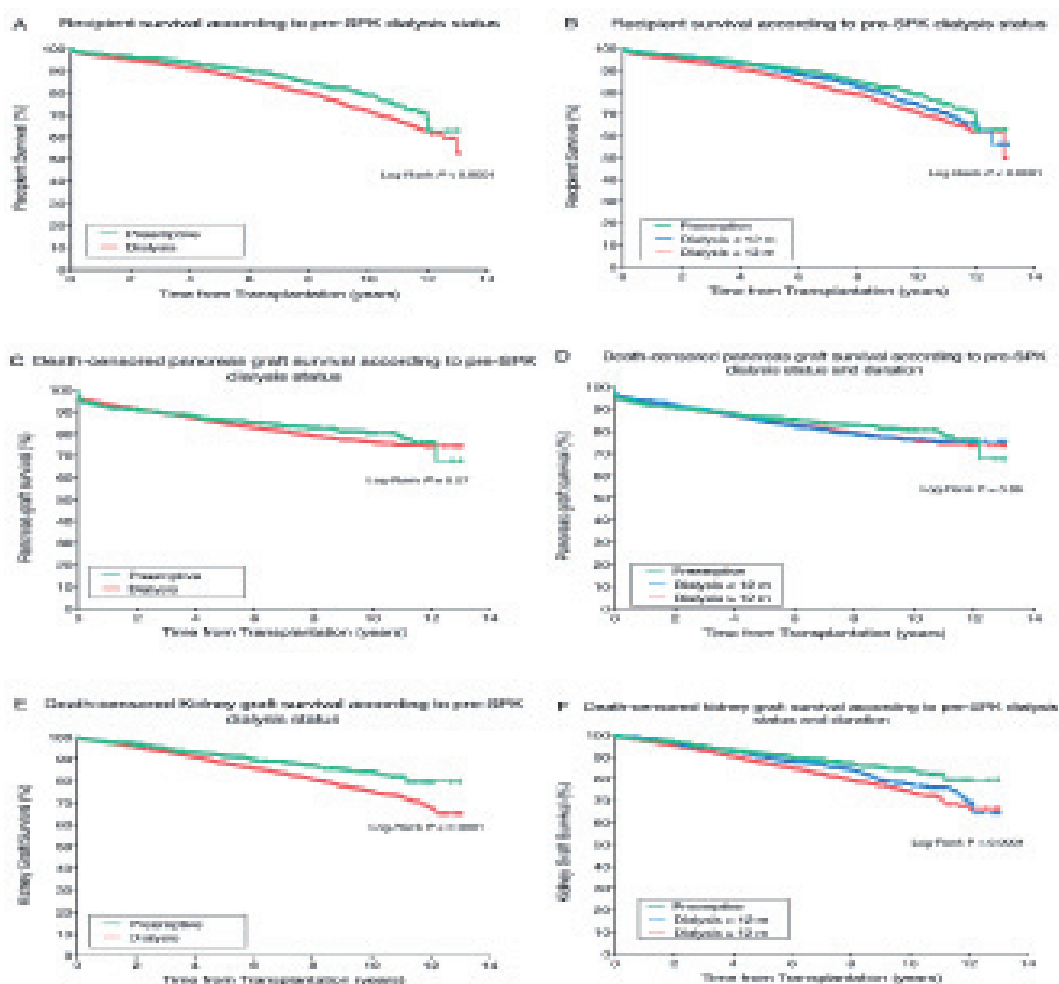
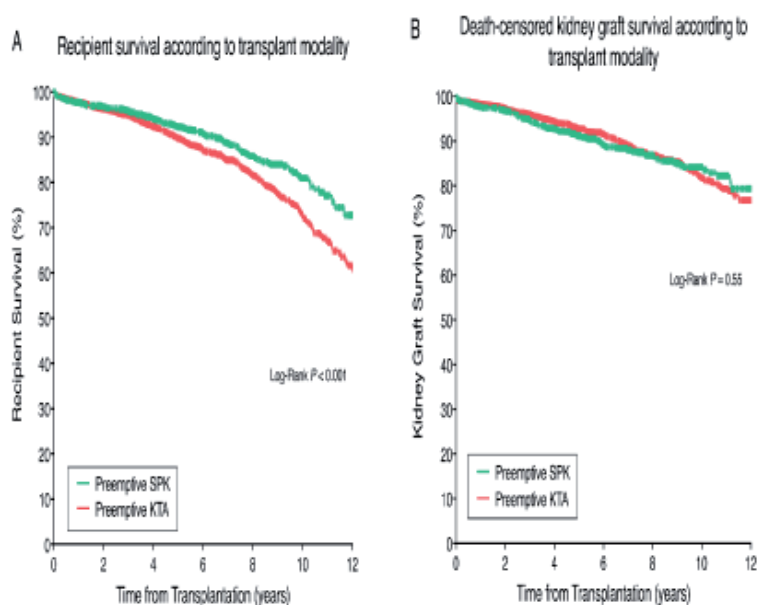


Figura 2. Supervivència del receptor als grups de SPK *preemptive* i trasplantament renal aïllat *preemptive* (*preemptive KTA*)



INGRÉS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

AVALUACIÓ I SEGUIMENT DEL FILLS/ES DE PACIENTS AMB ESQUIZOFRÈNIA O TRASTORN BIPOLAR: DETECCIÓ PRECOÇ I LÍNIES DE FUTUR

CASTRO i FORNIELES, Josefina

Paraules clau: *fills de pacients, esquizofrènia, trastorn bipolar, nens i adolescents*

El darrer informe de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) assenyalava que una de cada vuit persones al món té un trastorn mental greu i que una de cada quatre el tindrà al llarg de la seva vida. Entre els trastorns mentals que més discapacitat produeixen (mesurada en anys de vida ajustats en funció de la discapacitat o AVAD) trobem l'esquizofrènia (ES) i, el trastorn bipolar (TB). Quan parlem de nens i adolescents, els estudis existents ens indiquen que la prevalença de psicopatologia oscil·la entre el 14 i el 31% (OMS, dades de l'OMS, consultat el 24 d'abril de 2023; (Lynch et al., 2022). La infància i adolescència són dos períodes de canvi, de desenvolupament tant a nivell biològic com psico-social, patir un trastorn psicopatològic durant aquestes fases pot tenir importants repercussions durant la vida adulta. Donada la rellevància en prevalença i discapacitat dels problemes de salut mental, la detecció precoç i la prevenció són dos aspectes molt importants en la planificació de l'atenció a la població. La detecció primerenca i el tractament des de l'inici dels primers símptomes són predictors de millor pronòstic. Per tant, els estudis que ajuden a detectar els nens i adolescents amb un risc de patir aquestes malalties es converteixen en eines fonamentals per anticipar algun tipus d'intervenció per prevenir la patologia o algunes de les seves conseqüències.

L'ES i el TB són dos trastorns mentals severos amb una important repercussió en la vida dels pacients, de les seves famílies i de les persones que

els envolten. Totes dues malalties tenen una heretabilitat elevada que oscil·la entre el 80 i el 85%, per aquest motiu els fills de pacients amb esquizofrènia (Fills-ES) o trastorn bipolar (Fills-TB) són considerats població d'alt risc per patir aquestes i altres patologies. S'estima que el 4% de la població del G7 (grup compost pels set països més industrialitzats) té un diagnòstic d'ES o trastorn afectiu (el TB entre ells). Això vol dir que més trenta-cinc milions d'adults al món tenen un d'aquests diagnòstics i, per tant, tenint en compte l'heretabilitat de tots dos trastorns, els seus fills (es calcula que en torn vuit o deu milions de nens i adolescents) tenen un risc augmentat de patir aquests o altres tipus de psicopatologia (Ellersgaard et al., 2018; Maziade, 2017). A més, a la darrera dècada s'ha recollit prou evidència científica que demostra que ES i TB compateixen part de la seva base genètica així com alguns símptomes clínics, neurocognitius i alteracions cerebrals. De fet, els Fills-ES tenen un risc gairebé dos cops més elevat que la població general de desenvolupar un trastorn afectiu i a la inversa, els Fills-TB tenen sis cops més possibilitats de desenvolupar ES que la població general. Tot plegat fa que estudiar conjuntament els Fills-ES i els Fills-TB tingui implicacions importants en el nostre coneixement dels processos etiològics, marcadors de vulnerabilitat així com de les trajectòries evolutives de totes dues patologies. En aquest context sorgeix l'estudi "Bipolar And Schizophrenia Young offspring Study" conegut com estudi BASYS.

Aquest projecte respon a la necessitat d'estudiar els nens i adolescents amb un risc incrementat per patir ES i TB des d'una perspectiva diferent. La major part dels estudis fets fins al moment eren transversals i malgrat les evidències existents que relacionaven ES i TB, els nens d'alt risc per totes dues patologies eren estudiats per separat, sense possibilitat de fer una comparativa entre tots dos. A més a més, en moltes ocasions es barrejaven diferents tipus de familiars de primer grau (fills i germans) o fins i tot diferents tipus de patologies. El projecte BASYS estudia els Fills-ES i Fills-TB de forma conjunta amb l'objectiu de poder trobar marcadors de vulnerabilitat comuns i específics per cada patologia i s'enfoca no únicament en el risc de patir ES o TB sinó en el risc de patir qualsevol tipus de psicopatologia.

Així el 2007 es va iniciar el primer estudi del projecte BASYS amb finançament de l'"Instituto de Salud Carlos III" mitjançant un projecte del "Fondo de Investigación en Salud (FIS)". I gràcies al finançament obtingut d'aquesta institució i de la Fundació Marató de TV3 i la Generalitat de Catalunya mitjançant el Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS), el reclutament de l'estudi no s'ha aturat mai. Això ha fet que en els darrers quinze anys s'hagin avaluat més de 350 nens i adolescents, s'hagin pogut realitzar les visites de seguiment als dos, quatre, vuit, deu i dotze anys, s'hagin inclòs noves variables a l'estudi com l'epigenètica i s'hagin pogut desenvolupar programes d'intervenció específics per les necessitats dels Fills-ES i Fills-TB.

Aquest projecte va ser, doncs, un dels primers a comparar Fills-ES, Fills-TB i Controls, demostrant l'existència d'un gradient de severitat en el que els Fills-ES tenien uns percentatges més elevats de psicopatologia (58,5%) que els Fills-TB (36,7%) i els Controls (17,8%) mentre que els Fills-TB mostraven uns percentatges intermedis entre els Fills-ES i els Controls. Concretament, els Fills-ES mostraven taxes més altes de TDAH (46,3%) que els Fills-TB (17,6%) i els Controls (7,5%). En canvi, els trastorns de l'estat d'ànim com ara la depressió, eren més prevalents únicament en el grup Fills-TB (15,6%

comparat amb el 4,9% dels Fills-ES i el 4,7% dels Controls). Això va posar de manifest dues coses, en primer lloc, tant els Fills-ES com els Fills-TB semblaven donar mostres de símptomes precoços a la infància i adolescència i, en segon lloc, obria la porta a estudiar si el TDAH i la depressió estaven presents en aquestes mostres com a marcadors de risc (Sanchez-Gistau et al., 2015). Als dos anys de seguiment, vàrem observar que els tres grups augmentaven els seus percentatges de psicopatologia arribant els Fills-ES a una prevalença del 68%, els Fills-TB a una prevalença del 42% i a una del 27% els Controls. A més a més, els Fills-ES tenien més símptomes psicòtics prodròmics (símptomes que es manifesten abans de desenvolupar la malaltia, però que no arriben a tenir prou intensitat o severitat per diagnosticar el trastorn) i un pitjor funcionament psico-social (capacitat de les persones de funcionar adequadament a l'àmbit social, personal i acadèmic) que els altres dos grups. Els Fills-TB semblava que continuaven tenint un patró entremig entre els Fills-ES i els Controls (De la Serna, Ilzarbe, et al., 2020). Actualment, treballem en la comparativa dels tres grups després de quatre anys de seguiment. Els resultats, encara sense publicar, ens mostren que els Fills-ES tenen gairebé tres cops més risc de patir un trastorn psicopatològic que els Controls (HR 2,82; IC 95% 1,71-4,65), i els Fills-TB tenen gairebé dos cops més que els Controls (HR 1,82; IC95% 1,18-2,82). Particularment els Fills-ES tenen fins a set cops més risc de ser diagnosticats de TDAH (HR 7,07; IC 95% 3,34-14,94) i fins a onze de patir un trastorn de conducta (HR 11,70; IC95% 2,48-55,25). Els Fills-TB tenen gairebé tres cops més risc que els Controls de tenir un trastorn de l'estat d'ànim (HR 2,96; IC95% 1,34-6,51). Respecte a la taxa de conversió a ES o a TB a la nostra mostra, cap subjecte ha estat diagnosticat d'esquizofrènia, però avui dia (seguiment a vuit anys) un 8,9% dels F-ES han desenvolupat un trastorn psicòtic no especificat i cap d'ells ha desenvolupat un TB. Entre els Fills-TB, un 1,45% ha desenvolupat un trastorn psicòtic i un 3,6% ha estat diagnosticat de TB mentre que cap dels Controls ha estat diagnosticat d'ES o TB.

Una part molt interessant de la valoració clínica és l'estudi del paper que hi juguen en el risc de psicopatologia algunes característiques dels pares com ara el funcionament psico-social, l'estatus socioeconòmic o l'edat dels pares al naixement. Els resultats preliminars mostren que un bon funcionament psico-social dels pares és un factor protector en el risc de psicopatologia dels fills (HR 0,95; IC 95% 0,93-0,98; $p < 0,001$) així com tenir un estatus socioeconòmic alt (HR 0,98; IC 95% 0,97-0,99; $p = 0,011$) (De la Serna et al., en preparació).

Respecte a l'àrea neurocognitiva, la primera valoració que es va realitzar dels Fills-ES i els Fills-TB va observar que tots dos grups tenien més dificultats cognitives que els Controls (De la Serna et al., 2016; Sánchez-Gutiérrez et al., 2019). Analitzats conjuntament, tornàvem a veure tres perfils de severitat en els que els Fills-ES tenien més dificultats neurocognitives i a més àrees que els Fills-TB i els Controls. A més a més, també es van poder determinar similituds i diferències entre els Fills-ES i Fills-TB. Tots dos grups compartien dificultats a l'àrea de la memòria visual, però els Fills-ES presentaven dificultats de memòria verbal i de treball que no s'observaven als Fills-TB i els Fills-TB mostrava en dificultats a velocitat de processament (de la Serna et al., 2017). Els dos anys de seguiment ens van oferir la primera instantània de com evolucionen les funcions cognitives en Fills-ES, Fills-TB i Controls. Els resultats van demostrar que les funcions cognitives es desenvolupaven diferent als tres grups. Així, els Fills-ES van mantenir les dificultats observades al moment basal, mentre que els Fills-TB van millorar el seu funcionament a velocitat de processament i a les funcions executives (De la Serna, Camprodon-Boadas, et al., 2020).

A nivell de neuroimatge, l'estudi BASYS és un dels pocs que compara l'estructura cerebral de Fills-ES i Fills-TB. Els resultats van determinar que els Fills-ES tenien menys substància grisa (SG) a determinades àrees del cervell com ara al còrtex frontal o l'ínsula que els Controls, sense que es trobessin diferències significatives entre els Fills-TB i els Controls (Sugranyes et al., 2015). Això recolzava

aquest perfil de major severitat en els Fills-ES que en els altres dos grups que ja havíem observat tant a nivell clínic com a nivell cognitiu. També es van analitzar com evolucionaven aquestes diferències al llarg del temps i com es relacionaven amb l'aparició dels primers símptomes de l'espectre psicòtic. Es va observar que els Fills-ES i Fills-TB que desenvolupaven símptomes de l'espectre psicòtic al llarg del temps tenien un aprimament cortical progressiu i una superfície cortical total basal i un volum de SG basal menor que els Fills-ES i els Fills-TB que no desenvolupaven els símptomes (Sugranyes et al., 2021).

L'estudi BASYS ens ha permès col·laborar amb el consorci ENIGMA (Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis-Relatives Working Group). Els grups de treball ENIGMA són grups de col·laboració internacional que agrupen els investigadors d'una mateixa àrea, amb l'objectiu de facilitar la publicació conjunta de treballs científics que permetin la inclusió de grans mostres de subjectes que donin lloc a conclusions molt més robustes i fiables. El primer estudi realitzat amb aquest mètode va aplegar un total de 1228 familiars de primer grau de pacients amb ES, 852 familiars de primer grau de pacients TB i 2246 Controls i va observar que els familiars de primer grau de pacients amb ES tenien un menor volum de SG i substància blanca a nivell cortical, cerebel·lar i talàmic. A més a més, el còrtex era significativament més prim i el tercer ventricle més gran que el dels Controls. Els familiars de primer grau de pacients TB en canvi, tenien més volum total intracraneal que els Controls (de Zwarte et al., 2019). Una segona col·laboració amb ENIGMA va integrar les dades provinents de la neuroimatge i la cognició (de Zwarte et al., 2020). Analitzant una mostra de 5795 individus es va concloure que els familiars de primer grau de pacients amb ES tenien un menor gruix cortical que els Controls. Tot i controlant pel coeficient intel·lectual les diferències a nivell d'estructura cerebral continuaven observant-se, indicant que els processos del neurodesenvolupament són diferents als dos grups.

Per últim, en l'àrea de genètica el projecte BASYS va proposar analitzar per primer cop les diferències en freqüències de genotip dels polimorfismes localitzats en gens implicats en el neurodesenvolupament i la plasticitat sinàptica comparant Fills-ES i Fills-TB i Controls. Es van estudiar un total de 244 SNPs (de l'anglès Single Nucleotide Polymorphism) i van observar que hi havia diferències entre els grups a dos polimorfismes concrets: CACNA1C rs10848683 i SYNE1 rs214950 que ja havien estat prèviament relacionats amb ES i TB i que, per tant, podien estar conferint un major risc de desenvolupar aquestes patologies en individus que ja tenien un risc més elevat a causa de la seva història familiar (Gassó et al., 2016).

Tot i que la genètica és un factor amb un pes important en aquestes malalties, els efectes de les variants genètiques individuals són petits. Per aquest motiu hem començat l'estudi dels "Polygenic Risk Score (PRS)" en els Fills-ES i Fills-TB. Els PRS estan dissenyats amb l'objectiu de valorar la naturalesa poligenètica de malalties complexes de manera que tenen el potencial de quantificar els efectes del risc genètic acumulatiu de diversos trastorns. El "Psychiatric Genomic Consortium" va realitzar un dels estudis GWAS més amplis fins a la data. Aquest estudi va incloure 36.989 pacients amb ES i 113.075 Controls, i va permetre calcular els PRS per 108 loci (Ripke et al., 2014). Respecte els PRS per TB, la mateixa entitat va realitzar l'estudi GWAS amb una mostra de 20.352 pacients i va observar 30 loci que explicaven el 8% de la variància (Stahl et al., 2019). Tant els PRS d'ES com de TB han demostrat la seva eficàcia en discriminar pacients i persones d'alt risc clínic de Controls. Molt recentment, fruit de la col·laboració entre els investigadors d'arreu del món que recluten les set cohorts de familiars de primer grau de pacients amb ES o TB (la cohort BASYS entre elles) s'ha estudiat el paper dels PRS en el risc de trastorns de l'estat d'ànim i psicosis (Zwicker et al., 2023). Aquest estudi ha permès aplegar un total de 1884 participants dels quals 1339 eren fills de pacients amb trastorns psicòtics com l'ES o trastorns de l'estat d'ànim com el TB. Les conclusions d'aquest estudi són que els PRS

de neuroticisme (dimensió de personalitat que fa referència a la tendència de les persones a experimentar emocions negatives), esquizofrènia, depressió, TDAH i benestar subjectiu s'associaven al debut dels trastorns de l'estat d'ànim i els trastorns psicòtics. Però, un cop controlada la història de familiar només el PRS de neuroticisme i el de benestar subjectiu capturaven el risc de trastorn psicòtic i de l'estat d'ànim. En l'estudi BASYS, els resultats preliminars, encara no publicats, suggereixen que Fills-ES i Fills-TB amb puntuacions PRS més desfavorables per a depressió major i cognició són més susceptibles de mostrar símptomes psicòtics subclínic en presència de factors de risc ambientals, una pista prometedora per al desenvolupament d'eines per a la detecció de riscos i la intervenció primerenca. Tot i els indubtables avantatges que aporta l'estudi del PRS, aquests no són capaços de detectar canvis deguts a factors ambientals o processos de maduració que sí que poden ser captats pels estudis d'epigenètica. Els rellotges epigenètics estan basats en la metilació de l'ADN (Hannum et al., 2013; Horvath, 2013) i són predictors epigenètics de l'edat cronològica. L'acceleració epigenètica de l'edat ha estat relacionada amb patologies neuropsiquiàtriques com l'ES, el TB o la depressió (Fries et al., 2020; Higgins-Chen et al., 2020). Actualment, el projecte BASYS treballa en l'estudi dels canvis epigenètics dels Fills-ES i els Fills-TB en comparació amb un grup control.

Totes aquestes troballes, a més d'apuntar cap a alteracions en el neurodesenvolupament dels Fills-ES i Fills-TB, apuntaven a un possible increment del risc de desenvolupar trastorns mentals greus durant la vida adulta. Als darrers anys el projecte va avançar cap a provar l'efectivitat d'una intervenció psicològica en els Fills-ES i Fills-TB. Aquesta intervenció pretenia potenciar la reserva cognitiva en tots dos grups. La reserva cognitiva es defineix com la capacitat del cervell per compensar el dany neurològic, de manera que a major reserva cognitiva, major capacitat per compensar les alteracions i les dificultats derivades de la patologia. La intervenció consisteix en un tractament grupal dissenyat per potenciar la reserva cognitiva incrementant totes

les àrees que han demostrat estar associades. Els resultats preliminars de l'estudi d'intervenció, encara no publicats, són encoratjadors. Així, es va observar que el grup de Fills-ES i Fills-TB que va realitzar la intervenció, reduïa el nivell de la simptomatologia depressiva ($F=8,174$; $p=0,006$), i millorava el funcionament psicosocial ($F=7,285$; $p=0,008$) en comparació amb aquells Fills-ES i Fills-TB que no havien realitzat el tractament.

El projecte BASYS continua fent el seguiment dels Fills-ES i Fills-TB intentant traspasar l'edat de risc per totes dues patologies. A més, donat que no tot pot explicar-se per la genètica, també centra els esforços en l'estudi de la interacció gen i ambient que ens permetrà tenir una visió molt més ajustada dels factors de risc. Paral·lelament, es continua treballant en la intervenció psicològica, ampliant la mostra també a les persones que ja han iniciat la malaltia.

Tot i que els marcadors de risc són importants per identificar a les persones més vulnerables de patir trastorns psiquiàtrics, no es poden oblidar dels factors que augmenten la resiliència. Aproximadament entre un 20 i un 40% dels Fills-ES i Fills-TB no desenvolupen cap trastorn psicopatològic i tenen un bon funcionament psicosocial. Saber quins són els factors que potencien aquesta resiliència és fonamental de cara a desenvolupar intervencions les més efectives possibles. Amb aquest objectiu actualment s'està treballant en un nou projecte que analitzarà els factors de resiliència en població de risc per ES i TB.

Per últim, encara queda per analitzar el paper dels pares, més enllà del seu diagnòstic psicopatològic en la patologia dels fills. El projecte europeu "Running in the Family" (projecte HORIZON-HLTH-2021-STAYHLTH-01) en el que es col·labora estudia la transmissió intergeneracional de l'ES i TB reunint conjunts de dades genètiques, epigenètiques i de neuroimatge de grans cohorts poblacionals i d'alt risc que fins ara s'havien analitzat per separat.

En conclusió, els Fills-ES i Fills-TB tenen prevalences més altes de psicopatologia, més dificultats cognitives i més alteracions a nivell genètic i d'es-

tractura cerebral que la població general. Identificar aquests marcadors de vulnerabilitat és un punt clau per la detecció i intervenció precoç de la psicopatologia que millori el pronòstic a llarg termini.

BIBLIOGRAFIA

- De la Serna, E., Camprodon-Boadas, P., Ilzarbe, D., Sugranyes, G., Baeza, I., Moreno, D., Díaz-Caneja, C. M., Rosa-Justicia, M., Llorente, C., Ayora, M., Borrás, R., Torrent, C., Bernardo, M., & Castro-Fornieles, J. (2020). Neuropsychological development in the child and adolescent offspring of patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: A two-year follow-up comparative study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 103. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109972>
- De la Serna, E., Ilzarbe, D., Sugranyes, G., Baeza, I., Moreno, D., Rodríguez-Toscano, E., Espliego, A., Ayora, M., Romero, S., Sánchez-Gistau, V., & Castro-Fornieles, J. (2020). Lifetime psychopathology in child and adolescent offspring of parents diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder: a 2-year follow-up study. *European Child and Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01500-z>
- De la Serna, E., Sugranyes, G., Sanchez-Gistau, V., Rodríguez-Toscano, E., Baeza, I., Vila, M., Romero, S., Sanchez-Gutierrez, T., Penzol, M. J., Moreno, D., & Castro-Fornieles, J. (2017). Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 183. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.007>
- De la Serna, E., Vila, M., Sanchez-Gistau, V., Moreno, D., Romero, S., Sugranyes, G., Baeza, I., Llorente, C., Rodríguez-Toscano, E., Sánchez-Gutierrez, T., & Castro-Fornieles, J. (2016). Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 65. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.08.014>
- De Zwarte, S. M. C., Brouwer, R. M., Agartz, I., Alda, M., Aleman, A., Alpert, K. I., Bearden, C. E., Bertolino, A., Bois, C., Bonvino, A., Bramon, E., Buimer, E. E. L., Cahn, W., Cannon, D. M., Cannon, T. D., Caseras, X., Castro-Fornieles, J., Chen, Q., Chung, Y., van Haren, N. E. M. (2019). The Association Between Familial Risk and Brain Abnormalities Is Disease Specific: An ENIGMA-Relatives Study of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 86(7). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.03.985>
- de Zwarte, S. M. C., Brouwer, R. M., Agartz, I., Alda, M., Alonso-Lana, S., Bearden, C. E., Bertolino, A., Bonvino, A., Bramon, E., Buimer, E. E. L., Cahn, W., Canales-Rodríguez, E. J., Cannon, D. M., Cannon, T. D., Caseras, X., Castro-Fornieles, J., Chen, Q., Chung, Y., De la Serna, E., ... van Haren, N. E. M. (2020). Intelligence, education-

- nal attainment, and brain structure in those at familial high-risk for schizophrenia or bipolar disorder. *Human Brain Mapping*. <https://doi.org/10.1002/hbm.25206>
- Ellersgaard, D., Jessica Plessen, K., Richardt Jepsen, J., Soeborg Spang, K., Hemager, N., Klee Burton, B., Jerlang Christiani, C., Gregersen, M., Søndergaard, A., Uddin, M. J., Poulsen, G., Greve, A., Gantriis, D., Mors, O., Nordentoft, M., & Elgaard Thorup, A. A. (2018). Psychopathology in 7-year-old children with familial high risk of developing schizophrenia spectrum psychosis or bipolar disorder – The Danish High Risk and Resilience Study - VIA 7, a population-based cohort study. *World Psychiatry*, 17(2), 210–219. <https://doi.org/10.1002/wps.20527>
- Fries, G. R., Bauer, I. E., Scaini, G., Valvassori, S. S., Walss-Bass, C., Soares, J. C., & Quevedo, J. (2020). Accelerated hippocampal biological aging in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 22(5), 498–507. <https://doi.org/10.1111/bdi.12876>
- Gassó, P., Sánchez-Gistau, V., Mas, S., Sugranyes, G., Rodríguez, N., Boloc, D., de la Serna, E., Romero, S., Moreno, D., Moreno, C., Díaz-Caneja, C. M., Lafuente, A., & Castro-Fornieles, J. (2016). Association of CACNA1C and SYNE1 in offspring of patients with psychiatric disorders. *Psychiatry Research*, 245. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.08.058>
- Hannum, G., Guinney, J., Zhao, L., Zhang, L., Hughes Guy, Sadda, S., Klotzle Brandy, Bibikova, M., Fan, J.-B., Gao, Y., Deconde, R., Chen, M., Rajapakse, I., Friend, S., Ideker, T., & Zhang, K. (2013). Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*, 49(2), 359–367.
- Higgins-Chen, A. T., Boks, M. P., Vinkers, C. H., Kahn, R. S., & Levine, M. E. (2020). Schizophrenia and Epigenetic Aging Biomarkers: Increased Mortality, Reduced Cancer Risk, and Unique Clozapine Effects. *Biological Psychiatry*, 88(3), 224–235. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.01.025>
- Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, 14(R115), 2–19.
- Lynch, S., McDonnell, T., Leahy, D., Gavin, B., & McNicholas, F. (2022). Prevalence of mental health disorders in children and adolescents in the Republic of Ireland: a systematic review. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 1–12. <https://doi.org/10.1017/ipm.2022.46>
- Maziade, M. (2017). At Risk for Serious Mental Illness — Screening Children of Patients with Mood Disorders or Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 376(10), 910–912.
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K. H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Bege-
mann, M., Belliveau, R. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Sanchez-Gistau, V., Romero, S., Moreno, D., de la Serna, E., Baeza, I., Sugranyes, G., Moreno, C., Sanchez-Gutierrez, T., Rodríguez-Toscano, E., & Castro-Fornieles, J. (2015). Psychiatric disorders in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder: A controlled study. *Schizophrenia Research*, 168(1–2), 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.034>
- Sánchez-Gutiérrez, T., Rodríguez-Toscano, E., Llorente, C., de la Serna, E., Moreno, C., Sugranyes, G., Romero, S., Calvo, A., Baeza, I., Sánchez-Gistau, V., Espliego, A., Castro-Fornieles, J., & Moreno, D. (2019). Neuropsychological, clinical and environmental predictors of severe mental disorders in offspring of patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01044-7>
- Stahl, E. A., Breen, G., Forstner, A. J., McQuillin, A., Ripke, S., Trubetskoy, V., Mattheisen, M., Wang, Y., Coleman, J. R. I., Gaspar, H. A., de Leeuw, C. A., Steinberg, S., Pavlides, J. M. W., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Pers, T. H., Holmans, P. A., Richards, A. L., Abbott, L., ... Sklar, P. (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nature Genetics*, 51(5), 793–803. <https://doi.org/10.1038/S41588-019-0397-8>
- Sugranyes, G., de la Serna, E., Ilzarbe, D., Pariente, J. C., Borrás, R., Romero, S., Rosa, M., Baeza, I., Moreno, M. D., Bernardo, M., Vieta, E., & Castro-Fornieles, J. (2021). Brain structural trajectories in youth at familial risk for schizophrenia or bipolar disorder according to development of psychosis spectrum symptoms. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 62(6), 780–789. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13321>
- Sugranyes, G., De La Serna, E., Romero, S., Sanchez-Gistau, V., Calvo, A., Moreno, D., Baeza, I., Díaz-Caneja, C. M., Sanchez-Gutierrez, T., Janssen, J., Bargallo, N., & Castro-Fornieles, J. (2015). Gray Matter Volume Decrease Distinguishes Schizophrenia From Bipolar Offspring During Childhood and Adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(8). <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.05.003>
- Zwicker, A., Fullerton, J. M., Mullins, N., Rice, F., Hafeman, D. M., van Haren, N. E. M., Setiaman, N., Merranko, J. A., Goldstein, B. I., Ferrera, A. G., Stapp, E. K., de la Serna, E., Moreno, D., Sugranyes, G., Herrero, S. M., Roberts, G., Toma, C., Schofield, P. R., Edenberg, H. J., ... Uher, R. (2023). Polygenic Scores and Onset of Major Mood or Psychotic Disorders Among Offspring of Affected Parents. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220476>

Sessions Científiques. 250 anys de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

L'IMPACTE DELS PROJECTES POST-GENÒMICS EN CIÈNCIES DE LA SALUT*GUIGÓ i SERRA, Roderic*

L'any 2001, el president dels Estats Units, Bill Clinton, i el primer ministre del Regne Unit, Tony Blair, anunciaven conjuntament els primers esborranys de la seqüència del genoma humà, un projecte finançat majoritàriament pels National Institutes of Health (NIH) dels Estats Units. Aquests esborranys foren presentats com una fita en la història de la ciència que canviaria per sempre més la manera com enteníem la biologia humana i, en particular, la manera de lluitar contra les malalties. Hom passaria d'una medicina que «detecta i tracta» les malalties a una medicina que «prediu i evita» que les malalties es manifestin.

Aquelles expectatives aviat es demostraren exagerades. A final de la dècada dels noranta, hom acceptava que la seqüència del genoma tenia un valor limitat a l'hora de predir les malalties. La seqüència del genoma d'una espècie especifica els trets biològics que defineixen uns organismes, en el cas dels éssers humans, el color de la pell, dels ulls, del cabell, l'alçada, el tipus sanguini, etcètera, i també, efectivament, la predisposició a patir determinades malalties. Tanmateix, la manera com aquestes instruccions estan codificades en el genoma és molt més complexa d'allò que anticipàvem a principis del mil·lenni, i encara ens és majoritàriament desconeguda en entrar en la seva tercera dècada.

Per tal de maximitzar el valor mèdic de la seqüència del genoma humà, els NIH, en concret el National Human Genome Research Institute (NHGRI), va iniciar projectes de recerca amb dos objectius genèrics principals. El primer d'aquests objectius era caracteritzar la diversitat genòmica humana. Els esborranys publicats a principis dels anys 2000 corresponien a la seqüència d'un únic

individu, però persones diferents tenim genomes diferents i es per això que exhibim trets biològics diferents, incloent-hi la predisposició diferent a patir determinades malalties. L'obtenció de la primera seqüència del genoma humà va involucrar centenars de científics, va durar més de 10 anys i va tenir un cost de 3000 milions de dòlars. Amb la tecnologia disponible a principis dels anys 2000, obtenir la seqüència d'un segon genoma era impossible. Tanmateix, a finals dels anys 2000 es va produir una revolució tecnològica en el camp de la seqüència dels àcids nucleics (la matèria que conforma el genoma) i el cost i l'esforç necessari per obtenir seqüències genòmiques es va abaratir exponencialment. Era possible, per primer cop, obtenir la seqüència del genoma de molt individus.

Un projecte pioner en aquest sentit va ser «el projecte dels 1000 genomes», que es va desenvolupar entre el 2008 i el 2015, i que tenia com a objectiu la caracterització de la variabilitat genòmica de l'espècie humana. Aquest projecte, que no estava associat a l'estudi de cap malaltia en concret, va ser seguit pel International Cancer Genome Consortium (ICGC), el qual tenia com a objectiu obtenir la seqüència del genoma dels tumors en diferents tipus de càncer. Espanya hi va participar amb la seqüenciació del genoma de la leucèmia limfàtica crònica. Aquests projectes van permetre identificar variants genètiques que ocorren preferentment en diferents tipus de tumors.

L'ICGC és només un exemple de molts altres projectes de seqüenciació genòmica que han identificat variants genètiques associades a malalties particulars, com ara la diabetis, el Parkinson o moltes malalties coronàries. Aquests estudis, que es coneixen com a estudis d'associació al llarg de tot el genoma (GWAS, *genome-wide association*

studies), han posat de manifest que la base genètica de les malalties és molt més complexa del que s'esperava. La majoria de malalties més prevalents estan associades a centenars de variants genètiques diferents, cada una de les quals té, sovint, un efecte gairebé imperceptible. A finals de la dècada dels 2010, s'havien descrit gairebé 140.000 associacions entre variants genètiques i malalties. Aquesta informació, tanmateix, és útil per predir la predisposició de cadascú de nosaltres a patir determinades malalties i l'eventual resposta al tractament.

És per això que, a mida que el cost de la seqüenciació genòmica continua reduint-se, molts països han iniciat els anomenats Projectes Nacionals de Medicina de Precisió.

L'objectiu d'aquests projectes és incloure la seqüència del genoma en la història clínica dels ciutadans, per tal que sigui utilitzada en la diagnosi i tractament de les malalties. El Regne Unit és el país que es troba més avançat en aquest sentit. S'hi han seqüenciat més de 100.000 genomes de pacients de càncer o de malalties rares i l'objectiu és arribar a 500.000 genomes l'any 2025. El fet que moltes dades genòmiques siguin obtingudes en el marc dels sistemes nacionals de salut dificulta la recerca científica. Els estudis d'associació (GWAS) són més potents quan més gran és la cohort de pacients que s'estudia, però els sistemes de salut, per motius de confidencialitat, són molt reticents a distribuir les dades dels pacients, encara més fora de les fronteres dels seus països. És per això que han sorgit iniciatives per tal de fer compatible la confidencialitat de les dades dels pacients amb el seu ús en la recerca científica. La més important d'aquestes iniciatives és la Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH). La GA4GH desenvolupa estàndards tècnics que permeten compartir dades mantenint-ne la confidencialitat. Una altra iniciativa important, en la qual el nostre país hi juga un paper molt rellevant, és el European Genomephenome Archive (EGA), una base de dades sofisticada mantinguda conjuntament pel Centre de Regulació Genòmica a Barcelona i l'Institut Europeu de Bioinformàtica a Cambridge, en la qual es

deposita tota la informació genòmica que s'utilitza en la recerca biomèdica.

La informació genòmica és particularment rellevant quan està associada a informació fenotípica. La iniciativa més important en aquests moments és l'anomenat UK BioBank al Regne Unit. Aquest projecte ha reclutat 500.000 voluntaris entre els anys 2006 i 2010, en edats compreses entre els 40 i els 69 anys, i en farà un seguiment durant trenta anys: anàlisis de sang i d'orina, mesures de pes, pressió arterial, ritme cardíac, imatges de ressonància magnètica de la caròtida, ossos, cor, cervell i articulacions, informació sobre l'estil de vida, etcètera. Aquestes dades es creuen amb la informació en la seqüència del genoma per tal d'identificar com la informació genètica afecta el fenotip dels individus al llarg del temps. Es tracta d'una base de dades d'una importància excepcional i ha estat molt rellevant, per exemple, per identificar la base genètica de la resposta diferencial a la infecció amb SARS-CoV-2.

En paral·lel a la caracterització de la variabilitat genòmica en l'espècie humana i de com aquesta afecta els trets biològics dels individus, el segon gran objectiu de la recerca post-genòmica ha estat intentar esbrinar quins són els mecanismes biològics mitjançant els quals la seqüència del genoma determina aquests trets. Els estudis de GWAS són meres associacions estadístiques; simplement ens diuen genètica està associada a un tret biològic, per exemple el color dels ulls, però no ens diuen la raó perquè la variant fa que els ulls siguin d'un color o d'un altre. Els estudis encaminats a identificar quines regions són funcionals en el genoma i com funcionen s'anomenen precisament de Genòmica Funcional. Un dels principals projectes en aquesta àrea és l'anomenada *Encyclopedia of DNA Elements* (ENCODE), la qual, iniciada l'any 2003, ha tingut una durada de 20 anys. Les dades produïdes per ENCODE han estat crucials per identificar regions en el genoma que tenen rellevància en càncer, malalties autoimmunes i al·lèrgies, malalties neuronals i psiquiàtriques, cardiovasculars, etcètera. Un altre projecte de genòmica funcional molt im-

portant és el projecte *Genotype-Tissue Expression* (GTEx), en el qual s'ha caracteritzat com funciona el genoma en òrgans i teixits diferents, mitjançant l'estudi de l'expressió dels gens.

En resum, des de la finalització del projecte original del genoma humà, ara fa més de vint anys, els avenços en la comprensió de la informació genòmica han estat extraordinaris. Hem descobert centenars de milers de variants genètiques implicades en la manifestació i el desenvolupament de les malalties, i hem catalogat els elements en el genoma que confereixen funcionalitat i els òrgans, teixits i condicions en els quals funcionen. Hi ha, tanmateix, una tercera línia de recerca postgenòmica, que fins fa poc semblava, erròniament, més allunyada de l'interès biomèdic. L'espècie humana és només una dels milions d'espècies que habiten

la terra, i una àrea de recerca emergent en aquests moments, la medicina evolutiva, intenta identificar factor genètics implicats en malalties, mitjançant la comparació de la seqüència del genoma de moltes espècies diferents. Per exemple, recentment, mitjançant la comparació del genoma de 400 espècies de vertebrats, hom ha determinat el risc d'aquestes espècies de ser hostes del SARS-CoV-2. En aquests moments, hi ha en marxa una iniciativa, el *Earth Biogenome Project* (EBP), que té com a objectiu l'obtenció de la seqüència del genoma de les aproximadament dos milions d'espècies eucariotes conegudes. El nostre país participa en aquest projecte mitjançant la Iniciativa Catalana per l'EBP (CBP) a través de la qual volem contribuir significativament a un dels projectes més importants de la història de la biologia.



Ponent Dr. Guigó i Serra

Sessions Científiques. 250 anys de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

CÈL·LULES MARE DEL CÀNCER: QUÈ HEM APRÈS FINS AVUI?

BIGAS i SALVANS, Anna

Les cèl·lules mare són cèl·lules capaces de donar lloc a tots els tipus cel·lulars del nostre organisme, són totipotents. Des de fa anys existeixen cèl·lules mare es poden generar i cultivar al laboratori i són capaces de donar lloc a gairebé tots els teixits i es diuen pluripotents. Hi ha, però, altres tipus de cèl·lules mare que són específiques de cada teixit i que són difícils de generar o de mantenir in vitro. En el nostre laboratori estudiem com es generen les cèl·lules mare de la sang o hematopoètiques (CMH) durant el desenvolupament embrionari per conèixer quins senyals necessiten i així poder algun dia reproduir aquest procés in vitro, al laboratori.

Estudiar les cèl·lules mare també ens ajuda a investigar com curar el càncer. Actualment, està demostrat que els tumors o leucèmies es mantenen o es reproduïen mantenint una població que imita a les cèl·lules mare. Són cèl·lules més quiescents, fins i tot adormides, que tenen un gran potencial de proliferació i de supervivència. En el laboratori utilitzem els nostres coneixements sobre les cèl·lules mare normals per dissenyar noves estratègies de tractament del càncer i leucèmia.

CÈL·LULES MARE PLURIPOTENTS

Les cèl·lules mare embrionàries (CME), també conegudes com a cèl·lules mare pluripotents (CMP), són línies cel·lulars derivades de la massa cel·lular interna de blastocists(1,2). Es cultiven en condicions específiques que preserven la seva capacitat d'autorenovació. Una font no embrionària de cèl·lules PSC es pot obtenir reprogramant cèl·lules somàtiques mitjançant la introducció de factors de transcripció específics (Sox2, Oct4, myc, klf4) que induïen la pluripotència(3). Un cop reprogramades, les PSC induïdes (iPSC) encara són pluripotents amb característiques gairebé idèntiques a les PSC. Ambdós tipus de PSC poden ser

induídes a diferenciar-se cap a qualsevol tipus cel·lular sota condicions específiques(4). La pluripotència o la capacitat de diferenciar-se en diferents llinatges es pot avaluar in vivo mitjançant la formació de teratomes en injectar les PSC en receptors murins; o in vitro, definint els senyals adequats (citoquines o petites molècules) que activen diferents vies de senyalització i generen tipus cel·lulars «a la carta». Les possibilitats que ofereixen aquestes cèl·lules per generar productes cel·lulars terapèutics són molt grans. Durant anys, els investigadors han intentat imitar el desenvolupament in vivo de les CMH a partir de precursors hemogènics (HE) i mesodèrmics mitjançant la incubació amb factors específics. La majoria de les condicions condueixen a la generació de cèl·lules hematopoètiques que s'assemblen a l'ona primitiva, la que només genera cèl·lules diferenciades però no cèl·lules mare.

Les cèl·lules pluripotents poden formar cossos embrionaris, que són estructures 3D que s'assemblen als embrions primerencs, constituïdes per cèl·lules multipotents i diferenciades de les tres capes germinals. Actualment s'ha desenvolupat un tipus d'estructura 3D que té un alt nivell d'organització cel·lular semblant als embrions i que s'anomena gastruloid(5). Els gastruloides són organoides embrionaris resultants de l'agregació d'un nombre precís de PSC que, en condicions de cultiu definides, desenvolupen una organització que imita l'embrió primerenc dels mamífers. Després de 7 dies de cultiu, els gastruloides procedents de cèl·lules pluripotents de ratolí desenvolupen una complexa organització espacial amb derivats de les tres capes germinals disposats respecte a tres eixos ortogonals d'una manera que reflecteix l'organització de l'embrió de ratolí a E9.5. Els gastruloides manquen de cervell i de teixits extraembrionaris, però contenen progenitors dels altres òrgans i teixits del cos.

LES CÈL·LULES MARE HEMATOPOÈTIQUES.

Les CMH donen lloc a diferents tipus de progenitors intermedis que formen tots els tipus de cèl·lules sanguínies als organismes adults. No obstant això, durant el desenvolupament embrionari, la jerarquia hematopoètica és diferent i hi ha una hematopoesi independent de les CMH6.

En els vertebrats, es produeixen tres onades hematopoètiques a l'embrió després de la gastrulació: 1) a la primera onada es formen eritròcits, macròfags i megacariòcits primitius per sostenir el requeriment inicial d'oxigen i la remodelació dels teixits; 2) a la segona onada es formen progenitors eritroides i mieloides (EMP), que es convertiran en macròfags residents al teixit de llarga durada; 3) i a la tercera té lloc a la regió aorta-gònada-mesonefros (AGM) i es produeix la detecció de les primeres CMH amb capacitat de regeneració sanguínia *in vivo* després del trasplantament. Les cèl·lules de la segona i tercera onada es generen a partir d'un subtipus especialitzat de cèl·lules endotelials anomenat endoteli hemogènic. Poc després de la seva formació, les CMH migren al fetge fetal, on s'autoregeneren activament i adquireixen característiques de CMH definitives/adultes.

Les CMH són la font de trasplantament per a diferents indicacions terapèutiques en què cal substituir el sistema hematopoètic. A causa de la rellevància clínica d'aquestes aplicacions, i de la manca de donants compatibles HLA per a alguns pacients, hi ha un gran interès en la generació d'aquestes cèl·lules *in vitro*. Entendre els esdeveniments que guien l'especificació de les CMH és crucial, no sols per a fins de medicina regenerativa, sinó també per a una millor comprensió de la transformació leucèmica. En aquest sentit, és important dissecar les vies de senyalització implicades en l'especificació de les CMH i com la seva desregulació pot conduir al desenvolupament de diferents tipus de leucèmia. S'han descrit diferents vies de senyalització que són crítiques per a una formació adequada de les CMH a la regió AGM7. En particular, s'ha descrit que les vies WNT/ β -CATENINA, HEDGEHOG, BMPs/SMADs, JAK/STATs, àcid retinoic, Notch i les vies inflamàtores convergeixen i activen les proteïnes de

remodelació de la cromatina i els factors de transcripció que regulen el procés de transició endotelial-hematopoètica.

Les vies de senyalització del desenvolupament poden influir en la quantitat de conversió d'EHT, però el més rellevant és que la seva activitat ha d'estar regulada estretament per obtenir CMH sanes. Per exemple, les cèl·lules que se sotmeten a l'EHT requereixen l'activitat de Notch, això no obstant necessiten reduir els nivells d'activació en comparació amb les veïnes endotelials(8). En aquest escenari específic, la sobreactivació o la inactivació de Notch resulta en l'eliminació del procés de generació de CMH. Els nivells d'activitat de Notch estan altament regulats pels lligands de Notch, Jagged1 i Delta-like 4 i la seva interacció amb el receptor Notch. De la mateixa manera, l'activitat de Wnt/catenina és necessària en un moment molt específic de la formació de les CMH i no ho és després(9). Les BMP/SMAD són una altra via activa a l'EHT primerenca; de l'activitat de les CMH a l'AGM quan es tracta tant amb l'activador de BMP4 com amb l'inhibidor de BMPER(10). Totes aquestes vies haurien de convergir en l'activació de set factors de transcripció (heptad) necessaris per a les CMH (SCL, LYL1, LMO2, GATA2, RUNX1, ERG i FLI-1).

En resum, hi ha molts senyals de desenvolupament que són importants en l'especificació d'EHT i CMH, però, tots ells han d'estar estretament regulats i coordinats a la mateixa cèl·lula per produir un CMH, creant possiblement una estocasticitat molt ajustada que podria explicar la raresa d'aquest esdeveniment.

LES CÈL·LULES MARE TUMORALS O LEUCÈMIQUES.

Aquestes vies de senyalització són també rellevants en els processos tumorals i en molts casos els gens implicats són oncogens importants.

És el cas de Notch, que en leucèmia limfoblàstica aguda de tipus T (LLA-T) és un dels oncogens *drivers* més freqüents. En el nostre laboratori hem vist com l'activació aberrant de Notch té una incidència directa sobre el número de cèl·lules iniciadores de leucèmia T en un model de ratolí(11).

Això ens permet buscar tractaments complementaris que puguin erradicar aquestes cèl·lules com hem fet en el cas de Wnt. Recentment també hem identificat els gens que regulen la via de Wnt en LLA-T i hem vist que estan implicats en la resistència a la quimioteràpia. Més concretament, hi ha una firma de gens regulats per Wnt que ens poden identificar els pacients que no respondran a la quimioteràpia i que com a conseqüència tenen més mal pronòstic(12). En altres estudis, hem investigat les mutacions existents en les cèl·lules de recaiguda de pacients de LLA-T per identificar aquells canvis en el DNA que poden afavorir l'existència d'aquestes cèl·lules(13).

No només en leucèmies són importants els programes embrionaris que regulen les cèl·lules mare. En càncer de còlon, junt amb el nostre col·laborador Dr. Lluís Espinosa, hem identificat una firma de gens que s'expressen en l'intestí embrionari i que quan els trobem expressats en càncer de còlon ens poden identificar pacients amb pitjor pronòstic. Aquestes cèl·lules amb firmes embrionàries tenen una capacitat més gran d'entrar en un estat quiescent en resposta a la quimioteràpia i així sobreviure al tractament(14).

En resum, les cèl·lules mare ens poden proporcionar grans oportunitats terapèutiques per tractar diverses malalties en les quals es necessiti la regeneració de teixits i al mateix temps ens ajuden a entendre el càncer i com buscar noves estratègies terapèutiques per evitar la supervivència de les cèl·lules tumorals.

REFERÈNCIES

1. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981;292:154-6.
2. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282:1145-7.
3. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126:663-76.
4. Murry CE, Keller G. Differentiation of embryonic stem cells to clinically relevant populations: lessons from embryonic development. *Cell*. 2008;132:661-80.
5. van den Brink SC, Alemany A, van Batenburg V, Moris N, Blotenburg M, Vivie J, et al. Single-cell and spatial transcriptomics reveal somitogenesis in gastruloids. *Nature*. 2020;582:405-9.
6. Dzierzak E, Bigas A. Blood development: hematopoietic stem cell dependence and independence. *Cell Stem Cell*. 2018;22:639-51.
7. Perrimon N, Pitsouli C, Shilo BZ. Signaling mechanisms controlling cell fate and embryonic patterning. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4:a005975.
8. Gama-Norton L, Ferrando E, Ruiz-Herguido C, Liu Z, Guiu J, Islam AB, et al. Notch signal strength controls cell fate in the haemogenic endothelium. *Nat Commun*. 2015;6:8510.
9. Ruiz-Herguido C, Guiu J, D'Altri T, Ingles-Esteve J, Dzierzak E, Espinosa L, et al. Hematopoietic stem cell development requires transient Wnt/beta-catenin activity. *J Exp Med*. 2012;209:1457-68.
10. McGarvey AC, Rybtsov S, Souilhol C, Tamagno S, Rice R, Hills D, et al. A molecular roadmap of the AGM region reveals BMPER as a novel regulator of HSC maturation. *J Exp Med*. 2017;214:3731-51.
11. Gekas C, D'Altri T, Aligue R, Gonzalez J, Espinosa L, Bigas A. Beta-catenin is required for T-cell leukemia initiation and MYC transcription downstream of Notch1. *Leukemia*. 2016;30:2002-10.
12. García-Hernández V, Arambilet D, Guillén Y, Lobo-Jarne T, Maqueda M, Gekas C, et al. β -Catenin activity induces an RNA biosynthesis program promoting therapy resistance in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *EMBO Mol Med*. 2023 Jan 4;e16554. doi: 10.15252/emmm.202216554. Online ahead of print.
13. Sentis I, González S, Genesca E, García-Hernández V, Muinos F, González C, et al. The evolution of relapse of adult T cell acute lymphoblastic leukemia. *Genome Biol*. 2020;21:284.
14. Sole L, Lobo-Jarne T, Álvarez-Villanueva D, Alonso-Maranon J, Guillén Y, Guix M, et al. p53 wild-type colorectal cancer cells that express a fetal gene signature are associated with metastasis and poor prognosis. *Nat Commun*. 2022;13:2866.



Ponent Dra. Bigas i Salvans

Sessions Científiques. 250 anys de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

DIAGNÒSTIC DE LES NEOPLÀSIES LIMFOIDES. DEL MICROSCOPI A LA SEQÜENCIACIÓ DE CÈL·LULES AÏLLADES

CAMPO i GÜERRI, Elias

Les neoplàsies limfoides són un grup molt heterogeni de tumors derivats de cèl·lules del sistema immune, fonamentalment limfòcits B i T, en diverses fases de la seva diferenciació i activació. Estudis epidemiològics internacionals mostren que la freqüència global d'aquests tumors es va incrementar a pràcticament tot el món en les dues últimes dècades del segle passat amb una tendència més recent a l'estabilització. La causa d'aquesta variació no és ben coneguda però una part fonamentalment d'aquest augment es pot relacionar amb la gran pandèmia de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana que facilitava el desenvolupament de limfomes agressius. Els estudis epidemiològics també mostren que en les dos últimes dècades s'observa un descens en la mortalitat global per aquest tipus de tumors. Un efecte que s'atribueix a la millora dels tractaments que per altra banda requereixen un diagnòstic més precís per poder adoptar les mesures més adients amb els malalts.

La conducta biològica i clínica de les neoplàsies limfoides és molt diversa i varia des de tumors molt indolents que poden no necessitar tractament durant molt anys sense comprometre la vida normal del pacient fins a tumors extraordinàriament agressius amb perill de la vida del pacient que requereixen un tractament immediat. L'actual classificació de les neoplàsies limfoides reconeix més d'un centenar d'entitats diferents i les seves variants, cada una d'elles amb peculiaritats morfològiques, fenotípiques, moleculars i clíniques(1). El correcte diagnòstic d'aquestes malalties és clau per poder definir el tractament apropiat per cada malalt. Aquesta decisió és rellevant donat que amb el tractament adequat es poden curar entre el 60-90% d'alguns dels tumors més agressius però, per

altra banda, aquests tractaments no estan exempts de possibles efectes secundaris que cal evitar en els pacients que poden requerir mesures menys intenses o inclús no necessitar un tractament immediat. L'element clau per un correcte tractament és establir amb precisió el diagnòstic anatomopatològic de cada malalt.

EVOLUCIÓ DEL DIAGNÒSTIC EN NEOPLÀSIES LIMFOIDES.

Clàssicament, el diagnòstic anatomopatològic s'ha basat en el reconeixement microscòpic de les alteracions histopatològiques dels teixits neoplàsics. El diagnòstic de les neoplàsies limfoides abans dels anys 1980 es basava en conceptes molt simples com la mida cel·lular (cèl·lules grans o petites) i el seu patró de creixement en forma de nòduls o destruint difusament l'estructura dels ganglis limfàtics. El descobriment de la complexitat del sistema immunitari amb limfòcits B i T, el seus canvis en la morfologia durant l'activació, la seva diferent distribució en regions específiques dels òrgans limfoides i la seva fisiologia particular van fer necessari aplicar aquests conceptes a la interpretació de tumors derivats d'aquestes cèl·lules. És sorprenent com utilitzant el humil microscopi òptic i unes poques tincions histoquímiques, patòlegs com Karl Lennert a Alemanya i el Robert Lukes als Estats Units van relacionar la variable histopatologia de les neoplàsies limfoides amb les diverses fases de la diferenciació dels limfòcits i inclús van reconèixer limfomes derivats de limfòcits B i T aplicant tècniques de la immunologia en els teixits(2). Tanmateix, la simple morfologia té limitacions rellevants, ja que tumors amb característiques similars al microscopi poden tenir evolucions clíniques molt diferents. Un exemple és el del limfoma fol·licular o el limfoma de cèl·lules del mantell. Els dos tenen

cèl·lules petites amb nuclis irregulars i poden créixer formant nòduls però la seva conducta clínica és extraordinàriament diferent amb una mitjana de supervivència dels malats amb els tractaments actuals de més de 9 anys en el primer cas i de 4-5 anys en el segon. L'aproximació terapèutica ha de ser molt diferent.

El desenvolupament en la dècada dels anys 1980 de tècniques que permetien identificar en els teixits o en cèl·lules en suspensió proteïnes específiques per mitjà d'anticossos marcats amb elements fluorescents o colorimètrics va ampliar extraordinàriament la capacitat diagnòstica. Aquestes tècniques immunohistoquímiques o de citometria de flux podien identificar desenes d'elements que caracteritzen el fenotip d'aquests tumors i proteïnes oncogèniques que defineixen amb precisió el tipus tumoral. També permeten caracteritzar activitats biològiques com la capacitat proliferativa que es relacionen més precisament amb la conducta clínica dels mateixos.

El descobriment del càncer com una malaltia genètica i la presència d'alteracions cromosòmiques específiques en determinats tumors va suposar un estímul per incloure l'anàlisi citogenètica de forma rutinària en el diagnòstic de les neoplàsies hematològiques en general(3). En aquesta línia es van desenvolupar sondes d'ADN marcades amb fluorocroms que faciliten la visualització en els teixits i cèl·lules neoplàsiques d'alteracions com translocacions, delecions i amplificacions per mitjà de la hibridació in situ fluorescent. D'aquesta manera, el microscopi va permetre establir el diagnòstic integrant la morfologia del tumors, canvis moleculars a través de la seva expressió proteica i pertorbacions genètiques.

El desenvolupament de les tècniques de la reacció en cadena de la polimerasa juntament amb la seqüenciació de l'ADN van introduir el diagnòstic molecular en l'anatomia patològica en els anys 1990. Aquestes tècniques permeten determinar si una població cel·lular de limfòcits B o T és clonal o policlonal, una informació que, si bé no és determinant, és de gran ajuda en el diagnòstic diferencial dels limfomes i processos inflamatoris molt exuberants que poden imitar neoplàsies.

EL CONEIXEMENT GENÒMIC, NOUS REPTES I PERSPECTIVES.

El desenvolupament del Projecte del Genoma Humà i la seva primera publicació el 2003 va possibilitar el disseny de noves tecnologies per analitzar globalment alteracions en l'estructura i expressió del conjunt dels gens d'un organisme(4). Aquestes metodologies basades fonamentalment en els denominats *microarrays*, petites plataformes en les quals s'imprimeixen tots els gens humans a estudiar, han permès descobrir nous tipus tumorals, crear nous models pronòstics i han identificat noves vies i possibles dianes terapèutiques. Tanmateix, no han trobat una manera d'incorporar-se a la pràctica clínica. La nova generació de tecnologies de seqüenciació del DNA ha revolucionat la identificació d'alteracions genòmiques en les malalties, particularment en càncer, al poder llegir de forma completa un genoma en un temps relativament curt i a preus assequibles. Per altra banda, l'adaptació d'aquestes tecnologies per la lectura de regions més o menys extenses del genoma ha facilitat la seva incorporació a la rutina de la pràctica clínica en àmbits del diagnòstic i la identificació de possibles dianes terapèutiques. L'any 2008 es va publicar el genoma complet d'una malaltia neoplàsica, una leucèmia aguda mieloblàstica, descobrint noves mutacions oncogèniques i obrint així aquestes tecnologies a l'estudi del càncer(5). La possibilitat d'elucidar de forma exhaustiva les alteracions genòmiques del càncer era un projecte ingent que es va desenvolupar a través de la creació del Consorci Internacional del Genoma del Càncer, un model paradigmàtic de treball col·laborador per abordar les noves perspectives i desafiaments que plantejava la seqüenciació de genomes complets i la seva aplicació a un problema de salut (<https://icgc.org/>)(6).

El Ministeri de Ciència espanyol va obrir una convocatòria per participar en aquest consorci que finalment va resoldre a favor del Consorci del Genoma de la Leucèmia Limfàtica Crònica que vam dirigir amb el professor Carlos López-Otín de la Universitat d'Oviedo. El projecte era un desafiament logístic i conceptual d'una immensa envergadura

i sense experiència prèvia al nostre país (www.cllgenome.es). Vam iniciar els treballs el març de 2009 amb la participació d'investigadors de 17 institucions espanyoles. Aquest projecte ens va obrir també les portes a participar en el projecte de l'Epigenoma Humà, particularment en l'estudi de l'epigenoma de les cèl·lules hematopoètiques i tumors limfoides(7). Després de vuit anys d'intens treball vam poder seqüenciar el genoma de més de 500 pacients i identificar més de 60 nous gens mutats implicats en la malaltia i descoberts per primera vegada en algun tipus de càncer(8,9). Es van desenvolupar noves eines bioinformàtiques per a l'anàlisi dels genomes i es van definir noves directrius bioètiques per a la generació i utilització de la informació genòmica. També vam poder definir els primers epigenomes complets de les diferents cèl·lules limfoides B normals en totes les fases maduratives i la seva comparació amb l'epigenoma de la leucèmia limfàtica crònica i altres tipus de neoplàsies linfoides(10,11). Gràcies a l'impuls d'aquest projecte vam poder iniciar l'anàlisi genòmic d'altres neoplàsies limfoides i poc a poc traslladar aquesta informació i metodologia a la pràctica clínica. En aquests moments forma part ja de la rutina diagnòstica la seqüenciació de panells entre varies desenes a centenars de gens. La detecció de mutacions específiques permet el diagnòstic diferencial entre tumors amb característiques patològiques similars i identifiquen alteracions que determinen tractaments diferents i que prediuen la resistència a determinats fàrmacs(12). En alguns tipus de neoplàsies hematològiques, com les leucèmies agudes, ja es recomana la seqüenciació completa del genoma en la rutina clínica ja que permet identificar tot tipus d'alteracions en una mateixa prova amb implicacions en el tractament dels malalts(13).

LA NOVA FRONTERA: LA SEQÜENCIACIÓ DEL GENOMA I DEL TRANSCRIPTOMA DE CÈL·LULES AÏLLADES.

En els últims anys s'han desenvolupat tècniques que permeten la seqüenciació del transcriptoma i de zones seleccionades del genoma en cèl·lules

aïllades(14). Aquesta possibilitat ha promogut un esforç internacional per la creació d'un atlas complet de totes les cèl·lules de l'organisme humà amb una resolució inèdita (<https://www.human-cellatlas.org>)(14). Aquests estudis ja han identificat noves cèl·lules i estats funcionals de múltiples òrgans prèviament desconegudes. Per altra banda, l'aplicació d'aquestes tecnologies en neoplàsies linfoides comença a evidenciar la gran complexitat dels tumors tant en les pròpies cèl·lules neoplàsiques com en les cèl·lules del seu microambient(15). Aquests estudis permeten també refinar l'anàlisi de l'evolució clonal dels tumors i els canvis que ocorren en les cèl·lules després del tractament amb l'emergència de subclons resistents. La comparació de les cèl·lules neoplàsiques amb les seves contrapartides normals permet identificar canvis específics que poden ajudar en el diagnòstic i tractament.

Recentment hem pogut estudiar l'evolució de la leucèmia limfàtica crònica seqüenciant més de 5000 cèl·lules aïllades en diferents moments de la malaltia des de els seus inicis indolents a la progressió tumoral, la recaiguda després de diversos tractaments i la seva transformació a un limfoma de cèl·lules grans molt agressiu (transformació de Richter)(16). Un dels resultats més sorprenents ha estat el poder identificar, ja en el moment del diagnòstic, les cèl·lules que donen lloc a les recaigudes i a la transformació en l'evolució posterior fins a 19 anys més tard. Aquestes cèl·lules, que podem dir són les llavors d'aquestes complicacions posteriors, ja tenen el perfil d'expressió i les alteracions genòmiques pròpies des de l'inici de la malaltia. Sembla que la cèl·lula mare que ha donat lloc a la leucèmia ha generat múltiples cèl·lules filles amb alteracions genètiques que aniran manifestant-se en el futur. També hem pogut identificar que aquestes cèl·lules tan agressives depenen d'un increment en el metabolisme de la fosforilació oxidativa. Aquest fenomen és al mateix temps una vulnerabilitat que podem aprofitar pel tractament, ja que les cèl·lules deixen de créixer quan inhibim aquesta via metabòlica. Aquestes observacions permeten preveure que en el futur proper podrem aplicar aquestes tècniques en la pràctica clínica i detectar amb gran

sensibilitat cèl·lules amb propietats particulars que facilitaran el diagnòstic, preveure l'evolució de la malaltia i possiblement orientar millor el tractament mes adequat.

En conclusió, hem vist com el diagnòstic de les neoplàsies limfoides, i en general de tot tipus de càncer, es beneficia del desenvolupament tecnològic que permet conèixer millor la biologia de les cèl·lules tumorals. D'aquesta manera, el diagnòstic no solament identifica tumors específics i les seves variants sinó que també aporta informació clau per predir la seva evolució i definir els millors tractaments possibles.

REFERÈNCIES

1. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martínez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140:1229-53.
- 2 Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008;112:4384-99.
3. Rowley JD. Genetics. A story of swapped ends. *Science*. 2013;340:1412-3.
4. Campo E. Whole genome profiling and other high throughput technologies in lymphoid neoplasms — current contributions and future hopes. *Mod Pathol*. 2013;26(Suppl 1):S97-S110.
5. My genome. So what? *Nature*. 2008;456:1.
6. International Cancer Genome Consortium; Hudson TJ, Anderson W, Artez A, Barker AD, Bell C, Bernabé RR, et al. International network of cancer genome projects. *Nature*. 2010;464:993-8.
7. Adams D, Altucci L, Antonarakis SE, Ballesteros J, Beck S, Bird A, et al. BLUEPRINT to decode the epigenetic signature written in blood. *Nat Biotechnol*. 2012;30:224-6.
8. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordóñez GR, Villamor N, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2011;475:101-5.
9. Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R, Villamor N, Gutiérrez-Abril J, Martín-Subero JI, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2015;526:519-24.
10. Kulis M, Heath S, Bibikova M, Queirós AC, Navarro A, Clot G, et al. Epigenomic analysis detects widespread gene-body DNA hypomethylation in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. 2012;44:1236-42.
11. Kulis M, Merkel A, Heath S, Queirós AC, Schuyler RP, Castellano G, et al. Whole-genome fingerprint of the DNA methylome during human B cell differentiation. *Nat Genet*. 2015;47:746-56.
12. Mansouri L, Thorvaldsdóttir B, Laidou S, Stamatopoulos K, Rosenquist R. Precision diagnostics in lymphomas — recent developments and future directions. *Semin Cancer Biol*. 2022;84:170-83.
13. Rosenquist R, Cuppen E, Buettner R, Caldas C, Dreau H, Elemento O, et al. Clinical utility of whole-genome sequencing in precision oncology. *Semin Cancer Biol*. 2022;84:32-9.
14. Rozenblatt-Rosen O, Stubbington MJT, Regev A, Teichmann SA. The Human Cell Atlas: from vision to reality. *Nature*. 2017;550:451-3.
15. Bühler MM, Martín-Subero JI, Pan-Hammarström Q, Campo E, Rosenquist R. Towards precision medicine in lymphoid malignancies. *J Intern Med*. 2022;292:221-42.
16. Nadeu F, Royo R, Massoni-Badosa R, Playa-Albinyana H, García-Torre B, Durán-Ferrer M, et al. Detection of early seeding of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Med*. 2022;28:1662-71.



Ponent Dr. Campo i Güerri

Sessions Científiques. 250 anys de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

IMMUNOTERÀPIA DELS TUMORS: DELS MONOCLONALS A LA TERÀPIA CEL·LULAR

BARNADAS i MOLINS, Agustí

El càncer agrupa un ampli ventall de malalties i representa ser la segona causa de mort en els països desenvolupats. En augmentar l'esperança de vida de la població, la incidència d'aquestes malalties ha anat augmentant progressivament (1). La patogènesi dels tumors és complexa i és el resultat d'un procés de múltiples etapes en què les cèl·lules d'un teixit adquireixen la capacitat de ser tumorigèniques i finalment acaben transformant-se en cèl·lules malignes, algunes d'elles amb capacitat de poder disseminar. En aquest procés intervenen l'activació constant de vies que estimulen la proliferació cel·lular, la capacitat d'evitar els senyals supressors del creixement i de la mort cel·lular, l'estimulació de l'angiogènesi i de la disseminació metastàsica, així com també la reducció de la resposta immunològica, la inestabilitat genòmica i la inducció de processos inflamatoris en el llit tumoral (2).

El tractament del càncer depèn de cada localització i del volum de la malaltia. Quan la malaltia és limitada, usualment es fonamenta en un tractament local amb cirurgia i/o radioteràpia, associat a tractament sistèmic amb quimioteràpia, teràpia endocrina (quan el tumor té criteris de sensibilitat a tractaments hormonals) i en alguns casos amb teràpia dirigida. Quan existeix metàstasi, el tractament inicial acostuma a ser una teràpia sistèmica segons cada localització i les característiques biològiques de la malaltia, en forma de quimioteràpia, teràpia dirigida o teràpia immunològica. Tots els tractaments no estan exempts de poder produir efectes adversos que a voltes poden condicionar la qualitat de vida dels pacients, donat que algun d'ells poden ser permanents, com és el cas de pèrdua d'estructures després d'un procediment quirúrgic, o de fibrosi després d'una irradiació, o bé

toxicitat dels nervis sensitius, cardiotoxicitat associada a determinats citostàtics, entre d'altres. Malgrat realitzar un tractament amb intenció curativa, malauradament en algunes ocasions s'observa una recaiguda de la malaltia, bé a nivell local o a distància, sent un dels reptes actuals la identificació i detecció de la malaltia mínima residual. La seva identificació mitjançant l'estratègia de dosificar les concentracions de DNA tumoral circulant (ctDNA) poden permetre identificar als pacients amb més risc de rebrot o que inclús es poden beneficiar d'estratègies terapèutiques diferents delimitades per aquests tipus de marcador(3).

En la malaltia disseminada, tot i que sovint es pot assolir una resposta al tractament sistèmic, sovint es desenvolupen resistències al tractament general produint la progressió de la malaltia i condicionant l'expectativa de vida dels malalts, requerint avaluar la possibilitat de benefici d'un tractament de segona o fins i tot de tercera línia.

La immunoteràpia ha estat reconeguda com una quarta estratègia pel tractament del càncer i consisteix en potenciar el reconeixement antigènic del sistema immune del individu en front de les cèl·lules tumorals amb les quals usualment tenen una tolerància. De fet, les cèl·lules tumorals eviten ser reconegudes per part dels limfòcits T. No obstant, la possibilitat de poder emprar anticossos adreçats a determinats epítops de les cèl·lules tumorals o bé que trenquin l'equilibri de tolerància entre les cèl·lules tumorals i el sistema immunitari, o bé la seva activació mitjançant estratègies de modificació de determinats clons de limfòcits T ha permès assolir uns resultats terapèutics que fins ara no s'havien observat en situacions de malaltia avançada.

Es poden distingir quatre estratègies: 1) anticossos dirigits a dianes moleculars; 2) immunomoduladors; 3) vacunes; 4) teràpia adoptiva cel·lular.

Un dels eixos en els que es va començar a fonamentar la immunoteràpia fou amb el desenvolupament d'anticossos monoclonals adreçats a dominis específics de determinades cèl·lules. La primera experiència fou amb rituximab, un anticòs monoclonal anti-CD-20, assolint un efecte sorprenent en pacients afectes d'un limfoma no Hodgkin avançat combinat amb quimioteràpia(4). Al cap de poc temps es va sintetitzar l'anticòs trastuzumab adreçat contra el domini IV de la part extracel·lular del receptor HER2. Aquest anticòs impedia el procés d'homò o heterodimerització del receptor i, en associar-lo a quimioteràpia, presentava un efecte sinèrgic molt notable. Al mateix temps l'ancoratge de l'anticòs al receptor de membrana permetia que les cèl·lules fossin reconegudes pel propi sistema immunitari i fossin també destruïdes(5,6). El primer estudi pivotal va comparar l'administració de quimioteràpia combinada amb l'anticòs respecte a l'administració de quimioteràpia sola en pacients amb tumors amb l'amplificació del HER2 i va permetre observar un increment del índex de resposta així com també una duplicació del temps lliure de progressió(6). Més tard, l'addició de trastuzumab a la quimioteràpia primària sistèmica va mostrar un increment del nombre de casos que assolien una remissió completa patològica tant local com axil·lar, així com també en el tractament complementari després del tractament quirúrgic. El fet d'afegir aquest anticòs combinat o no amb quimioteràpia permetia reduir el risc de recaiguda per la malaltia en quasi un 50%. Més tard es va identificar un segon anticòs, el pertuzumab, que s'ancorava en el domini II de la part extracel·lular del receptor, impedint que aquest s'acoblés amb un altre de la seva família. La combinació de trastuzumab i pertuzumab amb quimioteràpia va permetre observar un efecte molt més potent del bloqueig tant en la malaltia avançada(7) com en el tractament neoadjuvant(8). No obstant, en el context del tractament complementari, l'estudi Aphinity, que va comparar l'administració dels dos anticossos res-

pecte a trastuzumab sol, va mostrar una diferència estadísticament significativa de la combinació però amb un impacte clínic baix(9). En altres neoplàsies, com és el càncer de còlon avançat, la combinació d'anticossos monoclonals dirigits contra el receptor del factor de creixement epidèrmic, com són el cetuximab i el panitumumab, varen mostrar un efecte sinèrgic en ser combinats amb quimioteràpia de primera i segona línia, sempre i quan no es detectessin mutacions en altres gens com *k-ras* o *n-ras*, que no s'associaven a aquest efecte sinèrgic(10,11). Totes aquestes troballes foren fetes fa anys gràcies al desenvolupament de diferents estudis clínics que tenien per objectiu demostrar l'existència d'aquests efectes i varen permetre que posteriorment aquests anticossos fossin incorporats en la pràctica assistencial. Fins al moment actual, més de 30 anticossos monoclonals es poden emprar combinats amb altres agents citostàtics per tractar el càncer.

Fa uns quants anys es varen desenvolupar anticossos monoclonals dirigits a una diana terapèutica combinats a un citostàtic (anticossos conjugats). Aquest plantejament permet que els citostàtics arribin a les cèl·lules tumorals a les quals es fixa l'anticòs. Un d'aquests fàrmacs és el TDM- 1, que en tumors HER2 positius va mostrar un benefici clar en el tractament de segona línia dels tumors disseminats (12). Un altre fàrmac és el sacituzumab govitecan, que es un anticòs anti-Trop2 que porta ancorades varies molècules de irinotecan i ha demostrat un efecte clar en el tractament del càncer de mama avançat de tipus triple negatiu (13). De forma molt recent, el trastuzumab deruxtecan, que és un anticòs conjugat anti-HER2, ha demostrat tenir un efecte molt notable en el tractament de la malaltia disseminada prèviament tractada (14). Adcetris® és una combinació de bentruximab que està adreçat a les cèl·lules CD30 i auristatina E, i que va mostrar tenir activitat en el tractament del limfoma de Hodgkin(15).

És coneguda la manca de resposta del sistema immunitari del propi individu quan es genera un tumor. Un dels mecanismes és evitar l'activació

dels limfòcits T en el procés de presentació antigènica, bé perquè el tumor produeix mutacions del gen del sistema major de histocompatibilitat, o bé per produir-se un bloqueig d'aquells receptors que indueixen la mort cel·lular programada (PD-L1 en la cèl·lula tumoral i el PD-1 en els limfòcits). Per últim, el propi microambient tumoral pot induir un estat de supressió de la resposta immunològica mitjançant la producció de determinades citocines, com són el VEGF (*vascular endothelial growth factor*), les interleucines i el TGF (*transforming growth factor-beta*). Aquestes molècules estan sintetitzades tant per part de les cèl·lules tumorals com les del sistema immunitari.

Una estratègia per millorar la presentació antigènica als limfòcits T és l'administració de citocines amb acció immunomoduladora.

Les primeres foren el interferó alfa-2b, produït amb tecnologia de DNA recombinant, que varen demostrar una certa activitat antitumoral en algunes leucèmies, limfomes i melanoma(16). Més tard, la interleucina-2, també produïda amb un sistema similar, va demostrar induir un cert grau de regressions tumorals en pacients afectats de tumors renals i melanoma(17). Més tard, es varen sintetitzar diferents anticossos adreçats a proteïnes que inhibeixen la resposta immunològica, tant en les cèl·lules tumorals com en els propis limfòcits. El primer anticòs fou ipilimumab, un anticòs dirigit contra CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte associated protein 4*) que s'expressa en els limfòcits. Aquest anticòs va mostrar una activitat notable en pacients afectes de melanoma disseminat(18). Atezolizumab és un anticòs adreçat contra PD-L1 de les cèl·lules tumorals i ha mostrat una activitat en càncer de pulmó i càncer urotelial(19). Nivolumab és un anticòs contra PD-1, un receptor existent en els limfòcits T, demostrant activitat antitumoral en càncer de pulmó disseminat(20). Per altre banda, pembrolizumab, un altre anticòs anti-PD-1, va demostrar en un estudi fase III una gran activitat en pacients afectes de càncer de pulmó disseminat quan les seves cèl·lules tumorals expressaven una alta expressió de PD-L1 (per sobre del 50%)

(21). Amb el temps, es va constatar que es podia millorar la resposta immunològica quan aquests anticossos es combinaven entre si, o bé quan es combinaven amb quimioteràpia o bé radioteràpia. D'aquesta manera, diferents estudis varen mostrar un increment significatiu del temps lliure de progressió tant en càncer de pulmó com en melanoma, sent a dia d'avui l'estratègia que s'empra en un gran nombre de neoplàsies avançades.

No obstant, malgrat els bons resultats inicials, s'observa que sols un 15% dels casos presenten respostes de llarga durada, i malgrat assolir uns temps de progressió millors que fa uns anys, no en tots els estudis s'han pogut identificar increments significatius de la supervivència(22). Els motius d'aquestes observacions poden ser explicats, d'una banda, per la diferència de criteris en la selecció de pacients, en especial per les divergències existents en l'avaluació de marcadors predictius de resposta, en aquest cas l'expressió de PD-L1 en que segons l'anticòs emprat els índexs de resposta poden ser diferents(23), també per aparició de resistències motivades per l'efecte del microambient tumoral, o bé per l'heterogeneïtat de la població tumoral. La identificació dels mecanismes de resistència representen a dia d'avui un dels reptes per a poder assolir uns millors resultats terapèutics en la malaltia avançada.

No podem passar per alt que l'administració de tots aquests anticossos no estan exempts de riscos de toxicitat. Molts dels efectes secundaris estan en relació amb l'efecte de la resposta d'estimulació limfocitària que indueixen reaccions immunomediades en diferents òrgans del nostre cos. Entre elles cal destacar les pneumonitis, les colitis, l'afectació de la funció de la glàndula tiroïdes o bé la hipòfisi. Alguns d'aquestes efectes adversos poden ser greus si no són identificats amb una certa prestesa i ha obligat a disposar en les institucions d'equips multidisciplinaris que actuïn de manera sincronitzada amb l'objectiu de millorar l'estat del pacient.

Les vacunes també han estat un eix a destacar en el desenvolupament de la immunoteràpia, en potenciar el sistema immunitari i en injectar anti-

gens específics expressats en la superfície de les cèl·lules tumorals. Les vacunes han tingut un llarg recorregut en la prevenció de càncer com en el cas de la vacuna contra determinats tipus de virus del papil·loma i el càncer de cèrvix o bé en el cas de la vacuna contra el virus de l'hepatitis B i l'hepatocarcinoma. Al mateix temps, en el tractament del càncer han existit altres estratègies, com és el cas del desenvolupament de vacunes de cèl·lules dendrítiques, sipuleucel-T, que ha mostrat activitat en el tractament del càncer de pròstata avançat refractari a teràpia endocrina(24). També ha existit el desenvolupament d'altres estratègies semblants en melanoma disseminat.

La possibilitat de poder recol·lectar limfòcits T de la sang perifèrica dels propis pacients, poder induir modificacions genètiques en els mateixos, fer-los créixer en cultiu i re-infondre'ls de nou en el mateix pacient, ha representat un avenç molt important en els darrers anys. En efecte, els CAR-T cells permeten obtenir limfòcits T que reconguin les cèl·lules tumorals sense haver de dependre del sistema HLA. Aquest tipus de teràpia ha demostrat obtenir uns excel·lents resultats en el tractament de limfomes refractaris o en leucèmia limfoblàstica aguda refractària a quimioteràpia. A dia d'avui s'estan iniciant aquest tipus d'estratègies en el tractament del mieloma i altres tumors sòlids. Tot i els grans resultats assolits i demostrats en molts estudis, l'administració d'aquesta teràpia està associada a toxicitat motivada per la gran cascada de citocines produïdes per l'enfrontament dels limfòcits modificats a les cèl·lules tumorals persistents(25,26), que obliga a una monitorització estreta dels pacients tractats.

A mode de conclusions, la immunoteràpia ha demostrat ser una estratègia terapèutica que ha canviat el curs evolutiu de moltes neoplàsies avançades. No obstant, encara existeixen moltes preguntes pendents de ser resoltes, com és la necessitat de identificar els pacients que tenen un millor benefici. Alhora està pendent de definir la durada òptima dels tractaments dirigits, la identificació de les resistències a la teràpia i la seva possible modificació. El desenvolupament de vacunes adreçades

a determinats antígens obre un camí per estimular el sistema immunològic del propi pacient envers la seva neoplàsia. La teràpia cel·lular adoptiva ha mostrat ser una alternativa de present i de futur que permet visualitzar un gran camí en el tractament de moltes neoplàsies, si bé el repte actual és millorar el procés d'obtenció dels limfòcits modificats i minimitzar l'impacte dels efectes secundaris per fer que la seva utilització sigui més assolible. No obstant, és necessari continuar realitzant nous estudis per consolidar aquestes estratègies en benefici dels pacients que haurem d'atendre i tractar en el futur.

Per últim, només em resta felicitar a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya i a la seva Junta Directiva per a celebrar els 250 anys de la seva fundació. Per molts anys i enhorabona per l'organització dels actes de la seva celebració.

REFERÈNCIES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:7-33.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646-74.
3. Lusk MR, Murakami MA, Manalis SR, Weinstock DM. Targeting minimal residual disease: a path to cure? *Nat Rev Cancer.* 2018;18:255-63.
4. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:235-42.
5. Hudis C. Trastuzumab — mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 2007;357:39-51.
6. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783-92.
7. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab and trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:109-19.
8. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicenter, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:25-32.
9. Von Minckvick G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:122-31.
10. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluorouracil,

- leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:692-700.
11. Seligmann JF, Elliott F, Richman S, et al. Clinical and molecular characteristics and treatment outcomes of advanced right-colon, left-colon and rectal cancers: data from 1180 patients in a phase III trial of panitumumab with an extended biomarker panel. *Ann Oncol.* 2020;31:1021-9.
 12. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:1783-91.
 13. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384:1529-41.
 14. Cortes J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:1143-54.
 15. Granavis I, Tzogani K, Van Hennik P, et al. The European Medicines Agency review of bentuximab (Adcetris) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma: summary of the scientific assessment of the committee for medical products for human use. *Oncologist.* 2015;21:102-9.
 16. Han S, Hunag K, Gu Z, Wu J. Tumor microenvironment modulation-based drug delivery strategies for cancer immunotherapy. *Nanoscale.* 2020;12:412-36.
 17. Quijano-Rubio A, Ulge UY, Walkey CD, Silva DA. The advent of the novo proteins for cancer immunotherapy. *Curr Opin Chem Biol.* 2020;56:119-26.
 18. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:1889-94.
 19. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389:255-65.
 20. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-year outcomes from randomized phase III trials Checkmate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39:723-33.
 21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823-33.
 22. Peters S, Reck M, Smitt EE, Mok T, Hellmann MD. How to make the best use of immunotherapy as first-line treatment of advanced metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019;30:884-96.
 23. Rugo HS, Loi S, Adams S, et al. PD-L1 immunohistochemistry assay comparison in atezolizumab plus nab-paclitaxel-treated advanced triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021;117:1733-42.
 24. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411-22.
 25. Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378:449-59.
 26. Roschewski M, Longo DL, Wilson WH. CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma — who, when and how? *N Engl J Med.* 2022;386:692-6.



Ponent Dr. Barnadas i Molins

Sessions Científiques. 250 anys de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

TERÀPIA GÈNICA: PER FI UNA OPCIO EN CLÍNICA*BOSCH i TUBERT, Fàtima*

La teràpia gènica consisteix en la transferència de material genètic a cèl·lules o teixits per prevenir o curar una malaltia. En aquest moment, és sens dubte l'àrea més emocionant de la biomedicina, tant pels avenços recents com per les possibilitats a l'horitzó. En els darrers anys, s'han desenvolupat nombroses teràpies gèniques d'èxit centrades en malalties monogèniques minoritàries (també anomenades malalties rares). A mesura que la teràpia gènica arriba finalment a l'edat madura, els coneixements adquirits en aquests primers tractaments representen un enorme potencial per ampliar el camp i aplicar la teràpia gènica a malalties complexes, no hereditàries i d'alta prevalença que afecten grans poblacions de pacients.

Les malalties genètiques minoritàries no es poden curar mitjançant les teràpies que utilitzen medicaments convencionals. En principi, amb la restauració d'una còpia correcta del gen mutat, la teràpia gènica permetria que molts pacients sense cap esperança de millora poguessin tenir una vida llarga i en condicions de normalitat. Després de superar molts dels reptes que van dificultar l'èxit de la teràpia gènica en els seus primers anys, la tecnologia de transferència genètica s'ha començat a utilitzar amb èxit per tractar diferents tipus de càncer i també malalties cardiovasculars, l'Alzheimer o la diabetis mellitus.

En aquest sentit, s'ha de ressaltar l'enorme potencial que ha demostrat la teràpia gènica per prevenir la gran pandèmia de COVID-19 a nivell global. Actualment, la majoria de la població mundial ha rebut les vacunes basades en gens transferits mitjançant adenovirus (AstraZeneca, Jansen) o en àcid ribonucleic (RNA) terapèutic en nanopartícules (Moderna, BioNTech-Pfizer) que permeten expressar una de les proteïnes virals per així poder desen-

volupar immunitat contra el virus. Aquest ha estat un èxit extraordinari pel camp de la teràpia gènica que ha obert les portes a nombrosos desenvolupaments futurs en moltes altres àrees, no només per combatre malalties infeccioses.

PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES DE LA TERÀPIA GÈNICA.

Es poden distingir dos grans tipus d'aproximacions de teràpia gènica:

1) *in vivo*, basada en la introducció d'un gen/ RNA terapèutic en un vector (viral o no viral) que s'administra directament al pacient, i 2) *ex vivo*, basada en la transferència del vector que porta el gen terapèutic a cèl·lules en cultiu, generalment obtingudes del mateix pacient, que posteriorment es re-introdueixen i produeixen la proteïna terapèutica (Fig. 1).

En el nostre grup ens hem centrat a desenvolupar teràpies gèniques *in vivo* tant per malalties minoritàries com d'alta prevalença. Per això, presentaré els aspectes claus d'aquest camp i uns exemples de les nostres recerques que ja estan avançant cap a la clínica.

Per tal de dissenyar una nova aproximació de teràpia gènica *in vivo*, s'ha de seleccionar en primer lloc el gen o el RNA terapèutic per tractar/ prevenir la malaltia. Després, aquest àcid nucleic ha de ser transportat mitjançant un vehicle o vector fins a la cèl·lula diana que serà l'encarregada d'expressar la proteïna terapèutica. Un aspecte clau per assolir la transferència del gen terapèutic a la cèl·lula diana, és la via d'administració mitjançant la qual el vector s'introduirà al pacient per tal d'arribar a la seva destinació. Finalment, cal disposar de models animals de les malalties humanes que s'han de tractar, en els quals es pugui assajar l'eficàcia i la seguretat de l'aproximació de teràpia gènica (Fig. 2). Els mo-

dels animals més emprats són ratolins manipulats genèticament perquè siguin deficients per al gen causant d'una malaltia genètica (ratolins *knock-out* o *knock-in*). En fases avançades dels estudis preclínic, abans d'arribar a la clínica amb pacients humans, s'assagen les estratègies terapèutiques en models animals grans, com, per exemple, primats no humans o gossos.

En els darrers anys, s'han desenvolupat un gran nombre de vectors per transportar el gen terapèutic. L'elecció d'un vector o un altre depèn de factors com el teixit diana que es manipularà o el tipus de tractament —crònic o a curt termini— que pot requerir la malaltia. Segons l'origen dels vectors, es poden distingir dos grans grups: vectors virals i vectors no virals.

Els vectors virals deriven de virus. Els virus són altament eficients en la transferència del seu material genètic a les cèl·lules hoste. La teràpia gènica aprofita aquesta característica i els gens virals són substituïts pel gen terapèutic, de manera que el virus esdevé un vector viral. Entre els diferents vectors virals que s'han utilitzat per introduir gens d'interès a les cèl·lules, els vectors virals adenoassociats (AAV) són els més emprats en les aproximacions de teràpia gènica *in vivo* (1). Aquests vectors AAV deriven de virus que no causen malalties ni en animals ni en humans i, per tant, es consideren vectors molt segurs. El genoma dels virus adenoassociats està format per DNA de cadena senzilla. Després d'entrar a la cèl·lula per endocitosi, la partícula viral allibera la molècula de DNA al nucli cel·lular, on es converteix en una molècula de DNA de cadena doble, que persisteix com a DNA episòmic en el nucli de les cèl·lules que no es divideixen. Aquests vectors AAV són capaços de produir alts nivells de proteïna terapèutica a la cèl·lula diana, i aquesta expressió es pot mantenir a molt llarg termini (anys) en teixits amb una taxa de divisió cel·lular baixa, com el fetge en adults, el múscul esquelètic o el cervell. S'han descrit diversos serotips d'AAV que mostren variacions en el seu tropisme per a diferents cèl·lules i teixits. La principal limitació d'aquests vectors és la seva mida petita, ja

que només poden empaquetar un gen terapèutic de fins a 4,5 kb (Fig. 3). Els vectors AAV presenten també excel·lents perfils de seguretat en estudis clínics, pel fet de tenir una baixa toxicitat i immunogenicitat, que permet l'expressió a llarg termini del gen terapèutic (1).

TERÀPIA GÈNICA PER AL TRACTAMENT DE LES MALALTIES MINORITÀRIES.

Les malalties rares suposen un important problema de salut pública, ja que la majoria d'elles són molt discapacitants, disminueixen l'esperança de vida i redueixen dràsticament la qualitat de vida dels pacients. Moltes causen la mort dels pacients a edats molt primerenques. A la Unió Europea hi ha més de trenta milions d'individus afectats per una de les més de sis mil malalties rares descrites fins ara. Actualment, hi ha un nombre molt limitat de medicaments orfes comercialitzats, i la gran majoria d'aquestes malalties no tenen cap tractament eficaç.

La major part de les malalties rares són hereditàries i, per tant, la transferència gènica de la seqüència codificadora correcta de la proteïna alterada als teixits afectats seria per si mateixa curativa. La teràpia gènica *in vivo* mitjançada per vectors AAV ofereix la possibilitat d'un tractament puntual, amb la possibilitat d'efectes beneficiosos per a tota la vida. Nombroses «proves de concepte» en models animals i en pacients humans demostren l'eficaç transferència de gens mitjançant vectors AAV a diversos òrgans com el cervell, el fetge, el múscul esquelètic, l'ull o el cor pel tractament de gran nombre de malalties.

Tot i els resultats prometedors que sorgeixen dels assajos clínics de productes de teràpia gènica, el repte continua sent enorme, ja que les malalties hereditàries rares es compten a milers i totes juntes representen un cost social i econòmic immens, així com una gran necessitat mèdica. Actualment, ja han obtingut l'aprovació per a ser comercialitzades, per part dels organismes reguladors d'Europa (Agència Europea del Medicament, EMA) o dels Estats Units (Food and Drug Administration, FDA),

cinc aproximacions de teràpia gènica per a malalties hereditàries que es basen en vectors AAV.

MALALTIES MINORITÀRIES D'EMMAGATZEMATGE LISOSÒMIC.

Les malalties d'emmagatzematge lisosòmic (LSD, *lysosomal storage disorders*) són un grup d'aproximadament cinquanta malalties rares que tenen com a resultat alteracions de la funció dels lisosomes(2). Els lisosomes són orgànuls cel·lulars que presenten un lumen àcid (pH de 4,5-5,0) i que digereixen proteïnes, àcids nucleics, hidrats de carboni i alguns lípids, ja que contenen una gran quantitat d'hidrolases àcides. Aquestes alteracions dels lisosomes són causades per defectes genètics en gens que codifiquen per enzims lisosòmics, els seus cofactors o per proteïnes que participen en el transport de proteïnes al lisosoma. Molècules parcialment digerides o substrats sencers s'acumulen progressivament a l'interior d'aquests orgànuls, provocant la seva distensió i un dany cel·lular progressiu que finalment dona lloc a la mort cel·lular(3). La majoria dels pacients amb LSD neixen aparentment sans i els símptomes es presenten d'una manera progressiva. La velocitat i la severitat d'aparició dels símptomes depenen de factors com el substrat que s'acumula, el tipus cel·lular en què es produeix aquest dipòsit o la mutació genètica causant de la malaltia.

El tipus de substrat que s'acumula (mucopolisacàrids, esfingolípid, glicogen, colesterol, etc.) s'utilitza per a classificar els diferents tipus de LSD(3). A més, algunes de les LSD es classifiquen en subtipus en funció sobretot del gen mutat encarregat de la degradació seqüencial d'un mateix substrat. Per a la majoria de malalties d'emmagatzematge lisosòmic no hi ha cura. La teràpia gènica *in vivo* és una eina atractiva per al tractament de les LSD causades per deficiències d'enzims lisosòmics que són secretables(4). Això és així perquè, d'una banda, no és necessària la restauració completa de l'activitat enzimàtica normal d'una cèl·lula, ja que s'ha observat que la restauració d'un 10-20 % de l'activitat enzimàtica ja pot revertir les alteracions patològiques. A més, a diferència d'altres malalties minoritàries,

en les LSD no es requereix la transducció de totes les cèl·lules de l'òrgan afectat. Aquestes estratègies de teràpia gènica es basen en la correcció encreuada: un enzim lisosòmic soluble present al compartiment extracel·lular produït i secretat per una cèl·lula que ha estat modificada genèticament per un AAV pot ser captat per endocitosi quan s'uneix als receptors de mannanosa-6P presents a la membrana plasmàtica i permet la correcció d'altres cèl·lules que no han estat transduïdes (cèl·lules veïnes, altres cèl·lules de l'òrgan diana o, fins i tot, d'altres òrgans del cos, en el cas que l'enzim arribi als fluids principals, com el sèrum i el líquid cefalorraquídi [LCR])(5) (Fig. 4).

En el nostre grup ens hem centrat sobretot en el desenvolupament de teràpies gèniques per al tractament per a quatre LSD neurodegeneratives molt severes, les mucopolisacaridosis de tipus II (MPSII) (síndrome de Hunter), tipus III (MPSIIIA, IIIB, IIIC o IIID; síndrome de Sanfilippo A, B, C o D) i per a una LSD que afecta el sistema esquelètic, la de tipus IV (MPSIVA; malaltia de Morquio A). Aquestes malalties resulten de deficiències enzimàtiques que causen l'acumulació intracel·lular de glicosaminoglicans (GAG) parcialment degradats.

Aquest projecte es va iniciar gràcies a la interacció amb l'Associació Espanyola de famílies afectades de MPS (MPS España; <https://www.mpsesp.org/>). La nostra relació amb les famílies ens ha inspirat i motivat a treballar molt activament per tal de trobar una solució per a aquestes malalties tan greus.

TERÀPIA GÈNICA PER A LES MUCOPOLISACARIDOSIS.

La MPSIII és el tipus més freqüent de MPS, sobretot a Europa, amb una herència autosòmica recessiva(6). La síndrome de Sanfilippo es classifica en quatre subtipus segons l'enzim deficient implicat en la degradació del GAG heparan sulfat (HS): la deficiència en N-sulfoglucosamina-sulfohidrolasa o sulfamidasa (SGSH) provoca el tipus IIIA; en N-acetilglucosaminidasa (NAGLU), el tipus IIIB; en acetil-CoA α -glucosaminidasa-acetiltransferasa (HGSNAT),

el tipus IIIC, i en N-acetilglucosamina-6-sulfatasa (GNS), el tipus IIID. Els quatre subtipus comparteixen mecanismes fisiopatològics comuns, així com signes clínics i un pronòstic similars. La MPSIII es caracteritza per ser una malaltia neurodegenerativa greu i progressiva però amb una afectació somàtica lleu. La malaltia progressa amb l'edat i provoca la mort dels pacients, durant la seva segona dècada de vida(6,7).

La MPSII és una LSD recessiva lligada al cromosoma X que afecta només els nens, causada per la deficiència d'iduronat-2-sulfatasa(8). Aquest enzim lisosòmic és essencial per a la degradació conjunta dels GAG HS i dermatan sulfat. Es tracta també d'un altre tipus molt comú de MPS, i és la més freqüent a l'Àsia(9,10). La MPSII és un trastorn variable, progressiu i multisistèmic, amb un deteriorament neurològic sever que també implica l'obstrucció de les vies respiratòries, deformitats esquelètiques i cardiomiopatia.

El sistema nerviós central (SNC), l'òrgan més afectat en les MPSII i MPSIII, està aïllat anatòmicament de la resta del cos per la barrera hematoencefàlica. Aquest fet fa que aconseguir un grau suficient de correcció gènica d'aquest òrgan sigui mes complicat.

En el nostre grup hem desenvolupat per a aquests trastorns neurodegeneratius aproximacions de teràpia gènica que es basen en l'administració local al cervell de vectors AAV mitjançant la injecció directa al líquid cefalorraquidi (intra- LCR) que banya tot el SNC (Fig. 5). Així, vam demostrar que l'administració de vectors AAV9 directament al LCR a través de la cisterna magna, un gran espaisubaracnoidal ple de LCR, facilita la distribució dels vectors a tot el SNC. D'aquesta manera, amb una dosi de vectors AAV molt baixa, s'aconsegueix la transducció generalitzada del SNC, des de les parts més rostrals a les més caudals de l'encèfal i per tota la medul·la espinal. A més, els vectors penetren des de la superfície fins a zones més profundes del SNC. Posteriorment, les cèl·lules transduïdes secreten també les proteïnes al LCR,

augmentant l'eficàcia gràcies a la distribució de la proteïna terapèutica per tot el SNC.

També vam observar que després de l'administració intra-LCR una part del vector AAV9 passa del LCR a la circulació sanguínia i transdueix molt eficientment el fetge que expressa llavors el gen terapèutic i secreta la proteïna terapèutica que pot ser captada de la sang i corregeix així la resta d'òrgans somàtics (el cor, els pulmons, els ronyons, etc.) gràcies al principi de correcció encreuada.

El nostre grup va ser el primer a demostrar, mitjançant aquesta estratègia de teràpia gènica, la correcció completa de la MPSIIIA en un model animal de la malaltia amb afectació neurològica greu. L'administració intra-CSF de vectors AAV9 que codificaven per al gen de la sulfamidasa aconseguia nivells d'activitat més elevats de la proteïna terapèutica que el que s'assolia en estudis previs en els quals utilitzàvem l'administració sistèmica del vector(11-13). En aquests ratolins MPSIIIA tractats intra-LCR amb l'AAV9-sulfamidasa es va observar l'eliminació dels GAG acumulats, la resolució de la patologia lisosòmica i de la neuroinflamació al cervell i la correcció dels déficits conductuals(11). També es va obtenir un increment de l'activitat enzimàtica al sèrum, amb el fetge com la font de l'enzim circulant, que va permetre revertir la patologia lisosòmica a tots els òrgans perifèrics(11). En conjunt, el tractament amb AAV9-sulfamidasa va resultar en la prolongació de la supervivència dels animals tractats. Així, el nostre estudi va ser el primer a demostrar la correcció a nivell de tot l'organisme d'una malaltia d'emmagatzematge lisosòmic després del tractament amb una teràpia gènica. També vam demostrar que aquesta aproximació era eficaç per al tractament d'altres MPS, tant la MPSIIIB com la MPSIIID, així com la MPSII(14-16).

Una vegada demostrats els resultats positius en ratolins model de MPS, també hem demostrat que l'administració intra-LCR de vectors AAV9-sulfamidasa és factible i segura en models animals grans, com els gossos Beagle, en els quals hem observat la producció i secreció de la proteïna terapèutica durant molts anys (>7 anys) després d'una sola ad-

ministració de vector a través de la cisterna magna. Aquestes observacions constitueixen el seguiment a més llarg termini d'un model animal gran després de l'administració dels vectors AAV al LCR.

Els gossos injectats van tolerar molt bé el tractament i no van desenvolupar cap signe clínic que suggerís efectes nocius associats a la presència del vector o a l'expressió contínua del transgèn al cervell o a la medul·la espinal al llarg de tots aquests anys. El més important és que tots els animals tractats van mostrar uns nivells d'activitat sulfamidasa molt augmentats al LCR més de set anys després d'una sola administració del vector AAV. A més, vam detectar uns nivells molt elevats de genomes virals i d'expressió del gen de la sulfamidasa, com també d'activitat de l'enzim, en biòpsies obtingudes de tot el cervell i de la medul·la espinal (Fig. 6). Tots aquests resultats indiquen també l'excel·lent perfil de seguretat a llarg termini d'aquesta teràpia en animals grans.

Amb aquestes aproximacions per les MPS hem pogut demostrar que l'administració del vector terapèutic podia provocar un augment de l'activitat enzimàtica a tot l'encèfal, el fetge i el sèrum, que al seu torn va resultar en: 1) la correcció dels GAG acumulats al SNC i als teixits i els òrgans perifèrics, 2) la resolució de la patologia lisosòmica i la neuroinflamació al SNC, 3) la correcció dels dèficits de comportament, i 4) la prolongació de la supervivència a llarg termini. Aquests estudis han permès l'establiment d'una Plataforma per al tractament de malalties minoritàries que presenten neurodegeneració, centrada en l'administració al LCR de vectors AAV9 que codifiquen per als enzims deficients (11,14-19) (Fig. 7).

Els estudis dels tractaments de MPSII i MPSIII (A, B i D) per teràpia gènica mitjançada per vectors AAV9 en models animals petits i grans de les malalties han proporcionat proves que donen suport a l'eficàcia i la seguretat d'aquestes estratègies en la seva translació cap a la clínica, i s'espera que seran predictius de la possible eficàcia en pacients humans.

Per tal de poder portar aquestes teràpies cap a la clínica, el nostre grup a la UAB va establir el 2010 un partenariat públic-privat amb la companyia farmacèutica Esteve Pharmaceuticals. Aquesta col·laboració ha estat clau i ha permès avançar aquestes aproximacions terapèutiques gràcies a la combinació de l'expertesa en recerca bàsica preclínica del nostre grup juntament amb l'expertesa d'Esteve en l'àmbit regulador (interacció amb les agències del medicament), toxicològic i de disseny d'assaigs clínics. Actualment, ja s'han obtingut tres denominacions de medicaments orfes per part de l'EMA i de la FDA per als productes de teràpia gènica desenvolupats al nostre laboratori per al tractament de la MPSII, de la MPSIIIA i de la MPSIIIB. Recentment, Esteve ha iniciat un assaig clínic de fase I/II per al tractament de pacients amb MPSIIIA (2015-000359-26, www.ClinicalTrialsregister.eu).

Els resultats de tots aquests estudis de teràpia gènica, mitjançada per vectors AAV administrats al LCR, seran també molt útils i de gran interès per al desenvolupament de nous tractaments d'altres malalties neurodegeneratives, no només minoritàries sinó també de trastorns del SNC d'alta prevalença fins ara no tractables.

TERÀPIA GÈNICA PER A MALALTIES D'ALTA PREVALENCIA: LA DIABETIS MELLITUS DE TIPUS 1.

La diabetis mellitus (DM) és la principal malaltia metabòlica que afecta la població a escala mundial. Actualment, s'ha convertit en un important problema de salut pública tant en països desenvolupats com en via de desenvolupament. La seva prevalença creix a un ritme alarmant i ara ja afecta >530 milions de persones a escala global i s'espera que arribi a >780 milions l'any 2045 (2021 International Diabetes Federation (IDF); <https://www.idf.org/>). Les dues formes principals de diabetis mellitus són la diabetis de tipus 1 (DT1) i la diabetis de tipus 2 (DT2). La DT1 i la DT2 són una de les principals causes de morbiditat i mortalitat arreu del món. Principalment a causa d'un mal control glucèmic, ambdues diabetis s'associen a complicacions secundàries molt severes responsables d'una pobra qualitat i esperança de vida dels pacients.

Actualment no hi ha cura per a la diabetis.

La DT1 només representa un 5-10% de la població diabètica i és el resultat de la destrucció autoimmunitària de les cèl·lules beta del pàncrees productores d'insulina. Els pacients desenvolupen hiperglucèmia i necessiten una teràpia substitutòria amb insulina per a sobreviure. No obstant això, aquesta teràpia és imperfecta, ja que la glucèmia no sempre es regula adequadament i la hiperglucèmia crònica porta al desenvolupament de les greus complicacions microvasculars (retinopatia i nefropatia), macrovasculars (ictus i infart de miocardi) i neurològiques d'aquesta malaltia. La normalització dels nivells de glucosa en sang és fonamental per prevenir aquestes complicacions devastadores. La teràpia intensiva amb insulina pot retardar l'inici i la progressió de les complicacions secundàries, però els pacients que reben aquesta teràpia presenten un risc elevat de desenvolupar episodis d'hipoglucèmia. Per això, cal desenvolupar noves aproximacions terapèutiques que permetin obtenir un millor control de la glucèmia.

Nosaltres des de fa anys estem treballant perquè considerem que la teràpia gènica podria proporcionar millors beneficis clínics a llarg termini. En especial, hem dissenyat i assajat noves estratègies per tractar aquesta malaltia mitjançant la manipulació genètica in vivo de diferents teixits utilitzant vectors AAV. No obstant, s'ha de tenir en compte que tant la DT1 com la DT2 són malalties poligèniques amb un fort component ambiental com a causa del seu desenvolupament. Aquest fet fa que el disseny de noves aproximacions de teràpia gènica sigui molt més complex.

En el cas de les malalties monogèniques, com a gen terapèutic a transferir s'utilitzava una còpia correcta del gen mutat. En el cas de la DM, no és clar quin pot ser un possible gen terapèutic a transferir i, per tant, es requereixen molts estudis sobre la fisiopatologia de la malaltia per tal d'identificar el possible gen o gens terapèutics candidats. També s'ha d'estudiar i seleccionar quin és el teixit diana sobre el qual s'hauria d'actuar per contrarestar les alteracions metabòliques. A més, en

el cas d'aquestes malalties tampoc no existeix un model animal que reproduïxi perfectament la patologia humana. Hi ha diversos models animals de DT1 acceptats en el camp. Per exemple, animals tractats amb estreptozotocina (destrueix cèl·lules beta pancreàtiques) o ratolins NOD (*nonobese diabetic*) com a models de DT1. Aleshores, per tal de demostrar que una teràpia gènica pot ser efectiva per contrarestar aquesta malaltia caldrà assajar-la en diversos models, cosa que complica molt els experiments a realitzar a fi de validar una nova aproximació terapèutica.

A continuació, es presenta una teràpia gènica que hem desenvolupat per a la DT1 que ja s'està avançant per portar-les cap a la clínica per tractar pacients humans.

TERÀPIA GÈNICA PER A LA DIABETIS DE TIPUS 1 CENTRADA EN LA GENERACIÓ D'UN «SENSOR A LA GLUCOSA» EN EL MÚSCUL ESQUELÈTIC, MITJANÇANT LA COEXPRESSIÓ DELS GENS DE LA INSULINA I LA GLUCOQUINASA.

La regulació precisa de l'homeòstasi de la glucosa és un repte important en el control de la DT1. Per això, la manipulació genètica del múscul esquelètic per a combatre la hiperglucèmia és una estratègia atractiva per corregir la DT1. El múscul esquelètic és responsable de l'eliminació del 70% de la glucosa que circula després d'un àpat. En els músculs, la utilització de la glucosa es controla mitjançant el transport de glucosa estimulat per la insulina, a través del transportador de glucosa tipus 4 (GLUT4)(20), i la fosforilació per l'hexoquinasa II (HKII), que té una Km baixa per a la glucosa i és inhibida pel seu producte, la glucosa-6-fosfat, i limita així la captació de glucosa(21). En el múscul diabètic, a causa de la manca d'insulina, la translocació GLUT4 a la membrana plasmàtica i l'activitat HKII es troben disminuïdes. A diferència de l'HKII, l'enzim hepàtic glucoquinasa (Gck) té una elevada Km per a la glucosa, no és inhibida per la glucosa-6-fosfat i mostra cooperativitat cinètica amb la glucosa(22). Quan vam expressar la Gck al múscul esquelètic de ratolins transgènics, vam observar que aquest enzim facilita la captació de glucosa només quan la

glucosa en sang és elevada(23). No obstant això, durant la diabetis, es requereixen també nivells basals constants d'insulina per garantir la presència de GLUT4 a la membrana cel·lular i així permetre l'entrada de la glucosa.

Aquestes observacions ens van portar a la hipòtesi que la regulació de la glucèmia es podria aconseguir mitjançant la coexpressió al múscul esquelètic de la Gck, que incrementaria la fosforilació i el metabolisme de la glucosa, i de nivells baixos d'insulina (Ins), que permetria la presència de GLUT4 a la membrana de les fibres musculars. En aquest sistema, la captació de glucosa es regula mitjançant els nivells de glucosa en la circulació sanguínia, de manera que permet la captació de glucosa només quan hi ha hiperglucèmia. D'acord amb això, vam demostrar que l'administració intramuscular conjunta de vectors AAV de serotip 1 (AAV1) que expressen Ins i Gck a ratolins diabètics tenia com a resultat la correcció de totes les alteracions de la malaltia(24). Per tant, això demostrava que es podia generar un «sensor de la glucosa» al múscul esquelètic, mitjançant l'acció de la producció basal d'insulina conjuntament amb l'activitat Gck, que augmentava la captació de glucosa i portava a la correcció de la hiperglucèmia en ratolins diabètics (Fig. 8). A continuació, vam demostrar l'eficàcia a llarg termini d'aquesta aproximació en un model animal gran de diabetis, gossos Beagle als quals havíem induït diabetis experimental com un pas necessari abans de poder aplicar-ho en pacients humans.

Una única administració intramuscular en gossos diabètics de vectors AAV del serotip 1 (AAV1) que codificaven per a Gck i Ins va resultar en la normalització de la glucèmia en dejú i l'eliminació ràpida de la glucosa després d'una sobrecàrrega oral del sucre (test de tolerància oral a la glucosa). A més, en els animals tractats amb la teràpia gènica no es van observar episodis d'hipoglucèmia durant l'exercici. Això es va associar amb la recuperació del pes corporal, la reducció dels nivells de proteïnes plasmàtiques glicosilades i la supervivència a llarg termini sense desenvolupar complicacions secun-

dàries. Per contra, la transferència només del gen de la Ins o el de la Gck per separat no va aconseguir la correcció completa de la diabetis, cosa que indica que l'acció sinèrgica dels dos gens, Ins i Gck, és necessària per a obtenir un efecte terapèutic complet(25).

En realitzar un seguiment a llarg termini (aproximadament 8 anys) després d'una única administració de vectors terapèutics a gossos diabètics, es va aconseguir un control de glucèmia al llarg dels anys sense la necessitat de suplementar-ho amb injeccions d'insulina exògena. La correcció metabòlica també es va demostrar mitjançant la normalització dels nivells sèrics de fructosamina, triglicèrids i colesterol. A més, es va observar, 8 anys després de l'administració dels vectors, la persistència de genomes virals i l'expressió dels transgens terapèutics en múltiples mostres obtingudes dels músculs tractats, el quals també mostraven una morfologia completament normal(25,26). Per tant, aquest estudi demostra l'eficàcia i la seguretat a llarg termini de la transferència dels gens de la insulina i la glucoquinasa en gossos diabètics i, especialment, la capacitat del sistema per a respondre als canvis en les necessitats metabòliques a mesura que els animals envelleixen (Fig. 9).

Aquest estudi proporciona la primera prova de concepte d'una aproximació de transferència de gens segura i eficaç a llarg termini per a tractar la DT1, i posa les bases per a la translació clínica d'aquesta aproximació a pacients humans en un futur. En aquest sentit, recentment, el 2020, la UAB ha llicenciat aquest projecte a una nova empresa de teràpia gènica dels Estats Units, Kriya Therapeutics (<https://kriyatherapeutics.com/>), que ja ha iniciat tots els passos per portar a la clínica aquesta aproximació en un futur proper.

En resum, en aquesta presentació hem mostrat, amb uns pocs exemples, que actualment, si bé s'han desenvolupat nombroses teràpies gèniques pel tractament de malalties monogèniques minoritàries, a mesura que aquest camp arriba finalment a l'edat madura, els coneixements adquirits en aquests primers tractaments representen un

enorme potencial per millorar/revertir malalties complexes, no hereditàries i d'alta prevalença que afecten grans poblacions de pacients, com ara la diabetis mellitus. Les expectatives d'aquests de-

sevolupaments són enormes i representaran un nou paradigma en el tractament de moltes malalties humanes en un futur proper.

Figura 1. Representació esquemàtica de les teràpies gèniques in vivo i ex vivo

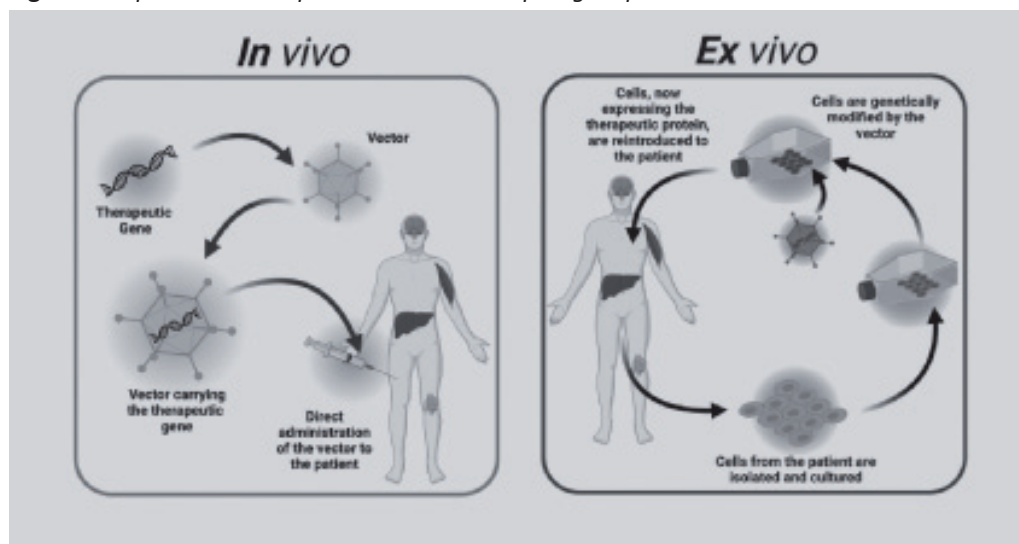


Figura 2. Aspectes clau que cal tenir en compte al dissenyar una estratègia de teràpia gènica in vivo. En primer lloc, s'ha d'escollir el gen terapèutic que es transferirà, que dependrà de la malaltia, i, a continuació, el vector que transportarà aquest gen d'interès a un teixit diana. Així mateix, serà molt important la via d'administració seleccionada (intravenosa, intramuscular, intralíquid cefalorraquidi, etc.) per arribar al teixit o cèl·lules diana d'una manera eficient. Finalment, és clau poder disposar d'un model animal de la malaltia en el qual assajar les noves estratègies de teràpia gènica.

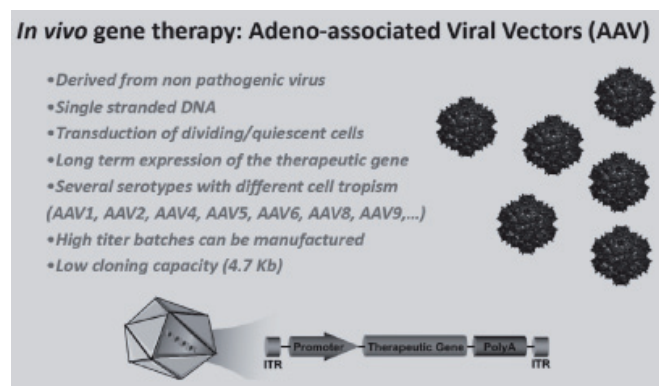
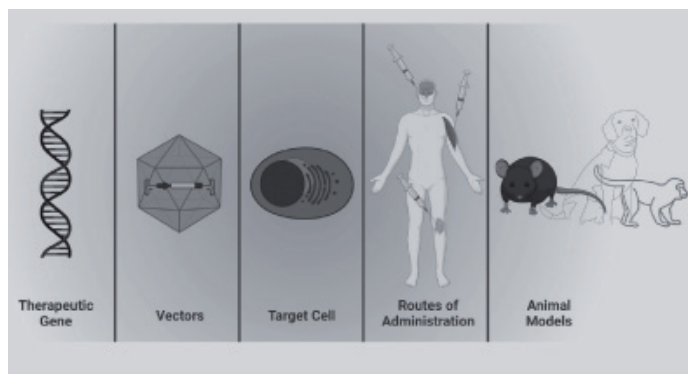


Figura 3. Característiques principals dels vectors adenoassociats (AAV). A la part inferior es mostra de manera esquemàtica la composició bàsica del genoma d'un vector AAV, on el gen terapèutic està sota el control d'un promotor específic que es troba entre les dues seqüències ITR (inverted terminal repeats) del virus.

Figura 4. Teràpia gènica in vivo per a LSD. Es basa en el principi de correcció encreuada per aconseguir corregir la manca d'activitat enzimàtica de totes les cèl·lules d'un òrgan afectat. Gràcies a la distribució pels fluids corporals (sang, líquid cefalorraquidi, etc.) dels enzims secretats per les cèl·lules manipulades genèticament (transduïdes pel vector AAV), es pot arribar a obtenir una correcció de tot l'organisme d'un pacient.

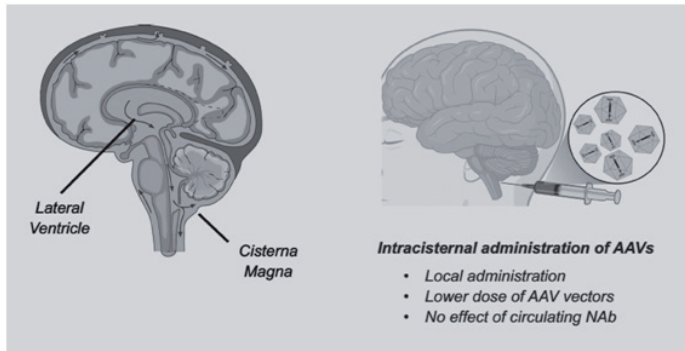
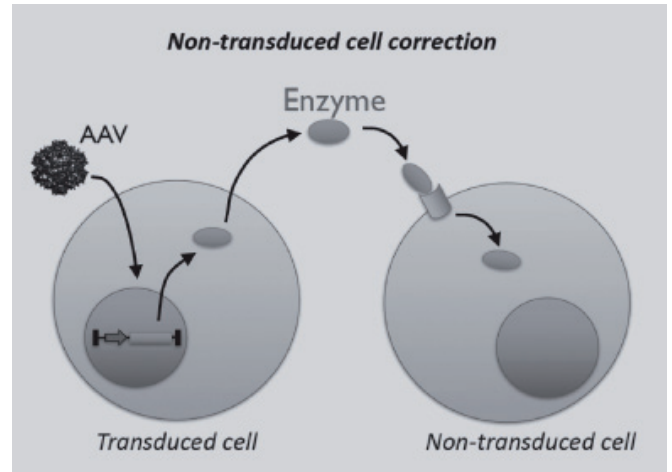


Figura 5. Administració dels vectors AAV directament al líquid cefalorraquidi (intra-LCR). El LCR banya el SNC i s'hi pot accedir a través de la cisterna magna o del ventricle lateral. L'administració dels vectors AAV al LCR permet transduir eficientment tot el SNC.

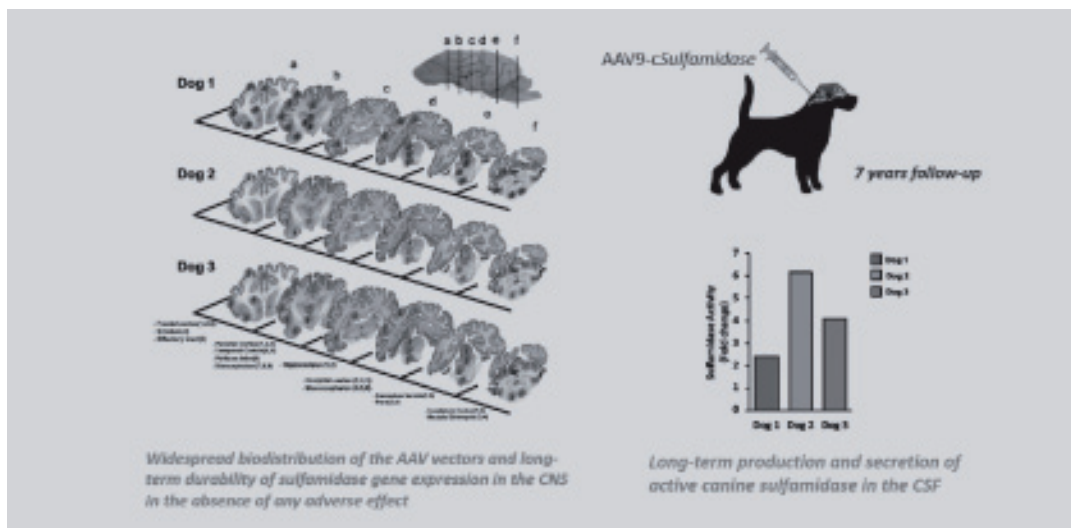


Figura 6. Expressió i activitat sulfamidasa a llarg termini al SNC després de la transferència gènica mitjançada per vectors AAV9 al LCR de gossos. Tots els animals tractats van mostrar uns nivells d'activitat de sulfamidasa molt augmentats al LCR més de set anys després d'una administració del vector AAV. A més, presentaven nivells molt elevats de genomes virals i d'expressió del gen de la sulfamidasa, com també d'activitat de l'enzim en biòpsies obtingudes de tot el cervell i de la medul·la espinal set anys després del tractament.

Figura 7. Esquema representatiu de la plataforma de teràpia gènica mitjançada per vectors AAV administrats intra-LCR per al tractament de les MPS i altres malalties lisosòmiques. L'administració de vectors AAV9 al LCR, a través del ventricle lateral o de la cisterna magna, porta a una distribució generalitzada i uniforme de vectors AAV a tot el cervell i la medul·la espinal, ja que el LCR banya tot el SNC. A més, part del vector AAV9 arriba a la circulació, cosa que condueix a la transducció del fetge. Com a resultat d'aquesta distribució dels vectors AAV, l'activitat enzimàtica augmenta a tot el SNC, al LCR i al sèrum, en què el fetge és la font més important d'enzim circulant. També, hem demostrat en estudis en models animals seropositius que l'eficàcia terapèutica al SNC, després de l'administració dels vectors al LCR, no es veuria compromesa per la presència d'anticossos neutralitzadors anti-AAV9 al sèrum, ja que aquests no poden creuar la barrera hematoencefàlica.

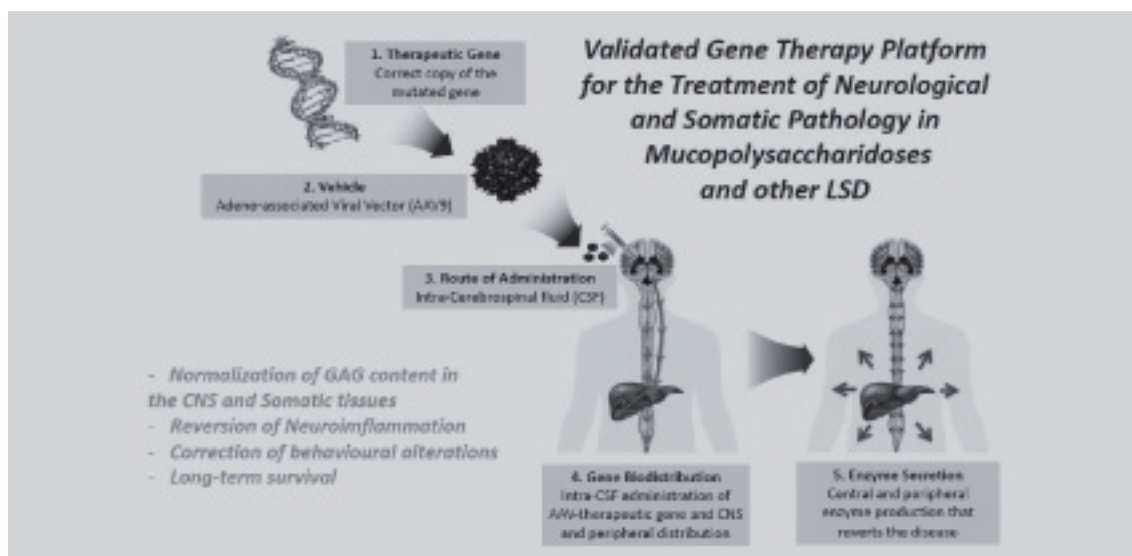
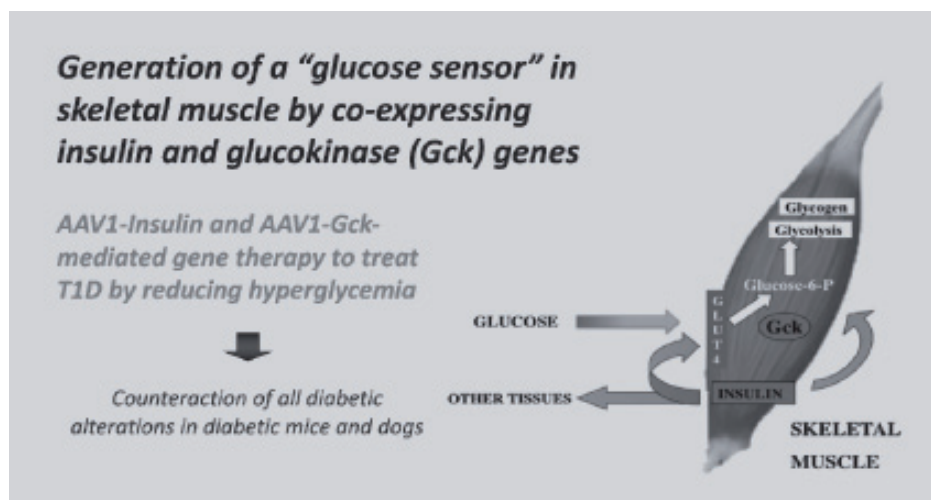


Figura 8. Esquema representatiu de la teràpia gènica per a la DT1 centrada en la captació de glucosa pel múscul esquelètic. Expressió conjunta del gen de la insulina i el de la glucoquinasa al múscul esquelètic mitjançada per vectors AAV. Durant la diabetis, en presència d'hiperglucèmia, el múscul produiria nivells basals d'insulina, que incrementarien el transport de glucosa cap a l'interior de les fibres. Un cop dins, l'enzim Gck incrementaria la fosforilació i el metabolisme de la glucosa gràcies a la seva elevada Km. Treballant en concert, tots dos gens permetrien restablir la normoglucèmia.



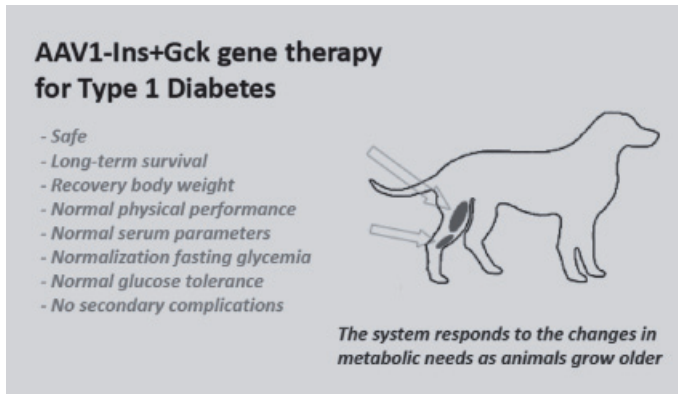


Figura 9. Tractament amb la teràpia gènica de la DT1 centrat en la manipulació genètica del múscul esquelètic perquè expressi el gen de la insulina i el de la glucoquinasa. Els resultats dels nostres estudis demostren que, després d'una única injecció intramuscular dels vectors, els transgens *Ins* i *Gck* actuen sinèrgicament per aconseguir un control estret de la glucèmia i prevenir les alteracions metabòliques característiques de la DT1.

REFERÈNCIES

- Wang D, Tai PWL, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18:358-78.
- Leal AF, Espejo-Mojica AJ, Sánchez OF, Ramírez CM, Reyes LH, Cruz JC, et al. Lysosomal storage diseases: current therapies and future alternatives. *J Mol Med.* 2020;98:931-46.
- Platt FM. Emptying the stores: lysosomal diseases and therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17:133-50.
- Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy. *Annu Rev Med.* 2015;66:471-86.
- Nagreg MS, Scalia S, Mckillop WM, Medin JA. An update on gene therapy for lysosomal storage disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19:655-70.
- Valstar MJ, Ruijter GJ, Van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Wijburg FA. Sanfilippo syndrome: a mini-review. *J Inher Metab Dis.* 2008;31:240-52.
- Fedele A. Sanfilippo syndrome: causes, consequences, and treatments. *Appl Clin Genet.* 2015;8:269.
- Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr.* 2008;167:267-77.
- Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, et al. Japan Elaprase® Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010;99:18-25.
- Yamada Y, Tomatsu S, Sukegawa K, Suzuki Y, Kondo N, Hopwood JJ, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter disease): 13 gene mutations in 52 Japanese patients and carrier detection in four families. *Hum Genet.* 1993;92:110-4.
- Haurigot V, Marcó S, Ribera A, García M, Ruzo A, Villacampa P, et al. Whole body correction of mucopolysaccharidosis IIIA by intracerebrospinal fluid gene therapy. *J Clin Invest.* 2013;123:3254-71.
- Ruzo A, García M, Ribera A, Villacampa P, Haurigot V, Marcó S, et al. Liver production of sulfamidase reverses peripheral and ameliorates CNS pathology in mucopolysaccharidosis IIIA mice. *Mol Ther.* 2012;20:254-66.
- Ruzo A, Marcó S, García M, Villacampa P, Ribera A, Ayuso E, et al. Correction of pathological accumulation of glycosaminoglycans in central nervous system and peripheral tissues of MPSIIIA mice through systemic AAV9 gene transfer. *Hum Gene Ther.* 2012;23:1237-46.
- Ribera A, Haurigot V, García M, Marcó S, Molas S, Villacampa P, et al. Biochemical, histological and functional correction of mucopolysaccharidosis Type IIIB by intra-cerebrospinal fluid gene therapy. *Hum Mol Genet.* 2015;24:2078-95.
- Molas S, Haurigot V, García M, Marcó S, Ribera A, Roca C, et al. CNS-directed gene therapy for the treatment of neurologic and somatic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *JCI Insight.* 2016;1:e86696.
- Roca C, Molas S, Marcó S, Ribera A, Sánchez V, Sánchez X, et al. Disease correction by AAV-mediated gene therapy in a new mouse model of mucopolysaccharidosis type IIID. *Hum Mol Genet.* 2017;26:1535-51.
- Haurigot V, Bosch F. Toward a gene therapy for neurological and somatic MPSIIIA. *Rare Dis.* 2013;1:e27209.
- Marcó S, Haurigot V, Bosch F. In vivo gene therapy for mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): a new treatment horizon. *Hum Gene Ther.* 2019;30:1211-21.
- Marcó S, Haurigot V, Jaén ML, Ribera A, Sánchez V, Molas M, et al. Seven-year follow-up of durability and safety of AAV CNS gene therapy for a lysosomal storage disorder in a large animal. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021;23:370-89.
- Kahn BB. Glucose transport: pivotal step in insulin action. *Diabetes.* 1996;45:1644-54.
- Printz RL, Koch S, Potter LR, O'Doherty RM, Tiesinga JJ, Moritz S, et al. Hexokinase II mRNA and gene struc-

- ture, regulation by insulin, and evolution. *J Biol Chem.* 1993;268:5209-19.
22. Printz RL, Magnuson MA, Granner DK. Mammalian glucokinase. *Annu Rev Nutr.* 1993;13:463-96.
23. Otaegui PJ, Ferre T, Pujol A, Riu E, Jiménez R, Bosch F. Expression of glucokinase in skeletal muscle: a new approach to counteract diabetic hyperglycemia. *Hum Gene Ther.* 2000;11:1543-52.
24. Mas A, Montané J, Anguela XM, Muñoz S, Douar AM, Riu E, et al. Reversal of type 1 diabetes by engineering a glucose sensor in skeletal muscle. *Diabetes.* 2006;55:1546-53.
25. Callejas D, Mann CJ, Ayuso E, Lage R, Grifoll I, Roca C, et al. Treatment of diabetes and long-term survival after insulin and glucokinase gene therapy. *Diabetes.* 2013;62:1718-29.
26. Jaén ML, Vilà L, Elias I, Jiménez V, Rodó J, Maggioni L, et al. Long-term efficacy and safety of insulin and glucokinase gene therapy for diabetes: 8-year follow-up in dogs. *Mol Ther. Methods Clin Dev.* 2017;6:1-7.



Ponent Dra. Bosch i Tubert

VIDA ACADÈMICA

NOVETATS ARXIU/BIBLIOTECA RAMC

Entre les novetats de la biblioteca i arxiu de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya cal destacar la incorporació de la primera de les col·leccions de material digitalitzat a la MEMÒRIA DIGITAL DE CATALUNYA (MDC) (Memòria Digital de Catalunya (csuc.cat)).

Aquesta primera col·lecció a la Memòria Digital de Catalunya està composta de llibres de la Biblioteca antiga de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (Catàleg-Biblioteca-RAMB.pdf (ramc.cat)). En concret són els llibres de la Biblioteca del Dr. Francesc Salvà i Campillo identificats amb el seu exlibris.

El material digitalitzat es pot consultar a l'adreça següent Biblioteca Dr. Francesc Salvà Campillo (Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya) - Memòria Digital de Catalunya (csuc.cat); la seva digitalització

s'ha dut a terme gràcies a un ajut del Departament de Cultura.

Pròximament, aquesta primera col·lecció s'anirà engrandint amb altres materials digitalitzats entre els quals els volums manuscrits de les seves observacions meteorològiques. En propers números anirem anunciant altres incorporacions de materials de l'arxiu: per començar les Topografies Mèdiques.

En el transcurs del primer semestre de l'any 2023 també s'ha realitzat la restauració de llibres d'actes, de llibres de Memòries manuscrites, això com de fotografies dipositades a l'arxiu. Entre el conjunt gràfic s'ha restaurat una aquarel·la original del projecte de restauració del saló d'acte de la seu de carrers Banys Nous. Aquest procés s'ha fet amb un ajut concedit pel Ministerio de Cultura y Deporte.



VIDA ACADÈMICA

COMPOSICIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA (A 30 DE JUNY DE 2023)

JUNTA DE GOVERN

PRESIDENT: Josep A. Bombí i Latorre

VICEPRESIDENT: Miquel Vilardell i Tarrés

SECRETARI GENERAL: Lluís Grande i Posa

VICESECRETARIA: M. Àngels Calvo i Torras

SECRETARI D'ACTES: Jordi Palés i Argullós

TRESORER: Carme Gomar i Sancho

BIBLIOTECARI-ARXIVER: Lluís Guerrero i Sala

VOCAL Primer: Evarist Feliu i Frasnado

VOCAL Segon: Joaquim Tornos i Mas

VOCAL Tercer: Antoni Esteve i Cruella

ACADÈMICS D'HONOR

1989 Frederic Mayor i Zaragoza (Madrid)

1996 Salvador Moncada (Londres)

1996 Valentí Fuster de Carulla (New York)

2005 Francesc X. Pi-Sunyer Diaz (New York)

2005 James D. Watson (New York)

2006 Carles Cordón (New York)

2006 Joan Massagué (New York)

2006 Angel G. Pellicer (New York)

2009 Pere Brugada i Terradellas (Brussel·les)

2012 Carol W. Greider (New York)

2012 Françoise Barré-Sinoussi (París)

2013 Eugene Braunwald (New York)

2017 Flair José Carrilho (Sao Paulo)

2019 Günter Breithard (Munster)

SECCIÓ PRIMERA (Ciències bàsiques, diagnòstiques i terapèutiques)

Acadèmics numeraris

1983 Joan Sabater i Tobella (*numerari emèrit, 2016*)

1987 Joan Uriach i Marsal (*numerari emèrit, 2014*)

1992 Soledat Woessner i Casas (*numerari emèrit, 2014*)

1993 Antoni Cardesa i Garcia (*numerari emèrit, 2020*)

1998 Francesc Domènech i Torné (*numerari emèrit 2015*)

2006 Miquel A. Nalda Felipe (*numerari emèrit, 2014*)

2006 Josep A. Bombí i Latorre

2008 Xavier Forn i Dalmau (*numerari emèrit, 2018*)

2010 Jaume Bech i Borràs (*numerari emèrit, 2018*)

2012 Manuel Esteller i Badosa

2012 Jordi Palés i Argullós

2016 Arcadi Gual i Sala

2016 Antoni Esteve i Cruella

2017 Elies Campo i Güerri

2018 Tomàs Pumarola i Suñé

2021 Francesca Pons i Pons

2021 Lina Badimon i Maestro

2021 Àlvar Agustí Garcia-Navarro

2022 Josep-Eladi Baños Diez

2022 Albert Biete i Solà

Mara Dierssen i Sotos (*electa*)

Acadèmics corresponents

La lletra (p), significa que són corresponents per premi.

1962 Pere Costa i Batllori (p)

1971 María Beltrán i Dubon (p)

1972 August Corominas i Vilardell (p)

1977 Joan L. Vives i Corrons (p)

1977 Guillermo Suárez Fernández (p)

1984 Francesc X. Cabañes i Saenz (p)

1985 Josep Vidal i Tort (p)

1990 Margarida Puig i Riera de Conias

1992 August Moragas i Redecilla

1992 Josep Costa i López

1993 Antoni Gallardo i Ballart

1995 Nicolau Barquet i Esteve (p)

1998 Lluís Ferrer i Caubet

1998 Cristina Gutiérrez Fornés (p)

2000 Francesc González i Sastre

2000 Jordi Setoain i Quinquer

2000 Emilio Fernandez Espejo (p)

2000 Sergi Serrano i Figueras
 2001 Joan Castell i Conesa
 2001 Veronica Piera i Lluch
 2004 M. Carme Agramunt de Gràcia (p)
 2004 Leticia Fernández Zabalegui (p)
 2005 Francesc Vera i Sampere (p)
 2007 Abel Marín i Font
 2008 Alfonso Rodríguez Baeza
 2008 Teresa Ribalta i Farrés
 2012 Pedro Pablo Medina Vico (p)
 2012 Gemma Perelló Berenguer (p)
 2012 Tània Garcia Soldevila (p)
 2012 Aureli Ariza i Fernández
 2012 Ramon Bartrons i Bach
 2012 Isidre Ferrer i Abizanda
 2012 Xavier Matias i Guiu
 2012 M. Rosa Fenoll i Brunet
 2012 Jordi Camarasa i García
 2013 Anna Domènech i Vilardell (p)
 2014 Santiago Ramón y Cajal Agüeras
 2015 Ricard Pujol i Borrell
 2016 Xavier Gasull i Casanova
 2018 Eduard Escrich i Escriche
 2020 Anna Casanovas i Llorens
 2020 Ferran Guedea i Edo
 2020 Marià Monzó Planella
 2021 Jordi Vila i Estapé
 2021 Jordi Ordi i Majà
 2022 Manel Juan i Otero
 2022 Maria Teresa Maristany i Daunert
 2023 Pere-Joan Cardona i Iglesias
 2023 Alberto Prats i Galino

SECCIÓ SEGONA (Medicina)

Acadèmics numeraris

1984 Antoni Caralps i Riera (*numerari emèrit, 2016*)
 1990 Ciril Rozman i Borstnar (*numerari emèrit, 2013*)
 1998 Josep M. Mascaró i Ballester (*numerari emèrit 2015*)
 2002 Lluís Masana i Marín
 2004 Romà Massot i Punyet (*numerari emèrit, 2022*)
 2006 Miquel Vilardell i Tarrés
 2007 Antoni Bayés de Luna (*numerari emèrit, 2017*)

2011 Francesc Cardellach i Lòpez
 2011 Ramon Brugada i Terradella (sn 2016)
 2014 Josep Maria Grau i Junyent
 2016 Evarist Feliu i Frasnado
 2017 Josep Tabernero i Caturla
 2017 Jordi Sierra i Gil
 2018 Josep M. Gatell i Artigas
 2019 Bonaventura Clotet i Sala
 2021 Vicens Fonollosa i Clotet
 2022 Teresa Estrach i Panella
 2023 Josep Argemí i Renom
 Josep Maria Miró i Meda (*electe*)

Acadèmics corresponents

1964 José de Portugal Álvarez (Madrid) (p)
 1974 Jaume Guàrdia i Massó (p)
 1977 Carles Ibañez i Fina (p)
 1979 Josep Ramon Armengol i Miró
 1983 Raimon Cornudella i Mir
 1984 Gerard Martí i Rodríguez (p)
 1992 Eduard Tolosa i Sarró
 1992 Ramon Calsapeu i Cantó
 1993 Josep M. Campistol i Plana
 1994 Miquel Ingelmo i Morín
 1994 Ferran García-Bragado i Dalmau
 1994 Pere Pardo i Peret
 1996 Carles Besses i Raebel
 1996 Pau Umbert i Millet
 1997 Joan Figueras i Felip (p)
 1999 Eduardo Garrido Marín (p)
 1999 José M. Morales Cerdán (p)
 2000 Josep M. Grau i Veciana
 2001 Nolasac Acarín i Tusell
 2001 Josep M. Llovet i Bayer (p)
 2001 Lourdes Florensa i Brichs
 2001 Emili Montserrat i Costa
 2002 Josep M. Cruzado i Garrit (p)
 2003 Nuria Lloberas i Blanch (p)
 2005 Albert Sánchez i Fueyo (p)
 2006 Miguel Hueso i Val (p)
 2007 Maria José Soler i Romeo (p)

2007 Rosa M. Martí i Laborda
2007 Josep M. Casanova i Seuma
2008 Inmaculada Herrero Fresneda (p)
2008 Ramon Pascual i Turon
2008 Marta Pulido i Mestre
2008 Juli de Nadal i Caparà
2008 Josep Ramon Germà i Lluch
2008 Àlvar Net i Castel
2008 Pere Miret i Cuadras
2008 Secundí López-Pousa
2009 German Soriano Pastor (p)
2009 Daniel Fuster i Martí (p)
2009 Marisa G. Crespo Leiro (p)
2010 Meritxell Ibernó i Vilaró (p)
2010 Antoni Castells i Rodellas
2010 Jordi Carbonell i Abelló
2010 Pere Gascon i Vilaplana
2010 Joaquin Callabed i Carracedo
2011 Jordi Rovira i Juárez (p)
2012 Antoni Bayés i Genís
2012 Eudald Maideu i Puig
2013 Carles Ferràndiz i Foraster
2013 Francisco Camacho Martínez
2015 Carlos Garcia Santos Gallego (p)
2015 Yaroslav Compta Hirnyj (p)
2015 Jordi Casademont i Pou
2015 Jordi Salas i Salvadó
2016 M. Cinta Cid i Xutglà
2017 Jaume Candell i Riera
2017 Xavier Gómez i Batiste-Alentorn
2017 Josep Manuel Mascaró i Galy
2018 Antonio Castro i Salomó
2018 Ramon Pujol i Farriols
2018 Albert Selva O'Callaghan
2018 Jordi Bruix i Tudó
2019 Ferran Barbé Illa
2019 Joaquim-Ramon Fernández Solà
2019 Felipe Rodríguez de Castro
2020 Josep M. Ribera i Santasusana
2021 Ramon Estruch i Riba
2021 Armando López i Guillermo

2022 Esteban José Martínez i Chamorro
2022 Eulàlia Baselga i Torres
2023 Josep M^a Antó i Boqué

SECCIÓ TERCERA (Cirurgia)

Acadèmics numeraris

1994 Josep M. Caralps Riera (*numerari emèrit, 2022*)
2004 Josep Carrière i Pons (*numerari emèrit, 2017*)
2004 Joan Viñas i Salas
2006 Marc Antoni Broggi i Trias (*numerari emèrit, 2022*)
2012 Lluís Morales i Fochs (*numerari emèrit, 2022*)
2013 Xavier Iglesias i Guiu (*numerari emèrit, 2018*)
2013 Laureano Fernández-Cruz i Pérez
2013 Juan Carlos Garcia-Valdecasas Salgado
2015 Carmen Gomar i Sancho
2016 Manuel Trias i Folch
2017 Borja Corcóstegui i Guraya
2017 Antonio Alcaraz i Asensio
2018 Josep M. Lailla i Vicens
2019 Eduard Targarona i Soler
2021 Montserrat Espuña i Pons
2021 Luis Grande i Posa
2023 Miquel Quer i Agustí
Xavier Mir i Bulló (*electe*)
Vicens Riambau i Alonso (*electe*)

Acadèmics corresponents

1965 José M. Usandizaga Pombo (p)
1977 Carlos Dante Heredia García.
1978 Carles Piqué i Vidal (p)
1979 Xavier Piulachs i Clapera
1982 Cristóbal Zaragoza Fernández (p)
1983 Gabriel Gili Cirera
1984 Elisabeth del Amo i Laforga (p)
1988 Lluís Tresserra i Llauredó
1990 Pere Abelló i Vila
1990 Joaquim Gironella i Coll
1990 Joan Faig i Garrober (p)
1992 Cosme Gay i Escoda
1993 Manuel Galofré i Folch
1994 Carles Esteve de Miguel i Honour (p)
1994 Manuel García-Valdecasas i Salgado

1994 Carles E. Torner i Baduell
 1996 Ernest Mallat i Desplats
 1996 Santiago Dexeus i Trias de Bes
 1996 Eduard Padrós i Fradera
 2000 Xavier González i Compta (p)
 2001 Pere N. Barri i Ragué
 2001 Rafael I. Barraquer i Compte
 2002 Josep Traserra i Coderch (p)
 2004 Anna Carrera i Burgaya (p)
 2005 Ferran Mascaró i Ballester
 2005 Josep M. Carrera i Macià
 2007 Helena Vallverdú i Cartier (p)
 2007 Enric Pieras i Ayala (p)
 2007 Josep Comet i Batlle (p)
 2007 Humberto Villavicencio i Mavrich (p)
 2007 Anastasio Montesinos i Baillo (p)
 2008 Josep Roig i Garcia
 2008 Antoni Rosales i Bordes
 2008 Josep Lluís Güell i Villanueva
 2009 Joan Palou i Redorta (p)
 2009 Josep Salvador i Bayarri (p)
 2009 Juan Antonio Peña i González (p)
 2010 Francisco M. Sánchez-Martín (p)
 2010 Ramon Espasa i Oliver
 2010 Josep García i Arumí
 2011 Maria Monlleó i González (p)
 2011 Javier Ponce de León Roca (p)
 2011 Amelia Judith Hessheimer (p)
 2012 Albert Fortuny i Estivill
 2013 Manuel Armengol Carrasco
 2013 Alexandre Garcia Larrosa (p)
 2013 Eduard González i Bosquet (p)
 2013 Jordi Gràcia Sancho (p)
 2013 Guillem Simon i Castellví (p)
 2013 Daniel Vilaplana i Blanc (p)
 2014 Antonio M. de Lacy Fortuny
 2014 Manuel Matas Docampo (p)
 2014 Jeroni Nadal i Reus (p)
 2014 Gonzalo Sapisochin Cantis (p)
 2015 Isabel Canut i Jordana (p)
 2015 Alejandro Sousa Escandón (p)

2015 Pere Clarós i Blanch
 2015 Marc Lúcia i Pérez
 2016 Xavier Gasull i Casanova (p)
 2016 Jaume Mas i Atance (p)
 2016 Mónica B. Jiménez i Castro (p)
 2016 Enric Ferrer i Rodríguez
 2016 Jaume Fernández-Llamazares i Rodríguez
 2017 Maria José Pérez Sáez
 2017 Ricardo P. Casaroli-Morano (p)
 2018 Sergio Martínez Roman
 2018 Salvador Navarro i Soto
 2018 Elena Crespo Jimeno
 2018 Antonio Montero Matamala
 2019 Camil Andreu Castelo-Branco Flores
 2019 Francesc Carmona i Herrera
 2020 Josep M. Serra i Renom
 2019 Víctor Charoenrook de la Fuente
 2019 Juan Morote Robles (p)
 2020 Elena Garcia Vilariño (p)
 2021 Eduard Gratacós i solsona
 2022 Manuel Pera i Román
 2022 Josep Fuster i Obregón

SECCIÓ QUARTA: (MEDICINA SOCIAL)

Acadèmics numeraris

1985 Jacint Corbella i Corbella (*numerari emèrit, 2018*)
 1995 Gabriel Ferraté i Pascual (*numerari emèrit, 2014*)
 1995 Miquel A. Asenjo i Sebastián (*numerari emèrit, 2020*)
 1995 M. Àngels Calvo i Torras
 1996 Jordi Vives i Puiggrós (*numerari emèrit, 2022*)
 1996 Carles Ballús i Pascual (*numerari emèrit, 2013*)
 1997 Edelmira Domènech i Llaberia (*numerària emèrita, 2017*)
 2001 Manuel Camps Surroca
 2001 Lluís Salleras Sanmartí (*numerari emèrit, 2020*)
 2002 Guillem López i Casasnovas
 2005 Joaquim Tornos i Mas
 2009 Lluís Guerrero i Sala
 2012 Miquel Bruguera i Cortada (*numerari emèrit, 2022*)
 2013 Emili Huguet i Ràmia
 2018 Josep Llupià i Mas
 2019 Carles Hervàs i Puyal

2021 Antoni Trilla Garcia
2022 Àngela Domínguez i García
Eduard Vieta i Pascual (*electe*)
Josep M^a Ustrell i Torrent (*electe*)

Acadèmics corresponents

1979 Josep Maria Calbet i Camarasa
1983 Bartomeu Nadal i Moncadas (p)
1989 Roser Monforte i Martínez (p)
1991 Margarida Luna i Descalzo (p)
1992 Josep Tomàs i Cabot
1992 Manuel Escudé i Aixelà (p)
1993 Miquel Vilardell i Ynaraja (p)
1994 Josep L. Domingo i Roig
1994 Rafael Albiol i Molné (p)
1994 Daniel Montaña i Buchaca (p)
1995 Manuel Gené i Badia (p)
1996 Marc Mayer i Olivé
1996 Josep Ramon Navarro i Carballo
1996 Joan Ribas i Deix (p)
1997 Josep Ramis i Pujol (p)
1997 Ramon Balius i Matas (p)
1998 José M. López i Gómez
1998 Joan M. Llobet i Mallafré
1998 Francesc X. Buqueras i Bach
2000 Jordi Pau i Roigé (p)
2000 Jordi Obiols i Llandrich
2001 Lluís Bohigas i Santasusagna
2002 Josep L. Ausín i Hervella (p)
2003 Francesc Salamero i Prat (p)
2005 Andreu Prat i Marín
2005 Josep A. Pujante i Conesa
2006 Víctor J. Marí i Balcells (p)
2006 Enric Aragonés i Benaiges (p)
2007 Armand Rotllan i Verdager
2007 Joan Pujol i Ros (p)
2007 Joan Vilalta i Franch
2008 Josep Corbella i Duch
2008 Roger Armengol i Millans
2008 Joan Gené i Badia
2008 Jesús Martí Prieto Vives (p)
2008 Àlvar Vera i Granados (p)

2008 Ferran Sabaté i Casellas (p)
2010 Miquel Ylla-Català i Genís
2010 Josefa Canals Sans
2010 Daniel Cruz Martínez
2010 Josep Arimany i Manso
2010 Rafael Manzanera i López
2010 Amando Martín Zurro
2010 Josep M. Forcada i Casanovas
2010 Josep M. Simón i Tor (p)
2011 Virgínia Novel i Martí (p)
2011 Àngel Manuel Hernández Cardona (p)
2011 Paloma Ruiz Vega (p)
2012 Miquel Balcells i Riba
2012 Josep Toro i Trallero
2012 M. Teresa Anguera i Argilaga
2012 Joaquim Brufau de Barberà
2013 Begonya Torres i Gallardo (p)
2014 Juan Ignacio Gil Pérez (p)
2014 Roberto Elosua Llanos
2015 Pere Munné i Mas (p)
2015 Genís Sinca i Algué (p)
2016 Montserrat Agut Bonsfills
2017 Joan Monés i Xiol
2017 Joan Carles Riera i Socasau
2018 Elena Guardiola i Pereira
2018 Josep M. Simón i Castellví (p)
2019 Jaume Casas i Pla
2019 Xavier Sierra i Valentí
2020 Xavier Bonfill i Cosp
2021 Magda Campins i Martí
2021 Montserrat Esquerda i Aresté
2022 Josep Maria Vilaseca i Llobet
2022 Clara Prats i Soler

ACADÈMICS CORRESPONENTS AMB CARÀCTER NAT

Tots els acadèmics numeraris de les R.R.A.A. de Medicina de l'Estat espanyol

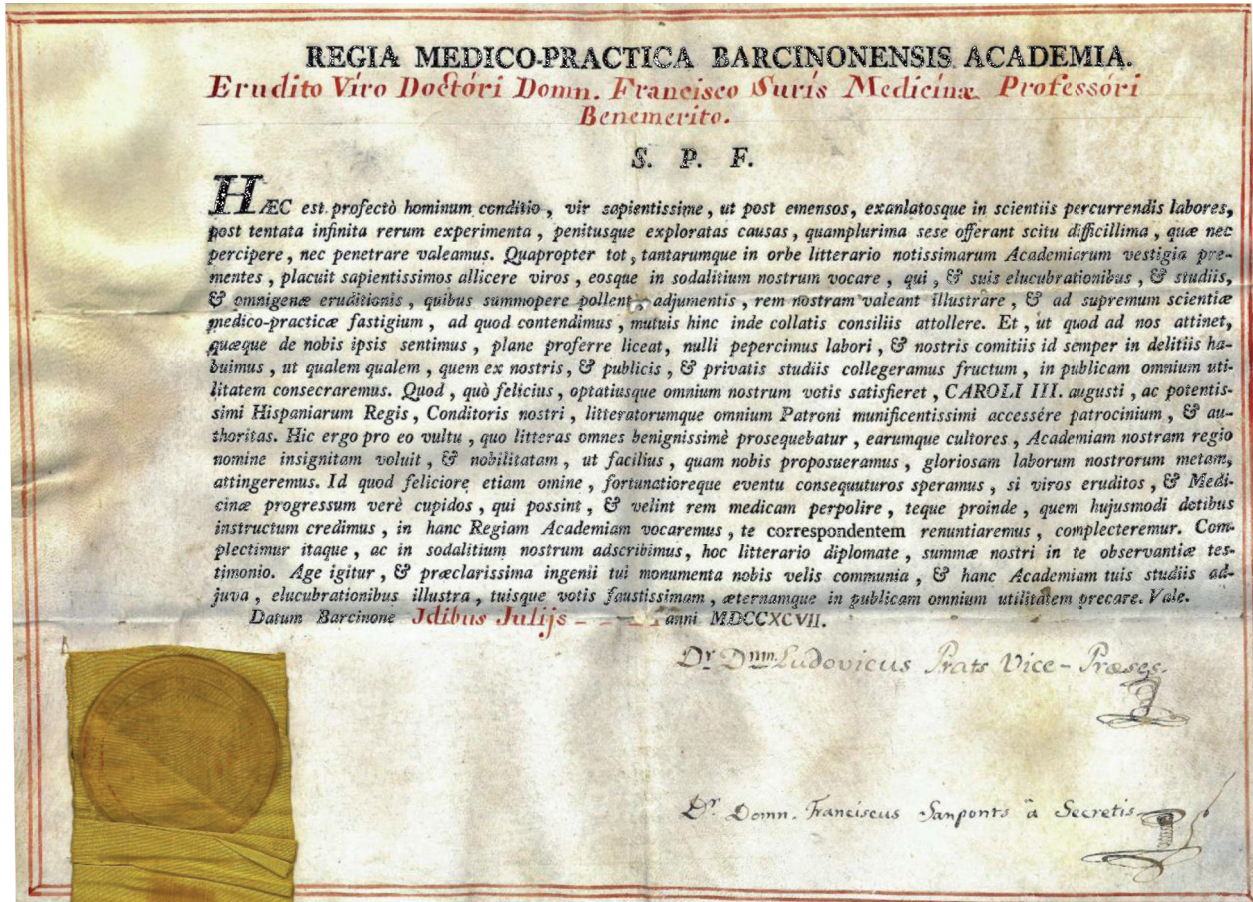
ACADÈMICS CORRESPONENTS ESTRANGERS

(*Elegits des de 1986*)

1986 J. Stewart Cameron (Regne Unit)
1988 Dominique Droz (França)

1988 Kay Clawson (USA)	2004 Héctor Pérez-Rincón García (Mèxic)
1989 Herman E. Berrios (Regne Unit)	2005 Misael Uribe Esquivel (Mèxic)
1990 Diego De Caro (Itàlia)	2005 Roberto Medina Santillán (Mèxic)
1990 Albert Esconville (Bèlgica)	2005 Alejandro Mohar Betancourt (Mèxic)
1991 Victor Espinosa de los Reyes Sánchez (Mèxic)	2005 Luis A. Díaz (USA)
1991 Antonio Fraga Mouret (Mèxic)	2005 Ana Kaminski (Argentina)
1991 Filippo M. Ferro (Itàlia)	2005 Roque Sáenz Fuenzalida (Xile)
1991 Marie Claire Gluber (França)	2006 Giorgio Brunelli (Itàlia)
1992 Alfredo D. Bonsignore (Itàlia)	2006 William Richards (USA)
1992 Sergio B. Curri (Itàlia)	2007 Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero (Mèxic)
1993 Paul Fleury (França)	2007 Norberto Treviño Garcia Manzo (Mèxic)
1993 José M. García de Valdecasas Rath (Mèxic)	2007 Daniel C. Batlle (USA)
1993 Emilio Barragán Hernández (Mèxic)	2007 Juan Carlos Kaski (Argentina)
1993 Ricardo P. Cabral (Portugal)	2010 Andreu Baliarda Casajuana (Suïssa)
1994 Pelayo Vilar Puig (Mèxic)	2010 Carlos Roberto Hojaij (Austràlia)
1995 Anthony S. Fauci (USA)	2010 José Serra da Silva Neves (Portugal)
1999 Maurizio Luca-Moretti (Itàlia)	2012 Pere Santamaria (Canadà)
1999 Fabio A. Cabrera Polanco (R. Dominicana)	2012 Madalena Folque Patricio (Portugal)
1999 Meinhard Classen (Alemanya)	2012 Enrique Ruelas (Mèxic)
2000 Eduardo A. Santiago Delpín (Puerto Rico)	2012 Carlos Viesca (Mèxic)
2000 Fernando Mañé Garzón (Uruguai)	2012 David Kershenobich (Mèxic)
2000 Enrique Wolpert (Mèxic)	2012 Enrique Luis Graue Wiechers (Mèxic)
2000 Antoine Dhem (Bèlgica)	2013 Paolo Menghini (Itàlia)
2001 José Aristodemo Pinotti (Brasil)	2013 Pierre Lafforgue (França)
2001 Concepcio Brandt-Casadevall (Suïssa)	2013 Joan Sabaté Casellas (USA)
2001 Miguel E. Cabanela (USA)	2013 Charles Tamarelle (França)
2002 Julio Everardo Sotelo Morales (Mèxic)	2013 Alexander Yussim (Israel)
2002 Juan Ramon de la Fuente (Mèxic)	2013 Ronald Harden (UK)
2003 Raffaello Cortesini (USA)	2014 Antoni Ribas Bruguera (USA)
2004 Otto Dörr Zegers (Xile)	2017 Jesús González Bosquet (USA)
	2017 Maria José Merino (USA)

Iconografia de l' Acadèmia



Francesc Surís “Nascut a Figueres (Alt Empordà), es va graduar a Cervera l’any 1779. Exercí a Figueres. Autor d’una memòria sobre una epidèmia (1797)” (1).

Aquesta Memòria, que no es conserva a l’arxiu de la RAMC i que duia per lema “*Quæque ipse misserrima vide*”, fou presentada al premi anual dedicat a la descripció d’una epidèmia. Li fou concedit un accèssit (2) i fou nomenat Acadèmic Corresponsal, a petició seva, el 13 de maig de 1797. L’acadèmia li sol·licitava que redactés una topografia mèdica de Figueres (3).

La categoria a la qual el Dr. Surís fou inscrit era la de “*Socio Corresponsal. Esta clase no tiene número fijo y puede entrar cualquier literato que envíe noticias ineteresantes relatives a la medicina y a la satisfacción de la Academia*”.

1. Josep M. Calbet i Camarasa, Jacint Corbella i Corbella, *Diccionari Biogràfic de metges Catalans*. Tercer volum, R-Z. Adeenda. Barcelona, 1983, p. 121.
2. *Acuerdos de l’Academia*. Tom II, 1795-1824, dia 1 de maig de 1797, pp. 82-83.
3. *Acuerdos de l’Academia*. Tom II, 1795-1824, dia 13 de maig de 1797, pp. 85-86.