

**ENTRE LA VIDA I LA MORT:
ELS MECANISMES QUE REGULEN
LA SUPERVIVÈNCIA I MORT NEURONAL**

**Funcions de la proteïna Fas apoptosis inhibitory
molecule (FAIM) en el sistema nerviós i implicacions
en les malalties neurodegeneratives**

REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

**ENTRE LA VIDA I LA MORT:
ELS MECANISMES QUE REGULEN
LA SUPERVIVÈNCIA I MORT NEURONAL**

**Funcions de la proteïna Fas apoptosis inhibitory
molecule (FAIM) en el sistema nerviós i implicacions
en les malalties neurodegeneratives**

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic Numerari

DR. JOAN COMELLA I CARNICÉ

Discurs de resposta llegit per l'Acadèmic Numerari

DR. ARCADI GUAL I SALA



Barcelona

22 de març de 2026

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

© Joan Comerlla i Carnicé

© Arcadi Gual i Sala

© Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

Edició: Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

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

e-mail: secretaria @ramc.cat

D.L.: B 6251-2026

ISBN: 978-84-09-83963-6

Imprès: Trialba

c/ Clot, 13 · 08018 Barcelona · 93 451 65 70

*A la meua família i a les persones properes que m'heu acompanyat
en aquesta singladura vital i ho seguireu fent.
La vida, quan val la pena,
gairebé sempre és una feina d'equip.*

Progress depends on our brain. The most important part of our brain, that which is neocortical, must be used to help others and not just to make discoveries.

An example of perfection in nature is the cockroach. It was living six million years before us and it may outlast us by that long. The brain of a cockroach is a splendid little engine. It doesn't evolve and it doesn't need to. The human brain is a disaster from the point of view of perfection—great intellectual power combined with primitive emotional reactions. Human beings today are living with terrible risks of their own creation— nuclear weapons, the exploitation of natural resources, the great disparity between the wealthy and the poor. Our brains will probably bring us to destruction, but we also have the possibility of growth, evolution. I prefer being a human. We shouldn't always look for perfection, in nature or our lives.”

Rita Levi-Montalcini

Tori, 22 d'abril de 1909 - Roma, 30 de desembre de 2012

Premi Nobel de Fisiologia o Medicina 1986

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic Numerari

DR. JOAN COMELLA I CARNICÉ

INTRODUCCIÓ I AGRAÏMENTS

Il·lm. Sr. President, Il·lm. Sres. i Srs. Acadèmics,

Amb aquest discurs d'ingrés com a Acadèmic Numerari de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, vull compartir amb tots vostès el que han estat 30 anys de dedicació a entendre quins son els mecanismes que regulen la supervivència de les neurones, anant des de la mort fisiològica durant el desenvolupament fins la mort patològica que es produeix en els processos neurodegeneratius. Aquests trenta anys també els he dedicat amb una intensitat similar a la gestió d'institucions de recerca. En tots dos casos, m'han envoltat i ajudat equips extraordinaris de persones, amb els que hem intentant que el nostre (eco)sistema fos més ric i s'assemblés com més millor, als grans referents occidentals europeus o americans. No sé si ens n'hem sortit, no em correspon pas a mi fer aquesta valoració, però si us puc dir que ha estat una sort i un privilegi tenir el sentiment de créixer i fer créixer als equips. També us puc ben assegurar que el compromís a set continu i ens hi hem deixat la pell cada dia.

Abans de començar el discurs formal, deixin-me fer uns agraïments. En primer lloc, i com no pot ser d'una altra manera, a la **Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya** i a tots els seus integrant per fer-me aquest honor extraordinari d'acollir-me entre els seus membres. Representa un gran honor per mi. No sé si és del tot

merescut tenint en compte els grans mèrits que ostenten els membres d'aquesta institució i el que representen en les seves diferents disciplines. En qualsevol cas, tenir el reconeixement dels companys i de la Terra és probablement el més gran honor al que una persona pot aspirar. Permeteu-me que tingui una menció especial pel Professor Arcadi Gual, que em va proposar primer com a corresponent i després com a numerari. Moltíssimes gràcies Arcadi. Vull destacar a altres dos membres propers a la meva persona pertanyents a aquesta comunitat com són el llavors president, el Professor Josep Antoni Bombí i el Secretari Professor Jordi Palés. També vull recordar a molts altres membres que han estat veritables mestres i amb els que m'uneixi una amistat propera com ara el Professor Miquel Vilardell actual president, Antoni Esteve, Joan Vinyes, Josep Taberner, Guillem Lopez-Casasnovas, Tomàs Pumarola, Mara Dierssen, Josep E. Baños, Antoni Trilla, Elias Campo, Bonaventura Clotet, entre d'altres.

Permeteu-me, a més, una menció tan solemne com emotiva: avui ocupo la **Medalla núm. 30**, compartint seient i continuïtat amb qui en fou titular, el **Prof. Jaume Bech i Borràs, Acadèmic Numerari des del 2010 i Numerari Emèrit des del 2018**. Mestre de l'edafologia, la geomèdica i la història de la farmàcia, ens llegà una obra vastíssima —més de quatre-cents treballs— i una curiositat insubornable que l'empenyí, entre d'altres, a recórrer l'illa de Lemnos per retrobar **terra lèmnia** descrita per Galè. Avui vull honorar la seva trajectòria i el seu exemple, i assumir amb humilitat la responsabilitat de donar continuïtat a aquest seient.

Hi ha moltes persones que han contribuït de manera definitiva a ser qui soc professionalment, i perquè no dir-ho, com a persona. Tant en l'àmbit científic com en l'àmbit de la gestió. En el primer, deixeu-me destacar al meu primer mestre, el Professor Josep Esquerda que ja a segon de carrera em va ensenyar a estimar el sistema nerviós i tot el que amagava, jo que tenia poca vocació mèdica vaig tenir una epifania i vaig tenir clar al que em volia dedicar, fins al punt de passar-me els quatre anys següents, tota la resta de la carrera, anant al laboratori. També d'aquesta època vull destacar al Dr Julio

Ramos, Elias Campo, i els companys de laboratori Rosa Soler, Anna Casanovas, Montse Iglesias, Joan Ribera i Jordi Calderó. En l'etapa, de Gif sur Yvette recordo amb molt afecte al meu mentor Jordi Molgó, i la resta de persones del departament de Neurobiologia del CNRS que em van ensenyar electrofisiologia i a manejar toxines nervioses per descobrir alguns dels secrets de la sinapsi neuromuscular. També em van ensenyar a estimar França, idil·li que encara dura.

Quan vaig tornar a Lleida i vaig muntar el meu primer laboratori independent, vaig tenir la sort extraordinària que creguessin en mi, Rosa M Soler, Montse Iglesias, Carme Espinet, Jacint Boix i Joan Fibla. També va ser extraordinari veure com dos joves estudiants de medicina César Sanz-Rodriguez (actualment Vice-president de *Medical Affairs - Europe, Latin America, Middle East, Africa & Canada* a Amgen) i Anna Buj-Bello (referent en teràpia gènica al Généthon francès) fessin les seves primeres passes en recerca i, finalment, decidissin dedicar-s'hi intensament. De la mateixa època hi ha cinc persones molt estimades per mi, cinc doctorands (Joaquim Egea, Victor Yuste, Mario Encinas, Xavier Dolcet i Nuria Llecha) i un postdoctoral (Jose Bayascas). A més vàrem comptar amb l'ajut inestimable de dos gegants de la biologia molecular Martí Aldea i la Carme Gallego. Amb ells vàrem fer coses extraordinàries. Coses que suposadament no eren possibles a Lleida. Vàrem ser capaços de demostrar, als anys 90 que des de la Universitat de Lleida, es podien produir resultats científics de primers nivell, estudiant la supervivència i mort de les (moto) neurones i els mecanismes intracel·lulars que ho regulen. Això va permetre produir articles a revistes com ara *Journal of Neuroscience*, *Journal of Cell Biology* o *Journal of Biological Chemistry*, entre d'altres. Va ser un autèntic somni pels que ho vàrem viure. D'aquesta època també data la nostra relació amb Dionisio Martín-Zanca (en pau descansi,) descobridor de TRK, el receptor d'alta afinitat del factor de creixement nerviós, un home amb un coneixement enciclopèdic i referent absolut en els inicis de la caracterització dels oncogens humans al laboratori del Dr Mariano Barbacid.

Amb posterioritat, el grup es va fer gran i vàrem incorporar persones extraordinàries que ja havien fet estades postdoctorals llargues a fora i que decidien venir a desenvolupar la seva carrera acadèmica a Lleida. D'entre altres, vull destacar per sobre de tot al Daniel Sanchís que ha esdevingut un company de vida. D'aquesta època també daten les nostres relacions amb referents catalans (Jordi Alberch, Jordi Garcia, Eduardo Soriano, Joan Gil entre d'altres), espanyols (Jorge Moscat, Abelardo Lopez Rivas, Enrique de la Rosa, Javier Naval) o internacionals (Eugene Johnson jr, Ronald Oppenheim, Rudiger Klein, Christopher Henderson, Alun Davies, Patrik Ernfors, Moses Chao, entre d'altres). Amb tots ells vàrem desenvolupar projectes conjunts amb notable èxit. Companys, ha estat un honor i un privilegi, gràcies a tots. D'aquesta segona època també vull destacar la segona gran "fornada" de doctorants, especialment Carme Solé i Miguel Segura que varen obrir les portes a la segona gran aventura científica de la meua vida, l'estudi dels antagonistes dels receptors de mort específicament expressats al sistema nerviós. Els estius sempre han estat moments de reflexió calmada i l'estiu del 2000 em vaig obsessionar en entendre perquè les neurones juguen a la "ruleta russa" expressant receptors de membrana per citocines que habitualment les matarien i, en canvi, aconseguen adaptar-se extraordinàriament bé a l'entorn, sobretot quan aquest és hostil, inflamatori. D'aquí surt la línia de recerca actual que encara continua a la UAB on estudiem els antagonistes de receptors de mort i la seva relació amb malalties neurodegeneratives, en particular la malaltia d'Alzheimer i les taupaties. Aquesta etapa, que fa 25 anys que dura, no hagués estat possible sense dues persones extraordinàries la Rana Moubarak i la Montserrat Solé que m'ha ajudat a dirigir el grup en aquests anys. També he de reconèixer la feina de predoctorals extraordinaris i molt en particular la Doctora Elena Coccia. Gràcies a tots.

La meua trajectòria de gestió va començar l'any 1995 quan em vaig vincular a l'equip del rector Jaume Porta, en pau descansi, com Vicerector de Recerca, en un moment en que la Universitat de Lleida tot just feia les seves primeres passes i se'm va donar el

privilegi de poder estructurar la gestió i la promoció de la recerca en aquesta universitat. Aquí va començar la meva segona vida acadèmica que poc a poc ha anat agafant més pes i sobretot més temps, en detriment de la dedicació a la recerca. Sempre he explicat que tant important ha estat fer recerca – pròpia - com ajudar a fer-la mes fàcil a altres. Aquí he tingut la sort de tenir una colla de mestres brillants, començant pel propi Rector Porta. També d'aquesta etapa formativa guardo especial record de les primeres persones que em van permetre aprendre les bases doctrinals de la gestió. Persones de referencia com en el gran professor Paco Sole Parellada recentment traspasat o els amics Xavier Marcet i Francesc Solà. D'aquesta època també data la meva coneixença i amiatat amb el Conseller Andreu Mas Colell, home fascinant i intel·ligentíssim, que em va obrir les portes a Madrid (ANEP i FECYT) de la mà d'un altre gran amic i mestre en Salvador Barberà. Amb ell vam compartir dos anys al Ministeri i a la Residencia de Estudiantes del CSIC i vaig tenir el privilegi de conèixer als referents científics del país com a director de l'ANEP (Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva). Un dels millor regals que m'hagin fet mai. De l'època de Madrid no em puc oblidar Ministra María Jesús Sansegundo, de Victoria Ley, Salvador Ordóñez, Joaquín Arenas o Alfonso Beltrán. Viure una temporada llarga a Madrid et canvia la visió d'Espanya i de Catalunya, per a bé. No va ser una època fàcil, sobretot a nivell personal, però va haver-hi un abans i un després professional després de l'estada.

Després de la substitució de la ministra Sansegundo al segon any de mandat del president Zapatero, es van obrir diverses possibilitats: continuar a Madrid, seguint al propi ministeri o al CSIC o tornar a Catalunya. Amb la família, vàrem decidir aquesta segona opció i això va fer que anéssim a Barcelona. Vull destacar la gran generositat del Dr Joan Rodés en aquest procés. A mes de referent i mestre, es va convertir amb els anys en un gran amic. Un altre dels meus referents que sovint trobo a faltar. Mai vàrem aconseguir treballar plegats, i no va ser per manca de ganes de tots dos, però per diverses raons no ho vàrem poder fer. De totes formes, sempre em va donar grans i bons consells, amb una generositats extraordinària.

També d'aquesta època guardo un gran record dels companys de la UAB i de l'Institut de Neurociències que em van proposar dirigir. El Rector Lluís Ferrer, en Quico Gòdia i l'Ana Ripoll autèntics artífexs del que semblava impossible, que en sis mesos pogués incorporar-me a la UAB. I per descomptat els companys del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular i els del propi Institut destacant per sobre de tot en Pepe Rodríguez. En aquesta època també ens vàrem envoltar de científics extraordinaris incloent, per sobre de tots, a la Rana Moubarak com a postdoctoral i pilar del laboratori, en Quim Lopez, la persona discreta, de confiança i eficient que gestionava tota la logística i l'administració.

En aquesta època també vaig compatibilitzar la feina del laboratori amb la direcció de la Fundació Catalana per a la Recerca y la Innovació (FCRI) on vaig coincidir amb bones persones amb les que segueixo mantenint una relació d'amistat. Dos anys després em vaig incorporar com a director general del Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) l'instrument de promoció i gestió de la recerca de l'Hospital de la Vall d'Hebron, on vaig estar-hi 13 anys, de l'any 2009 fins a l'any 2022. Aquí de nou vaig coincidir amb persones extraordinàries. En l'àmbit científic vull destacar, entre molts d'altres a Rafa Simó, Joan Genescà, Albert Pahissa (en pau descansi), Mercè Boada, Josep Baselga (en pau descansi), Anna Meseguer, Patricia Pozo i Josep Tabernero. De l'àmbit de la gestió cal destacar als diversos equips de l'hospital, liderats per persones extraordinàries, amb un records especial pel gerents Jose Luis de Sancho, Pepe Navas i Vicenç Martínez Ibáñez, i sobretot al Francesc Iglesias, home discret i savi. Sens dubte però d'aquest 13 anys el que mes recordo i sovint enyoro son les persones de l'equip de gestió amb especial esment a Fátima Nuñez, Maria de Vallés, Nuria Gavalda, Laia Arnal o Xavier Cañas.

En l'entorn de l'ecosistema també m'agradaria agrair i reconèixer tot el que hem viscut i treballar amb diverses persones destacant a Joan Guinovart (en pau descansi) gran científic, millor persona i bon amic. Esments especials també per Lluís Torner, Luis Serrano, Josep Samitier, Joan Gomez-Pallarés, Nuria Montserrat,

Pep Martorell, Robert Fabregat, Marta Aymerich, Nuria Sebastian, Joan Guardia, Miquel Gómez, Albert Barberà, a mes dels diferents Honorables Consellers i Conselleres de Salut i d'Universitats i Recerca i els seus equips.

Finalment l'any 2022 vaig decidir donar per acabada l'etapa a Vall d'Hebron i em vaig incorporar a Sant Joan de Déu, una institució amb un propòsit incomparable, **cuidar i curar als nens i nenes malalts**. Aquí també he tingut una immensa sort de formar part d'un equip extraordinari tant a l'hospital, com a la Fundació o a la pròpia Ordre. Gràcies Manel del Castillo per donar-me aquesta oportunitat. Espero i desitjo estar a l'alçada d'aquest repte. Tinc profunda admiració pels Germans de la Ordre, molt en particular pel Germà Joaquim Erra. Finalment, vull també agrair a totes les persones amb les que fem equip i camí plegats, però amb un esment per en Miquel Pons, que ha esdevingut un amic.

Pel costat científic hem tornat a la UAB i tinc el privilegi d'acompanyar a la Montse Sole en la co-direcció d'un petit però motivat equip de recerca amb en Jilung Zhang, la Maria Tsavdari i la Kader Morkoç.

Vaig acabant. Ara venen les persones properes. En primer lloc, he que dir que he tingut la sort extraordinària que la meua vida es creués amb la d'en Toni Andreu, company de mil batalles i amb el que ens hem anat acompanyant personal i professionalment al llarg de tots aquests anys. Per acabar, el més important de la meua vida, la meua família. El meu germà, que és molt més que un germà, és un amic, un company, un confident. La mare, la Teresa, que sempre ha confiat en mi i que té un amor i una generositat incondicional, des de sempre. Des de fa uns mesos ens manca el pare, un home extraordinari i referencial en molts sentits. Els fills, tant grans ja, en Macià, la Sara i l'Anna i les seves parelles, sou un orgull per a mi. Quan us miro em sento content d'haver-vos acompanyat a créixer i a ser bons professionals, però sobretot a ser bones persones, el valor més important per mi. La darrera, la més important, la meua estimada dona i companya de vida, la Núria, que fa que cada dia sigui

extraordinari. Ciutat i camp aplegats, per molts anys més. Aquesta memòria està dedicada a tots i totes vosaltres i sobretot a tu, Nasi, que la terra et sigui lleugera (sit tibi terra levis).

Si em pregunteu que soc, no sabria ben bé que dir-vos. Certament em vaig formar com a metge però mai vaig exercir professionalment la medicina. També és cert que mai m'he penedit d'aquesta formació de base que crec que ha estat fonamental per desenvolupar les activitats professionals a les que m'he dedicat. Encara que no fossin la “medicina oficial”.

Segurament el que millor m'ha definit durant molt temps es “professor universitari”. He fet docència de grau i sobretot de postgrau i doctorat. He format nous doctors i he tingut al meu càrrec la carrera científica de bastants postdoctorals. Molts d'ells son actualment científics o persones amb responsabilitats a la indústria o a la gestió científica. Per altra part crec que he fet recerca a un nivell raonable de competitivitat internacional. Sempre en l'àmbit de la neurociència.

Com esmentava en els agraïments, he tingut una segona vida acadèmica, la de la gestió, a la que vaig arribar de forma no desitjada. Sovint veia coses de l'àmbit de la gestió que creia que es podien fer de forma diferent. Hi ha qui diu que “si no t'agrada cuinar, hi haurà qui et servirà els plats”. Vaig entrar en gestió per intentar fer “bona cuina”, “bons plats” que satisfacin a les persones que servim. Jo entenc que fer gestió fonamentalment és servir. Aquesta ha estat la màxima més important que ha guiat la forma de fer: Què m'hagués agradat que fessin per mi, els que gestionaven la recerca?.

Sovint m'he adonat que el marge de maniobra que hi ha per gestionar és més estret del que caldria i voldríem, sovint per mancances econòmiques. Per altra part, també em vaig adonar que la capacitat de gestió no depèn de la rellevància del càrrec, més aviat al contrari. Com més importància té la posició, més volum de recursos son necessaris per fer coses i, per tant, també ho és la tensió i esforç per obtenir-los. A la vegada com més “amunt” estàs, més transcendent son les decisions que pots prendre però mes anònimes

les persones a les que afecten. Un dels grans perills d'aquesta situació es desconnectar-se de la realitat. Això ho vaig viure de forma molt propera en la meua etapa de Madrid. En aquest sentit, he tingut la sort que mai he deixat de formar part del nostre laboratori de recerca. El meu dia segueix estant connectat a les persones a les que donem servei. Els investigadors del meu propi grup són els primers en queixar-se si les coses no van tal com haurien d'anar. Crec que aquest és un aspecte que mai hauríem d'oblidar les persones que tenim càrrec públics o de gestió.

Durant els anys de gestió, sobretot al VHIR hem viscut èpoques difícils, la principal la crisi que va començar al 2008. Hem hagut de ser àgils i audaços per fer hi front. Convé no deprimir-se, no obsessionar-se, ser resilients. Està bé protestar, rondinar, però poca estona. Diguem que de les 8:00 a les 8:30. A les 8:30 hem de començar a treballar per buscar alternatives, per innovar, per trobar noves fons de finançament. I fer ho amb constància, insistència, resiliència. No tot surt bé, i menys encara la primera que ho intentes. Si som prou intel·ligents, llestos, insistents i tossuts ens en sortim. Aquí una vegada més els equips són fonamentals. Tal com diu el refrany africà, si vols anar ràpid ves-hi sol, però si vols anar lluny ves-hi amb un equip. Aquest ha estat un dels grans aprenentatges de la meua etapa en gestió. L'obsessió per crear o per formar part d'un equip, on hi hagués especialització i on cada un dels components sabs mes que cap altre de la seva àrea. He tingut i tinc una gran sort: formar part d'equips excel·lents en les diferents etapes professionals per les que he passat.

La meua tasca professional l'he desenvolupat en l'àmbit de la recerca biomèdica. Si bé és evident que la recerca és l'únic camí per entendre les patologies i trobar noves cures per les necessitats mèdiques no cobertes, també necessitem la recerca per crear una societat més pròspera i rica. Sovint pensem que són les societats i els pobles rics que dediquen més diners i esforços a fer recerca. És cert, però encara és més cert que aquells països que han dedicat diners a la recerca i la innovació han estat els que han creat més riquesa. Quan han entès això no n'hi ha cap que hagi reduït l'esforç en recerca, ni

en els moments de crisi més difícils. La recerca i innovació ha estat la prioritat. Avui ho veiem en els grans gegants asiàtics i en segles anteriors han recorregut aquest camí els països europeus i els Estats Units. Sembla que aquesta no és la mateixa idea actual d'alguns governs i es certament increïble com la principal economia mundial està retallant els pressupostos de ciència i la seva aplicació. Aquestes iniciatives sens dubte tindran un preu molt més alt que els estalvis de les retallades proposades.

**ENTRE LA VIDA I LA MORT:
ELS MECANISMES QUE REGULEN
LA SUPERVIVÈNCIA I MORT NEURONAL**

**Funcions de la proteïna Fas apoptosis inhibitory
molecule (FAIM) en el sistema nerviós i implicacions
en les malalties neurodegeneratives**

Un dels fets o fenòmens més fascinants de la natura, de la vida si voleu, és l'existència del sistema nerviós i més concretament del cervell. Sobretot del cervell humà. El cervell humà és l'obra culminant de l'evolució, allò que ha fet que siguem l'espècie "elegida". Poder entendre com funciona es considera avui en dia la darrera frontera del coneixement. Els humans no som els animals més forts, ni els més ràpids, ni els més adaptables: no tenim un abríc natural, no sabem volar, ni podem respirar sota l'aigua. Ni tant sols podem estar massa estona sense respirar. En condicions naturals no vivim molts anys i ens costa molt reproduir-nos, no tenim gaires fills que arribin a adults. Naixem molt minvats d'autonomia per sobreviure i som totalment dependents dels pares durant molts més anys que altres espècies animals.

Tot i això, hem sigut capaços d'adaptar-nos a totes les zones del planeta, de les més càlides i àrides, a les més fredes. Hem estat capaços de volar i desplaçar-nos ràpidament, podem estar hores sota l'aigua, respirant artificialment. Hem estat capaços de generar més de 8000 milions d'individus i produïm aliments per tots ells de forma raonablement sostenible.

Hem generat sistemes d'emmagatzemament del nostre coneixement i la capacitat per transmetre'l entre individus i generacions. Això ha permès crear un procés exponencial d'acumulació de coneixement i la capacitat d'especialització dels individus. Hem estat capaços d'entendre l'univers, saber que el Sol es una *mega* planta d'energia de fusió i saber que és una d'entre milions. Sabem que hi ha altres planetes i satèl·lits i ens acostem a generar les tecnologies que ens permetran adaptar-nos i sobreviure fora del nostre planeta.

És evident també que hem estat capaços de les més grans atrocitats, des de l'eliminació massiva d'espècies fins a l'eliminació d'individus de la nostra mateixa espècie, cosa que desgraciadament veiem massa sovint. La capacitat d'inventar màquines per matar ha estat una de les grans especialitats i activitats favorites de la nostra espècie. Però d'això avui prefereixo no parlar-ne.

Tot això que us acabo d'explicar ha estat possible gràcies a la capacitat intel·lectual que resideix en el nostre cervell. A mi, però, el que em sembla més fascinant de tot és que el nostre cervell sigui capaç de generar la consciència de nosaltres mateixos, pot generar sentiments: por, desig, amor, genera la intel·ligència i el pensament abstracte i genera preguntes i respostes transcendents com ara quin sentit té la nostra existència.

Però a mi, com a científic, el que més em fascina del nostre cervell, és que sigui capaç per preguntar-se i analitzar com funciona ell mateix. Aquesta, com us deia, és avui la darrera frontera del coneixement. El meu equip de recerca, que ha anat canviant al llarg dels anys, ha dedicat prop de 30 anys a entendre com funciona una part minúscula d'aquesta màquina fascinant.

El cervell està format per neurones i cèl·lules de suport. Durant molts anys el nostre grup s'ha dedicat a estudiar què necessitaven aquestes cèl·lules per viure i estar sanes. També hem estudiat perquè durant el desenvolupament del sistema nerviós de la majoria de d'animals vertebrats, aproximadament la meitat de les neurones generades embrionàriament, moren de forma fisiològica. Aquest fet contrasta enormement amb la mort massiva y patològica de neurones d'un mateix tipus en l'adult. Aquest tipus de mort genera les malalties neurodegeneratives com l'Alzheimer o el Parkinson, que seguim sense entendre en detall i, sobre les que no disposem de tractaments curatius o preventius eficaços. El nostre grup ha fet contribucions rellevants descrivint els mecanismes moleculars de funcionament de proteïnes que regulen la supervivència neuronal, les anomenades neurotrofines. També hem estudiat proteïnes que actuen

com a eines capaces de prevenir la mort de les neurones davant de l'absència de factors neurotròfics o davant d'agressions per factors tòxics. Hem intentat esbrinar com aquestes molècules s'alteren en la malaltia d'Alzheimer o les taupaties i creiem que tenim bones pistes per haver pogut apuntar a noves dianes terapèutiques per a poder buscar nous tractaments per a aquestes malalties.

Segurament molts de vostès coneixen persones que pateixen o han patit la malaltia de l'Alzheimer. És una malaltia cruel perquè és irreversible i no tenim cura per a ella, ara per ara. És cruel també perquè s'emporta una de les coses més preuades que tenim, la memòria. Tot i la multitud d'esforços tant públics com privats, dels milers de persones que treballem per entendre per què es produeix aquesta malaltia i després d'haver invertit milers de milions de diners en desenvolupar nous fàrmacs, avui en dia tenim, poc més o menys, el mateix arsenal farmacològic que teníem fa 20 anys. La recerca en Alzheimer es una història de fracassos. És una malaltia que ens fa sentir impotents i sovint desesperats. També és cert que la única forma de vèncer-la serà continuar fent més i millor recerca, dedicant els diners suficients i atraient als millors cervells de les noves generacions cap a aquest repte colossal.

No tinc cap dubte que guanyarem la malaltia com ja ho estem fent amb el càncer, però per això necessitem l'ajut de la societat. Necessitem convèncer als nostres polítics que la recerca ha de ser una de les grans prioritats de l'avui i del demà.

A continuació faré una revisió i un repàs de la meva activitat científica al llarg d'aquest 30 anys, de forma breu i resumida.

1. Etapa inicial de recerca: caracterització molecular de la làmina basal sinàptica en el múscul esquelètic vertebrat

La meua trajectòria científica s'inicià durant el desenvolupament de la tesi doctoral al Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques de Lleida. En aquesta etapa inicial, vaig centrar la recerca en l'estructura i funció de la làmina basal sinàptica de la unió neuromuscular. Aquesta part minúscula de la superfície del múscul té una composició particular imprescindible per a que el contacte amb el terminal nerviós es mantingui estable i pugui produir-se la neurotransmissió sinàptica colinèrgica de forma eficient. La meua primera etapa científica es va centrar en caracteritzar la composició glicoproteïca de la zona interposada entre el múscul i el terminal nerviós i com influenciava els mecanismes de reconeixement sinàptic i regeneració axonal.

Els primers treballs van tenir com a objectiu explorar la presència de glicoconjugats específics a la làmina basal sinàptica mitjançant tècniques d'histologia emprant lectines, unes proteïnes capaces de reconèixer sucres terminals associats a les proteïnes. En l'article publicat a *Histochemistry* (Ribera, Esquerda i Comella, 1987), vàrem analitzar la unió de set lectines conjugades amb fluoresceïna a múscul esquelètic de 23 espècies vertebrades —incloent mamífers, rèptils, amfibis, aus i peixos—, amb l'objectiu de determinar patrons de reconeixement sinàptic filogenèticament conservats. Vàrem poder demostrar que la *Dolichos biflorus agglutinin* (DBA), lectina específica per residus de N-acetilgalactosamina, era particularment selectiva per a la làmina basal sinàptica en mamífers i rèptils, però no en aus ni en la majoria de peixos. Aquestes observacions revelaven una marcada polimòrfa filogenètica en la composició de glicoconjugats sinàptics, sense correlació aparent amb la classificació evolutiva. En paral·lel, vàrem realitzar un estudi detallat en rosegadors per caracteritzar el comportament dinàmic dels receptors per DBA durant el desenvolupament postnatal i en condicions de denervació crònica. En l'article publicat a *Cell and Tissue Research* (Ribera et al., 1987), vam demostrar que la unió de DBA apareix de manera

postnatal i depèn de la presència de l'axó motor. Aquesta troballa suggeria que la formació dels receptors per DBA era part d'un procés de maduració sinàptica postnatal dependent de l'activitat neuronal i no d'un marcador primerenc de reconeixement sinàptic.

Anivell subcel·lular, mitjançant tècniques d'electromicroscòpia amb conjugats d'or col·loidal, es va localitzar de forma precisa la unió de DBA a la làmina basal que recobreix els plecs sinàptics, amb absència de senyal a les regions extrasinàptiques. Això reforçava la idea que la làmina basal sinàptica presenta una composició diferencial i altament especialitzada. A més, vàrem observar que la DBA perdia la capacitat d'unió després de sis mesos de denervació, tot i que altres marcadors com l'acetilcolinesterasa o els receptors de l'acetilcolina persistien. Aquesta dada reforça la hipòtesi que els receptors per DBA podrien estar implicats en la consolidació de la sinapsi madura i no en la transmissió sinàptica pròpiament dita.

Anys més tard, vam aprofundir en el paper funcional d'aquests components mitjançant un model de cocultiu *in vitro* que permetia estudiar el comportament de neurites de neurones motores en contacte amb seccions de múscul. A l'article publicat a *Journal of Neurocytology* (Iglesias et al., 1995), vàrem demostrar que tant el bloqueig dels receptors per DBA com el bloqueig d'epítops específics de la isoforma sinàptica de laminina (s-laminina) impedia que les neurites reconeguessin i s'aturessin als llocs sinàptics originals. El resultat era una disminució significativa de la resposta d'aturada de les neurites i un augment en les que creixien més enllà de la sinapsi. Això indicava clarament que aquests components de la làmina basal sinàptica —GalNAc-recognizing gliconjugats i s-laminina— actuen com a senyals moleculars d'aturada per al creixement axonal, en el context de la regeneració neuromuscular.

Aquest conjunt de treballs van aportar una nova comprensió sobre la complexitat molecular de la làmina basal sinàptica i el seu paper funcional més enllà de l'estructura de suport, destacant-la com a plataforma especialitzada en la regulació del reconeixement sinàptic i de la regeneració axonal. Aquesta visió, emergent en aquell

moment, ha estat posteriorment reforçada per múltiples estudis que confirmen la importància del microambient extracel·lular sinàptic com a regulador de plasticitat, estabilització i reparació neuromuscular.

2. Estada al CNRS (Gif-sur-Yvette): toxines naturals com a eines experimentals per a l'estudi de la transmissió i plasticitat sinàptica a la unió neuromuscular

Després de la meua etapa formativa a la Facultat de Medicina de Lleida, vaig tenir l'oportunitat de dur a terme una estada al *Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire* del CNRS a Gif-sur-Yvette (França), dirigit pel Dr. Jordi Molgó. Aquesta etapa suposà un salt qualitatiu en la meua trajectòria científica: vaig passar de l'estudi morfològic i molecular de la làmina basal sinàptica a l'anàlisi funcional detallada de la transmissió neuromuscular en models *in vitro* i *in vivo*, emprant toxines naturals com a eines experimentals per dissecionar els mecanismes presinàptics i postsinàptics.

L'objectiu general dels treballs desenvolupats en aquesta etapa era comprendre com diferents toxines, d'origen marí o bacterià, alteren de manera selectiva la funció neuromuscular. Aquestes molècules neuroactives, que actuen de forma altament específica sobre components del procés de transmissió sinàptica, esdevenen poderoses eines per estudiar:

- L'alliberament **quàntic d'acetilcolina (ACh)** i la seva regulació dependent del calci.
- Els mecanismes de **recuperació funcional i *sprouting* sinàptic** després d'una paràlisi induïda per toxina botulínica.
- L'organització molecular dels terminals nerviosos i la seva plasticitat adaptativa.

Aquest enfocament integrava tècniques electrofisiològiques (registrament de potencials de placa i de potencial de placa miniatura), d'immunohistoquímica (detecció de proteïnes vesiculars), cultius

neuronal, i d'anàlisi de la mobilització intracel·lular de Ca^{2+} mitjançant microfluorometria.

Un dels primers treballs destacats fou l'estudi dels efectes de la **ciguatoxina (CTX)**, una toxina d'origen marí present en peixos tropicals i responsable de la intoxicació alimentària coneguda com *ciguatera*. Aquesta toxina actua sobre els canals de sodi dependents de voltatge, i el nostre objectiu fou determinar com modificava l'alliberament d'ACh en sinapsis perifèriques. Els resultats obtinguts (Molgó et al., 1992) van mostrar que la CTX indueix un alliberament massiu d'ACh. En terminals motors de granota, la CTX augmentava transitòriament la freqüència de potencials de placa miniatura, provocant una descàrrega repetitiva davant d'un estímul únic (fins a 100 Hz), seguida d'un bloqueig irreversible de la transmissió. A nivell cel·lular, vàrem poder demostrar que aquest efecte implicava una entrada de Na^+ que activava el funcionament invers de l'intercanviador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, provocant una mobilització de calci des de dipòsits intracel·lulars. Utilitzant cèl·lules NG108-15 i la sonda fura-2, vam observar que la CTX augmentava el calci citosòlic de forma significativa fins i tot en absència de calci extracel·lular. Aquest efecte fou **completament bloquejada per tetrodotoxina (TTX)**, indicant que la via d'entrada de Na^+ a través de canals sensibles a TTX era crítica per a l'efecte de la toxina.

Aquest treball integrava fisiologia sinàptica, farmacologia i biologia cel·lular per demostrar que certes toxines poden desencadenar fenòmens sinàptics complexos, amb una gran rellevància tant fisiopatològica com experimental. En resultats no publicats, utilitzant microscòpia electrònica de transmissió vàrem poder comprovar que la CTX provocava un buidatge massiu de vesícules sinàptiques del terminal presinàptic a un nivell similar al que provoca la toxina estàndard per aquest efecte, la toxina de l'aranya vídua negra.

Una altra línia central durant l'estada a Gif-sur-Yvette fou l'anàlisi del fenomen de **brotació terminal** (*nerve sprouting*) després d'una paràlisi induïda per la **toxina botulínica de tipus**

A (BoTx-A). Aquesta toxina bloqueja l'alliberament -d'ACh mitjançant la proteòlisi específica de la proteïna SNAP-25, una de les tres proteïnes clau per l'exocitosi vesicular. En el treball publicat a *Neuromuscular Disorders* (Juzans et al., 1996), es van injectar dosis sub-paralitzants de BoTx-A al múscul *levator auris longus* de ratolí, i es va estudiar la morfologia i funcionalitat de les sinapsis durant les setmanes posteriors. Els resultats van mostrar que es produïa un **creixement (sprouting) exuberant dels terminals nerviosos**, amb augment progressiu de la longitud total, del nombre de branques i de la seva complexitat estructural fins a 47 dies després de la injecció.

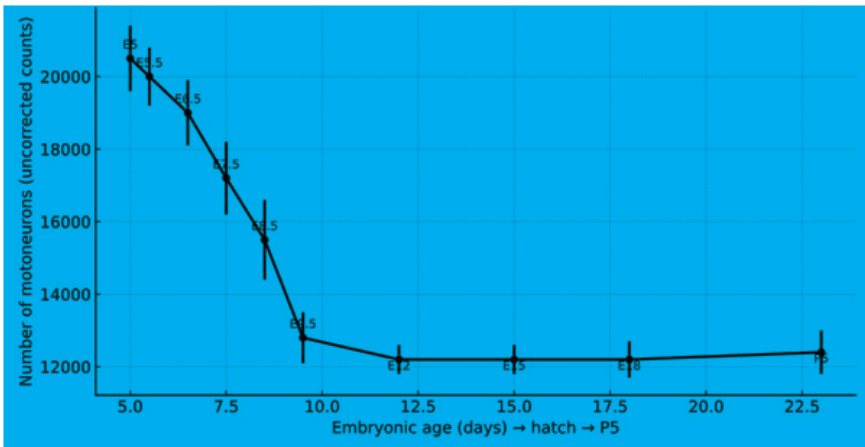
La recuperació funcional de la transmissió neuromuscular es correlacionava amb l'activació de terminals nous, immunoreactius per a sinaptotagmina-II i sinaptofisina, i funcionals segons els registres d'EPPs i MEPPs. Aquests terminals eren capaços de generar respostes sinàptiques eficients, fet que apuntava a una **reestructuració funcional del patró d'innervació** i la irreversibilitat de l'efecte de la BoTx sobre els terminals nerviosos inicialment intoxicats.

Aquest model experimental ha tingut gran rellevància en la comprensió de la plasticitat sinàptica, la regeneració funcional i també en la **validació de l'ús terapèutic de BoTx-A** en patologies com l'espasme facial, distonies o l'estrabisme. Mes recentment fins i tot per temes estètics. A més, va permetre formular la hipòtesi que l'activitat muscular és crítica per la regulació de senyals tròfics com CGRP, IGF-1 i NT-4, les quals podrien estar involucrades en la inducció de *l'sprouting* en contextos de desconexió sinàptica funcional.

Aquesta etapa a Gif-sur-Yvette representà una experiència científica i personal de gran impacte. Va permetre integrar la meua formació en morfologia i regulació tròfica amb models funcionals *ex vivo*, i obrir línies de treball sobre la **plasticitat estructural i funcional de la sinapsi neuromuscular**. L'ús de toxines naturals com a eines de dissecció fisiològica va esdevenir una de les contribucions conceptuals més importants d'aquest període, consolidant el paper de la sinapsi com un sistema dinàmic, regulat i susceptible d'adaptació, tant en condicions fisiològiques com patològiques.

3. Primera etapa com a investigador independent.

Durant el desenvolupament embrionari, el sistema nerviós central experimenta una expansió massiva de neurones (neurogènesi), seguida d'una fase crítica d'eliminació selectiva que assegura l'ajust funcional entre neurones i els seus territoris d'innervació. Aquest fenomen, conegut com a mort neuronal fisiològica o mort cel·lular programada, és essencial per a l'organització madura del cervell i la medul·la espinal. En el cas de les motoneurons (MTNs) de la medul·la espinal lumbar d'embrions d'ocell, aquesta fase de mort es produeix entre els dies embrionaris 6 i 10 (E6–E10), coincidint amb la formació de les primeres connexions sinàptiques i amb l'inici de l'activitat neuromuscular espontània (Hamburger 1975; Oppenheim & Heaton 1975).



Les primeres observacions sistemàtiques sobre la mort neuronal programada van ser realitzades per Viktor Hamburger i Rita Levi-Montalcini durant la dècada de 1940, en una època en què la neurobiologia del desenvolupament era encara un camp gairebé inexplorat. Treballant amb embrions de pollastre, van dur a terme una sèrie d'experiments clàssics d'extirpació i duplicació d'esbossos extremitats que modificarien per sempre la nostra comprensió del desenvolupament del sistema nerviós. Quan s'eliminava un esbós de membre, el nombre de motoneurons a la medul·la espinal disminuïa dràsticament; en canvi, quan se'l duplicava, es produïa un increment

significatiu de neurones motores supervivents. Aquestes troballes, publicades inicialment a *Journal of Experimental Zoology* (Levi-Montalcini & Hamburger, 1951), desafiaven frontalment la visió imperant segons la qual la mort neuronal era un procés inevitable, passiu i degeneratiu.

Com Levi-Montalcini relataria anys més tard en el seu discurs de recepció del Premi Nobel, aquells experiments, aparentment senzills, van ser «la primera prova tangible que el destí d'una neurona no és predeterminat, sinó profundament influït pel diàleg amb els teixits que l'envolten». A partir d'aquesta constatació, Levi-Montalcini va proposar un concepte revolucionari: les neurones competeixen per senyals vitals produïts pel seu teixit diana, i només aquelles que aconsegueixen establir connexions funcionals reben els estímuls necessaris per sobreviure. Va ser el naixement del que ella mateixa denominaria més endavant la “hipòtesi tròfica”, un dels grans fonaments de la neurobiologia moderna.

El context en què es van desenvolupar aquests treballs no era fàcil. Levi-Montalcini, d'origen jueu, va haver d'exiliar-se de la Universitat de Torí durant les lleis racials del règim feixista italià, i va muntar un petit laboratori casolà per continuar els seus estudis sobre desenvolupament neuronal. En aquelles condicions precàries, dissecionant embrions de pollastre sota una lupa de mà, va començar a observar la presència d'un excés inicial de neurones que posteriorment desapareixien de manera sistemàtica. Aquella intuïció, unida a la rigorosa metodologia experimental de Viktor Hamburger, amb qui col·laboraria després als Estats Units, va donar lloc a una de les històries més fecundes de la biologia del segle XX.

Després de traslladar-se el 1947 a la Washington University de St. Louis, Levi-Montalcini va iniciar, amb Stanley Cohen, una sèrie d'experiments per identificar el principi actiu responsable de la supervivència neuronal. Durant aquests anys, la neurobiologia començava a integrar-se amb la bioquímica emergent, i el seu laboratori va esdevenir un punt de trobada entre morfologia i química. En experiments decisius, van observar que la implantació d'un sarcoma de ratolí (el tumor S180) en embrions de pollastre

provocava un creixement exuberant dels ganglis espinals i sensorials adjacents. Aquest fenomen no podia explicar-se per contacte físic, sinó per l'acció d'un factor soluble difusible, secretat pel tumor, capaç d'estimular el creixement de les fibres nervioses. En paraules de la pròpia Levi-Montalcini, “aquest descobriment fou el resultat d'una successió de casualitats afortunades i d'una perseverança obstinada”.

Durant els anys següents, treballant colze a colze amb Cohen, van aconseguir purificar el factor actiu a partir de glàndules submaxil·lars de ratolí (encara ara no es compren per què aquest teixit té grans quantitats de factor), establint les bases d'un nou camp: la biologia molecular dels factors de creixement. El *Nerve Growth Factor* (NGF), com fou batejat, es revelà com una molècula de naturalesa proteica capaç de promoure la supervivència, el creixement axonal i la diferenciació de determinades poblacions neuronals, especialment les neurones simpàtiques i sensorials del sistema nerviós perifèric.

Al 1956, en els seus dos articles publicats als *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, Levi-Montalcini i Cohen van demostrar experimentalment que l'addició d'extractes que contenien NGF a cultius de ganglis sensorials induïa un creixement massiu de neurites i prevenia la degeneració neuronal. Aquesta troballa va trencar definitivament amb la idea que el desenvolupament neuronal era un procés autònom i tancat, i va introduir una visió dinàmica en que la interacció entre teixit perifèric i sistema nerviós esdevenia essencial per a la supervivència cel·lular.

Com Levi-Montalcini destacà en el seu discurs de 1986, “el descobriment del NGF va transformar la nostra percepció de la relació entre neurones i teixits perifèrics: d'una jerarquia unidireccional a una cooperació simbiòtica”. En aquell moment, sense disposar encara de les eines de la biologia molecular moderna, va intuir que aquest factor actuava a través d'un receptor específic, la naturalesa del qual es desxifraria dècades més tard amb la identificació de la família de receptors tirosina-quinasa **Trk** (tropomyosin receptor kinases).

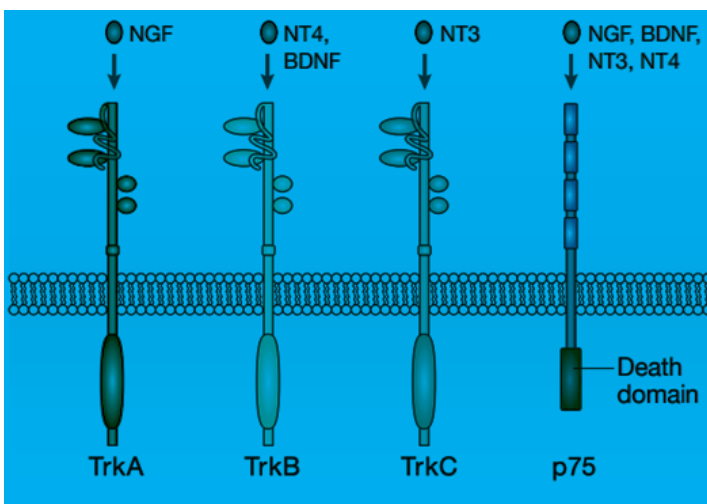
El NGF va esdevenir així el prototipus dels factors neurotròfics, i la seva caracterització va transformar la comprensió de la supervivència neuronal com un procés actiu i reglat. El salt definitiu en aquesta història es produí a començaments dels anys noranta, quan Dionisio Martín-Zanca i col·laboradors demostraren que el producte del proto-oncogen Trk és una tirosina quinasa de membrana que s'autofosforila en resposta al NGF i actua com el seu receptor d'alta afinitat, TrkA (Kaplan et al. Nature 1991; Kaplan et al., Science, 1991). Aquests estudis van establir que TrkA és l'element catalític central que converteix la unió del NGF en senyals intracel·lulars a través de les vies PI3K/Akt, que promouen la supervivència, i MAPK/ERK, responsables de la diferenciació neuronal.

Pocs mesos després, Hempstead, Chao, Parada i Martín-Zanca (1991) van demostrar que els llocs d'unió d'alta afinitat per al NGF només es formen quan TrkA coexisteix amb el receptor de baixa afinitat p75^{NTR}: aquest últim incrementa la capacitat de captura del NGF i n'estabilitza el complex receptor. Així, la senyalització tròfica depèn d'un delicat equilibri entre aquests dos components: TrkA transmet els senyals de supervivència, mentre que p75^{NTR}, en absència de TrkA, pot activar vies proapoptòtiques mitjançant la generació d'espècies reactives d'oxigen i la modulació del factor de transcripció NF-κB. Aquesta ambivalència funcional explica per què una mateixa molècula, el NGF, pot protegir o destruir una neurona segons el context cel·lular, l'estadi de desenvolupament o l'estat metabòlic.

Els models genètics de ratolí “*knockout*” van confirmar aquesta arquitectura molecular. Els animals NGF^{-/-} presenten una pèrdua massiva de neurones sensibles i simpàtiques, amb mort perinatal i analgèsia severa (Crowley et al., Cell, 1994), mentre que els TrkA^{-/-} mostren un fenotip idèntic, amb neuropaties sensibles i simpàtiques i mort precoç (Smeyne et al., Nature, 1994). Aquest paral·lisme va establir de manera concloent la relació funcional NGF ↔ TrkA, confirmant que TrkA és el receptor essencial del NGF in vivo. Aquests treballs van completar la demostració iniciada per Levi-Montalcini: la supervivència neuronal no és fruit de l'atzar,

sinó el resultat d'un programa genètic regulat per senyals tròfics que activen o suprimeixen vies de mort cel·lular. Aquest concepte —el paradigma tròfic— inspiraria dècades de recerca en apoptosi, diferenciació i neurodegeneració, i seria el punt de partida dels estudis sobre supervivència de motoneurons i els mecanismes moleculars desenvolupats pel nostre grup.

Els estudis posteriors van revelar que altres membres de la família de les neurotrofines, com el BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), la Neurotrofina-3 (NT-3) i la Neurotrofina-4/5 (NT-4/5), segueixen una organització paral·lela i presenten patrons d'expressió i especificitat receptor diferencials. El BDNF i la NT-4/5 actuen principalment a través de TrkB, mentre que la NT-3 ho fa mitjançant TrkC, amb un cert grau de promiscuïtat funcional. Els estudis de ratolins *knockout* van consolidar aquest mapa: els BDNF^{-/-} presenten alteracions respiratòries i pèrdua de neurones sensibles, els TrkB^{-/-} mostren dèficits en la innervació motora i sensitiva, i els NT-3^{-/-} o TrkC^{-/-} revelen la dependència dels propioreceptors. Aquest conjunt de proves va establir una correspondència directa entre neurotrofina, receptor Trk i tipus neuronal dependent, i va consolidar el model segons el qual la privació tròfica activa un programa apoptòtic intrínsecament regulat, que pot bloquejar-se experimentalment mitjançant inhibidors de la síntesi proteica o de l'activació de caspases.



En el sistema motor, el paper de les neurotrofines com a senyals de supervivència fou més difícil d'establir, atesa la complexitat del diàleg entre neurona motora i múscul. Estudis de la dècada de 1990 van demostrar que el múscul, el teixit diana natural de les motoneurons, produeix factors tròfics que poden rescatar-les de la mort tant in vivo com in vitro. A més, s'hi van detectar transcrits de BDNF i NT-3. Aquestes dades van consolidar la idea que el múscul no només és un receptor de senyals neuronals, sinó també una font activa de molècules de supervivència.

És en aquest context conceptual que es va desenvolupar la primera línia de recerca pròpia centrada en la supervivència de les motoneurons i els mecanismes intracel·lulars que governen la seva mort o persistència. **Becker et al. 1998, *Journal of Neuroscience*** va representar una contribució pionera en aquest camp. Utilitzant cultius primaris de motoneurons espinals, es va demostrar que la supervivència depèn de la presència de BDNF, NT-3 o NT-4/5, però no de NGF, confirmant que aquestes cèl·lules expressen els receptors TrkB i TrkC, però no TrkA.

En **Comella et al. 1994, *Journal of Neuroscience*** va ser el primer a establir un vincle directe entre la privació tròfica i l'activació d'un programa apoptòtic en motoneurons. En absència de factors tròfics, aproximadament el 40% de les neurones mostraven condensació de cromatina i fragmentació d'ADN després de 12 hores de cultiu, indicadors inequívocs d'apoptosi. A més, l'ús d'un inhibidor de la caspasa-3 va demostrar que la mort neuronal podia bloquejar-se parcialment, evidenciant que estava mediada per caspases. Aquest treball va consolidar el model de la mort neuronal activa i regulada, i va proporcionar una base experimental sòlida per a la caracterització posterior de les vies intracel·lulars implicades.

Els mecanismes pels quals els factors neurotròfics promouen la supervivència i diferenciació neuronal no s'entenen del tot. Diversos grups han abordat la qüestió de per què una neurona mor quan se li retira el suport tròfic. S'ha demostrat que la mort neuronal per privació tròfica no és un procés passiu, sinó actiu, que requereix la síntesi de nou ARN i proteïna (Johnson et al., 1989). La inhibició

farmacològica de la transcripció o traducció evita la mort de neurones simpàtiques privades de NGF, de neurones sensibles privades de BDNF i de neurones parasimpàtiques privades de CNTF.

Aquests fets suggereixen que es tracta d'un procés generalitzat en diferents tipus neuronals. A més, hi ha evidència experimental que aquest procés també té lloc en condicions fisiològiques normals, ja que la mort natural de MTNs i de neurones dels ganglis dorsals es pot prevenir *in vivo* inhibint la síntesi de proteïnes o ARN (Oppenheim et al., 1990). Això indica que una de les funcions principals dels factors neurotròfics és suprimir un programa actiu de mort cel·lular.

Aquests estudis demostren que les MTNs depenen d'activitats tròfiques contingudes en extractes musculars solubles per sobreviure *in vitro*. En particular en Comella et al. 1994 es va demostrar que la privació del suport tròfic derivat d'extractes de proteïnes solubles de múscul provoca la mort per un mecanisme bloquejable mitjançant inhibició de la síntesi de mRNA o proteïna, però no per inhibició de la funció lisosomal. A més, es va aportar evidència morfològica mitjançant microscòpia electrònica que indica un procés apoptòtic. També es detecta fragmentació característica de l'ADN i s'estableix un punt de compromís cap a la mort a unes 10 hores després de la privació tròfica. Finalment, s'observa que l'expressió dels gens de la mort és transitòria.

Tot i que les molècules musculars responsables del suport tròfic de les MTNs encara no estan clarament caracteritzades, aquestes neurones mostren un comportament similar al d'altres tipus neuronals que depenen de factors neurotròfics per a la supervivència.

A partir d'aquestes observacions, la recerca del nostre grup va evolucionar cap a la identificació de les rutes moleculars específiques activades per les neurotrofines. Els treballs **Soler et al. (1998, *J. Neurosci.*)** i **Egea et al. (1998–2001)** van permetre disseccionar la jerarquia funcional de les vies PI3K/Akt i MAPK/ERK, i introduir un element clau que es tornaria recurrent en la nostra trajectòria científica: la regulació calci-dependent i calmodulina-dependent de la senyalització neurotròfica.

Els estudis posteriors del nostre grup van aprofundir en la descripció dels mecanismes intracel·lulars que connecten l'activació dels receptors Trk amb la inhibició de la mort neuronal. A principis de la dècada de 1990, encara es discutia si les vies MAPK/ERK i PI3K/Akt actuaven en paral·lel o de manera seqüencial. A partir de la nostra experiència amb cultius primaris de motoneurons i cèl·lules neuronals derivades de models de neuroblastoma, vam poder establir experimentalment una relació directa entre la modulació del calci intracel·lular, la calmodulina (CaM) i l'activació d'aquestes rutes tròfiques.

En el treball **Soler et al. (1998, *Journal of Neuroscience*)**, vam demostrar que la despolarització neuronal induïda per elevació del potassi extracel·lular promou la supervivència de les motoneurons mitjançant l'activació de canals de calci tipus L i mecanismes dependents de la calmodulina. La despolarització per elevació de potassi és un substitut raonable de la despolarització provocada per l'activitat elèctrica de la cèl·lula. Curiosament, aquest efecte protector era independent de la via ERK, suggerint l'existència d'un mecanisme calci-dependent –dependent de l'activitat elèctrica si voleu– alternatiu. Aquest descobriment va ser crucial per establir la connexió entre activitat elèctrica, homeòstasi del calci i supervivència neuronal, un concepte que avui és central en la neurobiologia del desenvolupament.

En una sèrie de treballs complementaris, **Egea et al. (1998, *J. Neurochem.*; 1999, *J. Biol. Chem.*; 2000, *Mol. Cell. Biol.*)**, vam caracteritzar amb detall el paper de la calmodulina com a regulador essencial de la senyalització tròfica mediada per NGF i BDNF. En aquests estudis es va demostrar que la calmodulina controla l'activitat de MEK1 i, per tant, la fosforilació d'ERK1/2 de manera independent de Ras, constituint una branca alternativa de la via MAPK. Així mateix, vam establir que la CaM regula també l'activació de PKB/Akt, impeding la unió d'Akt als lípids PIP3 de membrana. Aquest mecanisme d'inhibició competitiva definia un nou punt de control molecular en la transmissió del senyal tròfic.

Aquesta línia d'investigació va culminar amb la formulació d'un model integrador on la senyalització tròfica és entesa com una xarxa dinàmica multiescala, en què els estímuls elèctrics, els gradients de calci i els complexos de receptors de superfície (TrkA, TrkB, TrkC, p75^{NTR}) converteixen la informació extracel·lular en respostes intracel·lulars adaptatives que determinen el destí cel·lular. La coexistència de senyals tròfics i senyals apoptòtics dins la mateixa neurona confereix plasticitat i vulnerabilitat alhora: una petita variació en el context metabòlic o sinàptic pot decantar el balanç cap a la supervivència o cap a la mort.

En paral·lel, **Llovera et al. (2004, *Journal of Neurochemistry*)** van demostrar que la via PI3K/Akt exerceix la seva funció protectora mitjançant la fosforilació de la proteïna pro-apoptòtica Bad, evitant la seva interacció amb Bcl-XL i bloquejant la via mitocondrial de la mort (veure més endavant). Aquest mecanisme va permetre connectar per primer cop els senyals tròfics extracel·lulars amb la integritat mitocondrial, oferint una explicació molecular coherent de com les neurotrofines preserven la viabilitat neuronal.

El conjunt d'aquests treballs —de *Comella 1994* a *Llovera 2004*— va establir una arquitectura conceptual sòlida que definia les motoneurons com a cèl·lules altament dependents de la integració fina entre senyals tròfics, activitat elèctrica i regulació calciodependent. A partir d'aquí, la nostra recerca va evolucionar naturalment cap a l'estudi de les vies de mort induïdes per citocines inflammatòries, especialment TNF- α i FasL, que representen el pont entre la fisiologia tròfica i la patologia neurodegenerativa.

La nostra trajectòria científica, per tant, ha anat des de la descripció dels mecanismes tròfics de supervivència fins a la comprensió dels processos que transformen aquestes mateixes vies en desencadenants de mort neuronal en situacions d'inflamació persistent. Aquesta evolució conceptual ha permès entendre que la neurodegeneració no és un fenomen binari, sinó un procés continu que parteix de la pèrdua progressiva de l'equilibri entre senyals de vida i senyals de mort.

Des del punt de vista actual, publicacions recents han confirmat i ampliat aquests mecanismes. Un treball recent de 2023 a *Frontiers in Molecular Neuroscience* de Stansberry et al. mostra que en motoneurons adultes, la via PI3K/Akt continua essent un node imprescindible per a la supervivència després de lesions axonals, i que l'activació d'Akt no només evita la mort neuronal sinó que també millora la regeneració axonal. L'estudi demostra que inhibidors específics d'Akt revocaven aquests efectes, posant en relleu la seva importància clínica per dissenyar estratègies neuroprotectores.

Una altra aportació recent (Numakawa et al., 2025) ha explorat la senyalització fina de la neurotrofina TrkB i com variants de la mateixa poden influir en la modulació sinàptica i la supervivència neuronal en condicions de estrès, reforçant la idea que no només la presència de la neurotrofina és important, sinó també les condicions de transducció intracel·lular, la presència de cofactors com la calmodulina, i l'entorn dels propis receptors.

Aquest conjunt d'evidències consolida un model on les motoneurons espinals, durant el desenvolupament i en condicions fisiològiques o de dany, depenen críticament no només de senyals tròfics exògens, sinó també de mecanismes interns de regulació: calci-/calmodulina, compartimentació de receptors Trk, activació de PI3K/Akt, estabilització de la via ERK, inhibició de vies apoptòtiques. És en aquesta intersecció de senyals externs i regulació interna on resideixen les possibilitats d'intervencions neuroprotectores, tant en malalties del desenvolupament com en malalties neurodegeneratives.

La recerca recent ha confirmat i ampliat aquests conceptes en el context de malalties de motoneurona com l'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) i l'atròfia muscular espinal (SMA). En l'ELA, s'ha demostrat que les motoneurons presenten alteracions severes en la senyalització de BDNF/TrkB i GDNF/Ret, així com una desregulació crònica de la via PI3K/Akt-mTOR que les fa especialment vulnerables a l'estrès oxidatiu i a la inflamació microglial. Altres estudis recents han mostrat que la reducció dels nivells de BDNF i del transport axonal de TrkB correlaciona amb

la degeneració axonal en models murins i en teixit humà d'ELA, i que la restauració parcial de la senyalització PI3K/Akt mitjançant vectors virals pot retardar la progressió de la malaltia.

De manera paral·lela, en la SMA, causada per la pèrdua de la proteïna SMN1, s'ha observat que la vulnerabilitat selectiva de les motoneurons es deu, en part, a una alteració del transport axonal de vesícules que contenen BDNF i a una senyalització insuficient a través de TrkB. Aquesta deficiència tròfica redueix la capacitat de resposta a estímuls de supervivència i accelera l'activació de la via apoptòtica intrínseca. Les teràpies emergents basades en l'augment de l'expressió de SMN i la potenciació de la senyalització tròfica (per exemple, amb agonistes de TrkB) estan mostrant resultats prometedors en models preclínic i en estudis clínics recents.

La convergència entre la recerca bàsica i la clínica ha consolidat, per tant, una visió integradora: els mecanismes moleculars de supervivència i mort neuronal estudiats inicialment en motoneurons embrionàries són els mateixos que, alterats o desregulats, contribueixen a la vulnerabilitat de les neurones adultes en malalties neurodegeneratives. L'activació aberrant de les vies de caspases, la pèrdua de la fosforilació protectora de Bad i Akt, i la desregulació del calci intracel·lular continuen essent punts centrals en la fisiopatologia de l'ELA, la SMA i altres trastorns motors.

En aquest sentit, la línia de treball iniciada amb **Comella et al. (1994)** i continuada amb **Egea, Soler, Dolcet, Llovera i Segura** ha contribuït a establir les bases conceptuals i experimentals d'una biologia molecular de la vulnerabilitat neuronal. Aquesta trajectòria ha evolucionat des de la identificació de factors tròfics fins a la comprensió de com la seva absència o disfunció pot convertir senyals fisiològics en desencadenants de mort. Avui, gràcies als avenços en transcriptòmica i proteòmica, sabem que la pèrdua de respostes tròfiques activa programes inflamatoris i apoptòtics compartits entre desenvolupament i degeneració, tancant així el cercle entre la neurobiologia del desenvolupament i la neuropatologia.

En conjunt, la recerca sobre els mecanismes de supervivència i mort neuronal ha passat d'un paradigma determinista a un paradigma de xarxes dinàmiques, on cada via de senyalització —de NGF a TNF, de TrkB a Fas— pot actuar com a eix de vida o de mort segons el context. Aquest enfocament, iniciat des dels estudis històrics de Levi-Montalcini i Hamburger i desenvolupat experimentalment en els nostres treballs i de molts altres laboratoris en el món, continua essent un dels pilars conceptuals de la neurobiologia contemporània.

4. Segona etapa com a investigador independent.

L'Alzheimer avui: una mirada integradora sobre una crisi global de salut pública

La malaltia d'Alzheimer (MA) s'ha consolidat com una de les principals amenaces per a la salut pública global del segle XXI. Amb una prevalença estimada de més de 55 milions de persones afectades per demència a tot el món —i amb una proporció que oscil·la entre el 60 i el 70% atribuïble a la MA—, aquesta patologia representa no només un repte mèdic, sinó també social, econòmic i polític de primer ordre. Les dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) són contundents: la demència és ja la setena causa de mort global, amb un increment sostingut en els darrers anys, i s'estima que provoca fins a 1,6 milions de morts directes anuals. El seu impacte transcendeix l'àmbit clínic, afectant profundament la qualitat de vida de les persones que la pateixen, desestructurant les dinàmiques familiars i generant una càrrega econòmica creixent per als sistemes sanitaris i socials. El cost global de la malaltia l'any 2019 es va estimar en 1,3 bilions d'euros, una xifra que posa de manifest la magnitud del problema.

L'envelliment progressiu de la població mundial accentua encara més aquesta problemàtica. Les projeccions demogràfiques indiquen que, si no es desenvolupen estratègies efectives de prevenció i tractament, el nombre de casos podria triplicar-se abans de l'any 2050, superant els 150 milions de persones afectades. Aquesta tendència converteix la MA en una prioritat estratègica

per a la recerca biomèdica i per a les polítiques públiques de salut. Davant d'aquest escenari, comprendre els avenços recents en la recerca biomèdica és essencial —no només per als professionals sanitaris, sinó també per als responsables polítics i el conjunt de la ciutadania— per poder prioritzar recursos, orientar polítiques de salut pública i millorar la qualitat de vida de les persones afectades.

Durant les darreres dècades, la recerca sobre la MA ha estat dominada per dues grans hipòtesis fisiopatològiques: la hipòtesi amiloide, centrada en l'acumulació de plaques extracel·lulars de beta-amiloide (A β), i la hipòtesi tau, que destaca la formació de cabdells neurofibril·lars de proteïna tau hiperfosforilada com a desencadenants de la neurodegeneració. Aquestes dues línies han guiat el desenvolupament de la major part dels assaigs clínics i de les estratègies terapèutiques dels darrers 20 anys. Aquest panorama ha generat una creixent consciència sobre la necessitat de replantejar els fonaments conceptuals de la recerca en Alzheimer i d'explorar noves vies fisiopatològiques que permetin identificar dianes terapèutiques més eficients i segures.

En aquest context, ha emergit un nou paradigma que situa la neuroinflamació crònica, la disfunció de la proteòstasi i la mort cel·lular programada com a processos centrals en la patogènesi de la MA. Aquest enfocament integrador reconeix que l'acumulació d'A β i tau no és un fenomen aïllat, sinó que forma part d'un desequilibri més ampli en la homeòstasi cel·lular i en la resposta immunitària del sistema nerviós central. La micròglia, les cèl·lules immunitàries residents del cervell, tenen un paper clau en aquest procés. En condicions fisiològiques, la micròglia participa en la neteja de residus cel·lulars i en la modulació de la sinaptogènesi. No obstant això, en el context de la MA, la micròglia pot adoptar un fenotip proinflamatori crònic que contribueix al dany neuronal i a la progressió de la malaltia. Aquest estat d'activació persistent pot ser induït per l'acumulació d'A β , però també per altres senyals de perill intracel·lulars, com ara l'estrès oxidatiu o la presència d'agregats proteics insolubles.

En paral·lel, la disfunció dels mecanismes de degradació proteica, com el sistema ubiquitina-proteasoma i l'autofàgia, afavoreix l'acumulació de proteïnes mal plegades, que poden formar agregats tòxics. Aquest fenomen no només és característic de la MA, sinó també d'altres malalties neurodegeneratives com la malaltia de Parkinson, l'ELA o les tauopaties. Finalment, la mort cel·lular programada, especialment l'apoptosi, juga un paper fonamental en la pèrdua neuronal progressiva que caracteritza la MA. Tot i que la presència de cossos apoptòtics en cervells d'individus amb Alzheimer ha estat documentada, la relació causal entre l'activació de les caspases i la neurodegeneració continua sent objecte de debat. En aquest context, la identificació de reguladors endògens de l'apoptosi neuronal adquireix una rellevància especial.

La neuroinflamació, per tant, ha passat de ser un element secundari a ocupar una posició central en la comprensió de la MA. Aquest procés implica l'activació de les cèl·lules glials — principalment micròglia i astròcits— davant l'acumulació de proteïnes mal plegades. Aquestes cèl·lules, que tenen una funció protectora en condicions normals, alliberen mediadors inflamatoris (citocines, quimiocines i espècies reactives d'oxigen) quan s'activen de forma persistent. Aquesta resposta, inicialment defensiva, pot esdevenir crònica i aberrant, contribuint al dany neuronal progressiu i al deteriorament cognitiu. La inflamació cerebral pot començar dècades abans de l'aparició dels símptomes clínics, i està mitjançada per vies de reconeixement innat que detecten patrons de perill a la superfície de la micròglia. Quan l'estímul inflamatori persisteix, s'estableixen bucles d'amplificació proinflamatòria amb activació sostinguda de TNF- α i IL-1 β —i, en determinats contextos, de FasL— que acaben desregulant la funció neuronal i glial i perpetuant el dany teixit.

A més de l'acumulació proteica, altres factors ambientals i sistèmics poden contribuir a la neuroinflamació: la contaminació atmosfèrica, l'estrès crònic, les infeccions recurrents, la disbiosi intestinal o fins i tot la inflamació sistèmica associada a malalties metabòliques. Aquesta visió integradora connecta la salut cerebral

amb la salut general de l'organisme, obrint un nou camp de recerca en prevenció i tractament. Els estudis recents també han identificat una doble cara de la neuroinflamació: en les fases inicials, pot tenir un paper protector, facilitant la neteja de residus i la regeneració; però, quan la resposta persisteix, esdevé tòxica i desestabilitzadora per al teixit neuronal.

El diagnòstic de la MA ha viscut una autèntica revolució en els darrers anys gràcies als biomarcadors i a les noves tècniques d'imatge. Avui és possible detectar alteracions cerebrals abans de l'aparició dels símptomes clínics. Els biomarcadors en líquid cefalorraquidi (LCR) permeten mesurar els nivells de beta-amiloide i de tau fosforilada. De manera més recent, han sorgit biomarcadors plasmàtics, molt menys invasius, que estan demostrant una sensibilitat i especificitat elevades per a la detecció precoç, especialment els basats en la tau fosforilada (p-tau). Pel que fa a la imatge mèdica, la tomografia per emissió de positrons (PET) permet visualitzar tant els dipòsits d'amiloide com, més recentment, els de tau. D'altra banda, la ressonància magnètica funcional ajuda a comprendre com es desorganitza la connectivitat cerebral des de les primeres fases de la malaltia, aportant informació essencial sobre els canvis de xarxa abans del deteriorament estructural. Els avenços en biomarcadors també estan començant a incloure indicadors de neuroinflamació, com les imatges PET amb lligands per al receptor TSPO o marcadors de micròglia activada, que permeten visualitzar i quantificar la resposta inflamatòria cerebral en viu, obrint noves vies diagnòstiques i de monitoratge terapèutic.

Pel que fa als tractaments, els disponibles durant les darreres dues dècades s'han basat principalment en la modulació dels neurotransmissors afectats per la malaltia. D'una banda, s'han utilitzat fàrmacs colinèrgics per compensar la pèrdua de neurones colinèrgiques; de l'altra, antagonistes del glutamat per reduir l'excitotoxicitat. Tot i que aquestes teràpies milloren temporalment els símptomes, no modifiquen el curs de la malaltia. En els darrers anys, però, han aparegut teràpies modificadores de la malaltia basades en anticossos monoclonals, com Lecanemab i Donanemab,

dirigits contra la beta-amiloide. Aquests medicaments han demostrat endarrerir lleugerament el deteriorament cognitiu en pacients amb Alzheimer inicial, tot i que no aconsegueixen aturar completament la progressió. La seva eficàcia depèn del diagnòstic precoç i, a més, presenten limitacions importants: cost elevat, necessitat d'administració intravenosa i possibles efectes adversos com edema cerebral o microhemorràgies.

S'estan desenvolupant també teràpies dirigides a la proteïna tau i, cada cop més, estratègies que modulen la neuroinflamació. Aquesta nova generació d'intervencions busca regular la resposta immune del cervell, reduint-ne els efectes nocius sense bloquejar-ne les funcions protectores. S'estudien fàrmacs immunomoduladors, teràpies cel·lulars i combinacions terapèutiques que abordin simultàniament les vies proteiques i inflamatòries. Els enfocaments no farmacològics continuen sent essencials: l'exercici físic regular, l'estimulació cognitiva i la dieta mediterrània s'han associat a una menor incidència i progressió de la malaltia.

Bases moleculars de la mort cel·lular neuronal

L'apoptosi, o mort cel·lular programada, constitueix un dels processos més fascinants i alhora més essencials del desenvolupament i manteniment dels teixits del sistema nerviós. A diferència de la necrosi, que representa una forma caòtica i inflamatòria de mort, l'apoptosi és un mecanisme altament regulat, ordenat i depenent d'energia, dissenyat per eliminar cèl·lules danyades, sobrants o potencialment perilloses sense comprometre la integritat de l'entorn tissular. En el sistema nerviós, aquest procés és particularment rellevant, ja que les neurones són cèl·lules post-mitòtiques amb una capacitat molt limitada de regeneració, de manera que la seva pèrdua és gairebé sempre irreversible. Durant el desenvolupament embrionari, l'apoptosi permet ajustar el nombre de neurones a les necessitats dels seus territoris d'innervació; però en condicions patològiques, els mateixos mecanismes poden reactivar-se de manera aberrant i contribuir a la degeneració progressiva del teixit nerviós.

Des d'un punt de vista molecular, l'apoptosi pot ser activada per dues rutes principals que convergeixen en un mateix resultat: la via extrínseca, iniciada per senyals provinents de l'exterior de la cèl·lula, i la via intrínseca, activada per estímuls interns d'estrès o deprivació tròfica. La via extrínseca es desencadena quan determinades citocines o lligands proapoptòtics —com el Fas Ligand (FasL), el TNF- α o el TRAIL— s'uneixen a receptors específics de la superfície cel·lular que pertanyen a la superfamília del TNF. Entre aquests receptors destaquen Fas (CD95), TNFR1 i els receptors DR4 i DR5. Tots ells comparteixen un domini citoplasmàtic conservat, el domini de mort (*death domain*), que actua com a punt d'ancoratge per a proteïnes adaptadores. Quan un d'aquests receptors és activat, s'oligomeritza i recluta la proteïna FADD (*Fas-Associated Death Domain*), la qual, al seu torn, atrau i activa la procaspasa-8 per mitjà de dominis efectors (DED). Aquest conjunt forma el complex DISC (*Death-Inducing Signaling Complex*), que representa el centre catalític inicial de la cascada apoptòtica. Un cop activada, la caspasa-8 pot iniciar directament l'activació de les caspases efectores —com la caspasa-3, la -6 i la -7— responsables de la degradació ordenada de les estructures cel·lulars. En altres casos, especialment en neurones, la senyalització d'aquesta via és insuficient per provocar la mort de manera directa i requereix l'amplificació mitjançant la via mitocondrial o intrínseca.

La via extrínseca és extraordinàriament sensible a mecanismes de regulació i de control creuat. Proteïnes com c-FLIP competeixen amb la procaspasa-8 pel seu lloc al complex DISC, bloquejant-ne l'activació, mentre que altres com les formes *decoy* dels receptors (DcR1, DcR2) poden unir els lligands sense transmetre el senyal de mort.

En paral·lel, la via intrínseca d'apoptosi respon a estímuls interns com el dany genòmic, l'estrès oxidatiu, la privació de factors tròfics o l'acumulació de proteïnes mal plegades com l'amiloide- β o la tau fosforilada. En aquest context, la mitocondria actua com un veritable sensor integrador del balanç entre senyals de vida i de mort. Quan aquest equilibri es trenca, es produeix la permeació

de la seva membrana externa —un punt de no retorn conegut com MOMP (*Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization*)— que permet l'alliberament al citosol de molècules proapoptòtiques com el citocrom c, el SMAC/DIABLO o el factor inductor d'apoptosi (AIF). El citocrom c s'associa amb Apaf-1 i l'ATP per formar l'apoptosoma, un complex que activa la caspasa-9 i, successivament, les caspases efectores. Paral·lelament, SMAC/DIABLO neutralitza l'acció de les IAPs (*Inhibitors of Apoptosis Proteins*) com XIAP, amplificant la resposta apoptòtica. La permeabilització mitocondrial és, al seu torn, regulada per la família de proteïnes Bcl-2, que actua com un sofisticat sistema de control de la porta mitocondrial: les proteïnes proapoptòtiques Bax i Bak formen canals per on s'escapen els factors proapoptòtics, mentre que les antiapoptòtiques Bcl-2, Bcl-xL i Mcl-1 mantenen la integritat de la membrana. Entre aquestes dues famílies s'interposen les proteïnes “BH3-only” (Bid, Bim, Puma, Noxa, Bad), que actuen com a sensors de dany i decideixen el destí final de la cèl·lula. En neurones, la regulació fina d'aquests mecanismes és essencial per evitar que l'activació transitòria d'un senyal d'estrès es converteixi en un compromís irreversible amb la mort.

Les vies extrínseca i intrínseca no operen de manera independent, sinó que mantenen una comunicació constant i bidireccional. La caspasa-8, activada en el complex DISC, pot trencar la proteïna Bid, transformant-la en la seva forma truncada (tBid), que viatja fins a la mitocondria i activa Bax i Bak, establint així una connexió directa entre els receptors de mort i la maquinària mitocondrial. Aquesta interconnexió, coneguda com a “crosstalk apoptòtic”, és especialment important en neurones, on la via extrínseca sovint necessita aquesta amplificació mitocondrial per aconseguir una mort efectiva. L'existència d'aquest pont funcional permet una resposta més adaptable i graduada, però també implica que una alteració puntual pot desequilibrar tot el sistema, precipitant una onada de mort cel·lular.

En condicions patològiques, com en l'Alzheimer, la malaltia de Parkinson, l'atròfia muscular espinal o l'esclerosi lateral amiotròfica,

s'ha observat una reactivació d'aquests circuits apoptòtics. En aquests contextos, la neuroinflamació crònica, la disfunció mitocondrial i l'estrès oxidatiu convergeixen per activar tant els receptors de mort (Fas, TNFR1) com els mecanismes mitocondrials de permeabilització. En models d'ELA, per exemple, la inhibició farmacològica o genètica de caspases pot reduir significativament la pèrdua neuronal, mentre que en la malaltia d'Alzheimer l'activació persistent de TNFR1 en microglia i neurones acceleren la degeneració. En els darrers anys, alguns estudis han posat de manifest que les vies apoptòtiques en neurones no actuen de manera aïllada, sinó que formen part d'un procés més complex de mort regulada que inclou la necròptosi, la ferròptosi i altres sub-rutes interconnectades. Aquesta visió integradora suggereix que la decisió entre vida i mort és el resultat d'un equilibri dinàmic entre vies senyalitzadores que competeixen i es modulen mútuament, i que l'apoptosi —lluny de ser un fenomen puntual— representa el nucli d'un sistema de control sofisticat que garanteix l'estabilitat del teixit nerviós.

En conjunt, l'apoptosi neuronal és molt més que un mecanisme d'autodestrucció: és una expressió extrema de la capacitat de la cèl·lula per integrar informació, valorar el seu estat i actuar en conseqüència. Entendre els mecanismes moleculars que la és fonamental no només per comprendre el desenvolupament normal del sistema nerviós, sinó també per abordar estratègies terapèutiques en les malalties neurodegeneratives, on el repte consisteix en restablir l'equilibri trencat entre supervivència i mort, i recuperar la capacitat del cervell per mantenir la seva pròpia homeòstasi.

FAIM-L: de la mort neuronal programada a la supervivència adaptativa

Durant la darrera meitat del segle XX, la mort neuronal programada va passar de ser un fenomen observacional —descriu per Santiago Ramon y Cajal i magistralment quantificat per Victor Hamburger i Ronald Oppenheim en els seus estudis sobre el desenvolupament embrionari del sistema nerviós— a convertir-se

en un procés molecularment definit. A mitjans dels anys noranta, la identificació dels receptors de mort de la superfamília del TNF (Tumor Necrosis Factor) i dels seus corresponents lligands va establir el marc conceptual de la denominada via apoptòtica extrínseca. Aquesta via, activada per senyals com FasL o TNF α , culminava amb l'activació en cascada de les caspases, unes proteases que executaven el programa de mort cel·lular.

En aquest context, la recerca sobre els mecanismes que modulaven o bloquejaven aquestes vies va adquirir una rellevància creixent, tant pel seu interès biològic com per les possibles implicacions terapèutiques. Fou en aquest marc que Schneider i col·laboradors identificaren, l'any 1999, una nova proteïna capaç d'inhibir l'apoptosi induïda per Fas en limfòcits B resistents a la mort: la *Fas Apoptosis Inhibitory Molecule* (FAIM). La proteïna, de 179 aminoàcids i aproximadament 20 kDa, fou inicialment caracteritzada com un inhibidor de la senyalització apoptòtica mitjançant la potenciació de la via de NF- κ B, un factor de transcripció amb funcions clarament antiapoptòtiques. Aquest descobriment establia FAIM com un nou membre del conjunt d'antagonistes intracel·lulars dels receptors de mort, al costat de FLIP o de les proteïnes de la família IAP.

Tanmateix, el nostre interès en FAIM sorgeix uns anys més tard, en el context de la diferenciació neuronal. L'any 2004 vam publicar un treball (Solé et al., *Journal of Cell Biology*, 2004) que demostrava que FAIM-S, la isoforma curta expressada de manera ubiqua, jugava un paper inesperat en la diferenciació de les neurones simpatètiques. En cultius de neurones de ganglis simpàtics de rata, la sobreexpressió de FAIM-S potenciava la resposta al Nerve Growth Factor (NGF), afavorint l'elongació de neurites i la diferenciació morfològica neuronal. Aquest efecte no estava relacionat amb la inhibició de l'apoptosi, sinó amb l'activació de les vies Ras-ERK i NF- κ B, fet que suggeria per primera vegada que FAIM podia actuar més enllà del seu paper com a antagonista apoptòtic.

A partir d'aquell moment, la hipòtesi que FAIM pogués tenir funcions específiques en el sistema nerviós es va consolidar. La identificació d'una segona isoforma, **FAIM-L (la isoforma llarga de Fas Apoptosis Inhibitory Molecule)**, expressada exclusivament en teixit neuronal i testicular (Zhong et al., 2001), va obrir una nova línia de recerca. La seqüència de FAIM-L incorporava 22 aminoàcids addicionals a l'extrem N-terminal, codificats per un exó neuronal específic (exó 2b), que conferia propietats diferencials respecte a FAIM-S. El nostre grup es va proposar aleshores caracteritzar aquesta isoforma i determinar-ne la funció en neurones postmitòtiques.

Els primers resultats foren decisius. En un treball publicat el 2007 (Segura et al., Journal of Neuroscience), vam demostrar que FAIM-L actuava com un regulador clau de la sensibilitat neuronal als receptors de mort, particularment Fas (CD95) i TNFR1. Utilitzant cultius primaris de neurones corticals i experiments de pèrdua i guany de funció, vam observar que FAIM-L s'unia directament al receptor Fas en absència d'estimulació, impeding la formació del complex DISC (*Death-Inducing Signaling Complex*) i, per tant, la incorporació de la caspasa-8. Aquesta interacció prevenia l'activació de la cascada apoptòtica en resposta al lligand FasL, oferint una protecció selectiva a les neurones.

Aquest descobriment establia per primer cop que la FAIM-L no era simplement una variant estructural de FAIM-S, sinó una proteïna amb una funció neuronal específica: protegir les neurones davant la mort induïda per receptors de mort. Més encara, FAIM-L s'expressava exclusivament en neurones madures, la qual cosa suggeria un paper fisiològic en el manteniment de la viabilitat neuronal en etapes postnatales i adultes, en què la via Fas deixa de tenir funcions durant el desenvolupament per adquirir implicacions patològiques.

L'estudi del 2007 va revelar també un segon nivell de modulació, vinculat a la senyalització del TNFR1. En neurones que expressaven FAIM-L, la unió de TNF α al seu receptor no conduïa a apoptosi, sinó que desencadenava una activació protectora de la via

NF- κ B. En canvi, la reducció de FAIM-L invertia aquest equilibri, permetent que el mateix TNF α actués com a inductor de mort. Aquest mecanisme dual, publicat posteriorment i ampliat en treballs ulteriors del nostre grup, va assentar el concepte que FAIM-L és un determinant crític de la resposta neuronal a les citocines proinflamatòries, capaç de transformar un estímul potencialment letal en un senyal de supervivència.

Aquestes observacions plantejaven una qüestió essencial: com podia FAIM-L bloquejar l'activació de les caspases i mantenir les neurones vives davant senyals de mort tan potents? La resposta arribaria alguns anys més tard, amb l'estudi de Moubarak et al. (2013, Journal of Neuroscience), en què vam demostrar que FAIM-L exercia la seva funció protectora interactuant amb la proteïna X-linked Inhibitor of Apoptosis (XIAP). XIAP és un inhibidor endogen de les caspases-3 i -9, i la seva estabilitat és essencial per mantenir la integritat cel·lular. Tanmateix, XIAP és sotmesa a un procés d'autoubiquitinació que en condiona la degradació pel proteasoma. Vam observar que FAIM-L s'unia al domini BIR2 de XIAP i n'impedia la ubiquitinació, estabilitzant la proteïna i permetent així la inhibició persistent de les caspases.

Aquesta descoberta va canviar de manera substancial la comprensió del paper de FAIM-L. Ja no es podia considerar únicament un antagonista dels receptors de mort; era, sobretot, un modulador intracel·lular de la homeòstasi de XIAP i, per extensió, un regulador de la sensibilitat apoptòtica neuronal. Amb aquests resultats, la funció de FAIM-L s'inseria en un sistema de control molt més ampli, situat a la cruïlla entre la senyalització per receptors de mort i els mecanismes interns de resistència a l'apoptosi.

Les conseqüències fisiològiques d'aquesta estabilització de XIAP resultaven particularment rellevants per al cervell adult, un teixit en què la renovació neuronal és pràcticament nul·la i la supervivència de les neurones depèn de mecanismes de protecció altament especialitzats. La pèrdua de FAIM-L implicava, doncs, no només una vulnerabilitat augmentada davant de senyals apoptòtics, sinó també una reducció de la capacitat de resposta davant l'estrès

metabòlic i inflamatori, situacions habituals en el context de la neurodegeneració.

La recerca següent va consolidar aquest concepte i el va estendre a l'àmbit de la neuroinflamació. En condicions de resposta inflamatòria, la citocina TNF α pot actuar com un factor de supervivència o com un inductor de mort, depenent del context intracel·lular. En un treball posterior (Carriba et al., Cell Death and Disease, 2015), vam demostrar que la presència o absència de FAIM-L determina la direcció d'aquesta resposta: quan FAIM-L és abundant, TNF α activa NF- κ B i promou la supervivència neuronal; en canvi, quan FAIM-L es redueix —com succeeix en models experimentals d'Alzheimer—, TNF α desencadena l'activació de caspases i la mort de les neurones. Aquesta observació va establir un vincle directe entre FAIM-L i la resposta neuroinflamatòria, i va introduir la noció que la pèrdua de FAIM-L podia actuar com un mecanisme d'amplificació del dany en processos neurodegeneratius.

Aquesta hipòtesi es va veure reforçada per les anàlisis en teixits humans. En mostres d'hipocamp de pacients amb malaltia d'Alzheimer, vam detectar una reducció significativa de FAIM-L (Carriba et al., 2015). En models animals transgènics (APP/PS1), aquesta disminució precedia la pèrdua neuronal i anava associada a una desregulació de la resposta a TNF α . Els resultats suggerien que FAIM-L podria actuar com un biomarcador primerenc de vulnerabilitat neuronal, susceptible de predir l'inici de processos degeneratius abans que aquests fossin irreversibles.

En paral·lel, vam començar a explorar els efectes no apoptòtics de FAIM-L. En aquell moment, diversos estudis començaven a suggerir que les caspases podien participar en processos fisiològics com la remodelació sinàptica o la plasticitat neuronal, sempre que la seva activació fos local i transitòria. Aquest nou paradigma —que les mateixes proteïnes capaces d'executar la mort cel·lular podien també modelar la funció sinàptica— obria un camp d'estudi radicalment nou. En aquest escenari, la regulació fina de les caspases per molècules com FAIM-L i XIAP emergia com un mecanisme

essencial per equilibrar la vida i la mort neuronal, la destrucció i la plasticitat.

El descobriment de la interacció entre FAIM-L i XIAP va representar un punt d'inflexió que ens va permetre redefinir la funció d'aquesta molècula dins el metabolisme neuronal. A diferència d'altres inhibidors de l'apoptosi, FAIM-L no actuava simplement com un obstacle passiu al desencadenament de la mort cel·lular, sinó com un regulador actiu de la sensibilitat apoptòtica i la funció no apoptòtica de les caspases. En establir XIAP, FAIM-L conferia a la neurona una resiliència molecular capaç de modular les seves respostes davant senyals externs. Aquesta idea, publicada a Moubarak et al., 2013, va permetre proposar que la funció fisiològica de FAIM-L no era tant impedir la mort com preservar la capacitat d'adaptació del sistema neuronal davant entorns hostils i, fins i tot, modular funcions fisiològiques en què podien estar implicades les caspases fent funcions no relacionades amb l'apoptosi o la mort neuronal.

En aquest marc, vam començar a explorar les implicacions de FAIM-L en els processos de plasticitat sinàptica. Les dades acumulades indicaven que la regulació local de l'activitat de les caspases era essencial per a fenòmens com la long-term depression (LTD) o el *pruning* axonal, en què la pèrdua o modificació controlada de connexions sinàptiques permet l'adaptació del circuit neuronal. En aquest context, vam demostrar que FAIM-L, en establir XIAP, limitava l'activació local de caspases en respostes sinàptiques dependents de NMDA (Moubarak et al., 2013; Marquès-Fernández et al., *Cell Death and Differentiation*, 2013). Aquest mecanisme impedia la internalització dels receptors AMPA i, per tant, preservava la funcionalitat sinàptica davant estímuls excitotòxics o proinflamatoris.

Aquests resultats van consolidar la idea que FAIM-L forma part d'un mecanisme homeostàtic sinàptic, que utilitza la mateixa maquinària apoptòtica —caspases, IAPs i receptors de mort— per regular processos no letals, com l'ajust de la força sinàptica o la remodelació estructural de neurites. En aquest marc, FAIM-L

energia com un sensor de límit, capaç de garantir que l'activació de les caspases fos transitòriament funcional i no desencadenés mort cel·lular.

El següent pas en aquesta línia de treball va consistir a identificar altres molècules capaces de modular l'activitat de FAIM-L. Mitjançant un cribratge de doble híbrid en llevat, el nostre grup va descobrir una nova interacció funcional amb la proteïna SIVA-1, un component proapoptòtic conegut per la seva capacitat d'activar caspases. Els resultats, publicats a Coccia et al., *Cell Death and Disease*, 2020, van mostrar que SIVA-1 competeix amb FAIM-L per la unió a XIAP, desplaçant-la del seu domini BIR2 i afavorint així la ubiquitinació i degradació de XIAP. Com a conseqüència, la pèrdua de FAIM-L o l'excés de SIVA-1 condueixen a una activació de caspases-3 i a mort neuronal.

Aquest estudi no només va revelar un mecanisme molecular d'antagonisme directe entre FAIM-L i SIVA-1, sinó que va oferir una visió dinàmica del control de les caspases en neurones: un equilibri precís entre forces oposades que determinen el destí cel·lular. A més, vam observar que SIVA-1 també participa en processos de plasticitat sinàptica, promovent la internalització de receptors AMPA durant la LTD química. Això situava SIVA-1 com un regulador doble — apoptòtic i sinàptic— i consolidava la idea que FAIM-L i SIVA-1 representen antagonistes funcionals dins del mateix circuit molecular.

Aquesta sèrie de descobriments va confluir en la revisió publicada per **Coccia, Solé i Comella (2022, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*)**, que sintetitza més de quinze anys de recerca sobre FAIM-L i estableix un nou marc conceptual: FAIM-L i SIVA-1 són dos moduladors antagonics de l'activació no apoptòtica de les caspases. En aquesta visió, les caspases no són només enzims de mort, sinó agents de remodelació neuronal que participen en la plasticitat sinàptica i el manteniment estructural del cervell. FAIM-L i SIVA-1 en determinen el balanç: la primera assegura la supervivència i estabilitat de les connexions; la segona facilita el replegament o l'ajust estructural.

Aquesta reinterpretació de la funció de FAIM-L ha permès integrar-la en un context més ampli, on la línia divisòria entre vida i mort neuronal ja no és un límit absolut, sinó un espai dinàmic de regulació. En les neurones adultes, l'activació local de caspases —moderada i reversible— és necessària per al manteniment dels circuits sinàptics. FAIM-L, en establir XIAP i restringir aquesta activació, garanteix que la resposta romangui dins de paràmetres fisiològics. Quan FAIM-L disminueix o desapareix, les mateixes vies que haurien d'afavorir la plasticitat acaben desencadenant degeneració i pèrdua neuronal.

Aquesta transició del paper apoptòtic al no apoptòtic, observada primer en experiments *in vitro* i posteriorment confirmada en models animals, va consolidar la nostra visió de FAIM-L com una proteïna de frontera: situada al límit entre la mort i la supervivència, entre l'eliminació de connexions ineficients i la preservació de la identitat neuronal. La seva funció no és tant impedir la mort, sinó assegurar que la mort —quan cal— sigui ordenada, local i funcional.

Aquesta idea va obrir noves línies d'investigació cap a la implicació de FAIM en patologies neurodegeneratives, especialment aquelles associades a alteracions de la proteòstasi i de la dinàmica sinàptica, com la malaltia d'Alzheimer, la malaltia de Parkinson o la degeneració retiniana. L'estudi del seu paper en aquests contextos havia de permetre, a més, explorar les seves possibles aplicacions terapèutiques, tant com a biomarcador com a possible diana de neuroprotecció.

Les hipòtesis sorgides d'aquesta reinterpretació funcional de FAIM-L trobaven suport progressivament més sòlid en els estudis *in vivo*. Els primers models murins de pèrdua de funció van revelar un conjunt de fenòmens inesperats que, més que una apoptosi generalitzada, evidenciaven alteracions cròniques i acumulatives relacionades amb la capacitat de mantenir la homeòstasi cel·lular. En particular, l'anàlisi de ratolins Faim knockout (Faim^{-/-}) va mostrar que la seva absència no generava defectes de desenvolupament greus, però sí un deteriorament progressiu en teixits d'alta exigència metabòlica, com el sistema nerviós central.

En aquest context, l'estudi publicat per **Sirés et al., 2021** (*Journal of Neuroscience Research*) va aportar proves directes de la importància de FAIM en la viabilitat neuronal a llarg termini. Utilitzant ratolins *Faim*^{-/-}, vam demostrar que la seva pèrdua comportava gliosi reactiva i neurodegeneració tardana dels fotoreceptors a la retina. Aquestes alteracions apareixien associades a l'acumulació d'agregats proteics ubiquitinats i a senyals d'estrès cel·lular, indicant un dèficit en la capacitat de mantenir la proteòstasi. De manera significativa, aquests animals no mostraven un augment primari de mort apoptòtica durant el desenvolupament en cap regió del sistema nerviós que varem analitzar. En canvi, si que observàvem una vulnerabilitat progressiva que culminava en la degeneració de la xarxa retiniana amb l'edat. Això podria explicar-se perquè en aquest teixit, el propi funcionament fa que estigui exposat a un entorn oxidatiu molt elevat per la seva exposició contínua a la llum.

Aquest treball contribueix a consolidar la idea que FAIM és essencial per al manteniment de la homeòstasi neuronal en condicions de repte crònic. En absència de FAIM, l'activació sostinguda de mecanismes de defensa —com la resposta glial o l'estrès del reticle endoplasmàtic— acaba esdevenint patològica, desencadenant inflamació, fugues vasculars i mort cel·lular secundària. En altres paraules, FAIM actua com un amortidor molecular que manté sota control les respostes de supervivència i evita que aquestes, en excedir-se, es converteixin en un nou focus de dany.

Aquests resultats van trobar continuïtat en l'estudi **Sirés et al., 2023** (*Cells*), en què es van analitzar les conseqüències funcionals de la pèrdua de FAIM sobre la fisiologia retiniana. Les proves electroretinogràfiques mostraren que els ratolins *Faim*^{-/-} presentaven un retard en l'adaptació a la foscor i un mal funcionament en la translocació d'Arrestina-1 en resposta a la llum. Aquest darrer mecanisme, essencial per a la recuperació del senyal visual, depèn de processos d'ubiquitinació reversibles. L'estudi demostrà que, en absència de FAIM, Arrestina-1 queda atrapada en una forma ubiquitinada i perd la seva dinàmica normal, suggerint que FAIM

actua com a regulador d'aquests processos de modificació post-traduccional.

La implicació de FAIM en l'equilibri de la ubiquitinació amplia el seu paper més enllà del control apoptòtic. En models cel·lulars i *in vitro*, FAIM mostra capacitat per inhibir la formació d'agregats proteics de diversa naturalesa, incloent-hi A β , tau i SOD1 mutant, i fins i tot per dissoldre agregats preformats. Aquesta activitat disgregadora, sorprenent per a una proteïna sense dominis típics de xaperones, situa FAIM dins del conjunt de mecanismes de protecció proteostàtica que defensen la neurona davant l'estrès oxidatiu o el mal plegament proteic. A diferència de les xaperones clàssiques, FAIM actua de manera autònoma, sense requerir cofactors del sistema ubiquitina-proteasoma ni de l'autofàgia. Aquesta singularitat explica, en part, la seva capacitat de funcionar com a xaperona no canònica en condicions d'estrès intens o prolongat.

La relació entre la funció antiapoptòtica i la proteostàtica de FAIM es fa evident quan s'observa la seva acció sobre XIAP. En establir aquesta proteïna, FAIM no només bloqueja la mort neuronal, sinó que també contribueix indirectament a la regulació del sistema de degradació proteica, ja que XIAP és un component actiu del sistema d'ubiquitinació. D'aquesta manera, FAIM-L es col·loca al centre d'un bucle de retroalimentació que connecta la supervivència cel·lular, la plasticitat sinàptica i la neteja de proteïnes mal plegades. La seva absència trenca aquest equilibri i porta al col·lapse proteostàtic que caracteritza moltes malalties neurodegeneratives.

En els darrers anys, aquesta visió integradora ha situat FAIM-L com una diana potencial per a la neuroprotecció. El seu perfil presenta avantatges significatius respecte a altres estratègies terapèutiques clàssiques: és una proteïna endògena, de baixa immunogenicitat, que no activa la micròglia i que pot actuar sobre múltiples dianes patològiques simultàniament. A més, la seva capacitat de dissoldre agregats proteics obre una nova via d'intervenció en fases avançades de malalties com l'Alzheimer, en què la majoria de teràpies fracassen per l'acumulació irreductible d'A β i tau.

Des d'un punt de vista fisiopatològic, la disminució de FAIM-L observada en cervells de pacients amb Alzheimer (Carriba et al., 2015) pot entendre's com un punt de convergència entre la inflamació crònica i el fracàs proteostàtic. Quan les neurones perden FAIM-L, no només es tornen més sensibles al $TNF\alpha$ i a la cascada apoptòtica, sinó que també perden la capacitat de respondre adequadament a l'estrès proteic, acumulant agregats i alliberant senyals que perpetuen la neuroinflamació. Així, FAIM-L s'erigeix com un modulador de segon ordre de la inflamació, actuant no directament sobre la microglia, sinó sobre la seva causa: la mort i disfunció neuronal.

En aquest sentit, el nostre grup ha proposat que la reducció de FAIM-L constitueix un mecanisme clau en la transició d'una inflamació adaptativa a una inflamació patològica. Mentre FAIM-L es manté, la neurona pot tolerar senyals proinflamatoris sense comprometre la seva viabilitat. Quan es perd, la mateixa citocina protectora, $TNF\alpha$, esdevé letal, amplificant el dany. Aquest canvi qualitatiu explica la naturalesa autoperpetuant de la neuroinflamació en l'Alzheimer i en altres tauopaties.

El conjunt d'aquests resultats permet formular una visió global de FAIM-L com un punt central de control entre tres dimensions essencials de la biologia neuronal: la mort programada, la inflamació i la proteòstasi. La seva acció es pot entendre com la d'un interruptor de frontera, capaç de mantenir la neurona dins d'un estat d'equilibri dinàmic on la plasticitat i la supervivència coexisteixen. Quan aquest interruptor falla, el sistema es desplaça irreversiblement cap a la degeneració.

A nivell conceptual, aquest recorregut —des de la descripció inicial de FAIM com a antagonista apoptòtic (Solé et al., 2004; Segura et al., 2007) fins a la seva definició com a modulador més global de la supervivència neuronal (Coccia et al., 2022)— il·lustra la trajectòria d'una recerca sostinguda en el temps que ha contribuït decisivament a canviar la nostra manera d'entendre la mort neuronal. Allò que en un inici semblava un mecanisme de resistència passiva s'ha revelat com un sistema dinàmic d'autoregulació, on FAIM-L

actua tant de protector com de mediador d'adaptació estructural i funcional.

En última instància, l'estudi de FAIM-L ha permès traslladar el concepte de mort neuronal del terreny de la neurodegeneració al de la reprogramació i l'adaptació. En aquest nou paradigma, la mort ja no és l'únic desenllaç possible de la via apoptòtica, sinó una de les seves múltiples sortides. FAIM-L garanteix que, mentre hi hagi equilibri, la neurona pugui utilitzar aquesta maquinària per remodelar-se, aprendre i sobreviure. Quan aquest equilibri es perd, la mateixa maquinària que sosté la vida es converteix en l'instrument de la seva desaparició.

Així, al llarg de més de vint anys, les nostres recerques han establert FAIM-L com una molècula central en la interfície entre neuroinflamació, plasticitat i neurodegeneració, i han obert la porta a noves aproximacions terapèutiques basades en la restauració d'aquest equilibri perdut. Més enllà del seu valor experimental, FAIM-L simbolitza la idea que la supervivència neuronal no és un estat, sinó un procés constant d'adaptació, i que en aquest procés, el límit entre la vida i la mort és, sovint, una qüestió de matís molecular.

5. Cloenda

La línia d'investigació que ha marcat la meua trajectòria científica ha estat l'estudi de les bases moleculars de la supervivència i sobretot i més recentment, la mort cel·lular en el sistema nerviós, amb especial atenció a la molècula FAIM-L. Aquesta proteïna caracteritzada en gran part pel nostre grup, ha esdevingut amb el temps una peça fonamental per comprendre els mecanismes de resistència neuronal davant la inflamació crònica i els processos neurodegeneratius.

A partir de dades experimentals i estudis recents, és observat que FAIM-L actua com a modulador crític de la resposta a TNF α , així com de processos sinàptics dependents de caspases, no apoptòtics. La seva expressió específica en neurones i la seva pèrdua relativament precoç en estadis inicials de la malaltia d'Alzheimer

la situen com a diana terapèutica emergent i com a marcador diagnòstic precoç de vulnerabilitat neuronal. En el context actual on la malaltia d'Alzheimer, paradigma de les demències, representa avui un dels reptes mèdics i socials més importants de la nostra era, FAIM-L pot ser una molecular rellevant com a diana alternativa o complementaria a les proteïnes clàssiques que han estat el motor dels desenvolupaments terapèutics.

Aquest treball que avui presento és el resultat de prop de tres dècades d'investigació col·lectiva, que agraeixo i comparteixo amb tots aquells que n'han format part. Té com a objectiu posar en valor el coneixement acumulat sobre FAIM-L i obrir perspectives d'aplicació terapèutica que contribueixin a retardar o prevenir la neurodegeneració en milions de pacients.

Permeteu-me cloure amb una mirada serena i esperançada. Si alguna cosa ens ha ensenyat la recerca al voltant de **FAIM-L** és que, fins i tot en els mecanismes més subtils de la vulnerabilitat neuronal, hi ha camins nous camins per descobrir que poden millorar la vida de les persones. **Amb humilitat i responsabilitat, accepto l'honor** que avui se'm concedeix i **em poso al servei** d'aquesta institució, i del país, convençut que el millor de la nostra ciència encara és per venir. Us convido —acadèmics, clínics, gestors, filantrops, indústria i societat— a **afegir-vos a aquesta missió compartida**: fer que el coneixement es tradueixi en salut, dignitat i oportunitats per a tothom. **La ciència és llum en la foscor**: una claror obstinada que il·lumina el camí i permet evitar els esculls intrínsecs a la vida. La nostra tasca ha de ser un **conreu pacient de la terra, on la curiositat és la llavor, la valentia obre el solc i la col·laboració és l'aigua i l'adob** que nodreixen la **collita comuna del bé públic**. **Continuem, doncs, conreant plegats**, temporada rere temporada, fins a veure'n els fruits en favor de la millora de la vida de les persones.

Moltes gràcies.

6. *Alguna bibliografía seleccionada*

- Carriba, P., Jimenez, S., Navarro, V., Moreno-Gonzalez, I., Barneda-Zahonero, B., Moubarak, R. S., Lopez-Soriano, J., Gutierrez, A., Vitorica, J., & Comella, J. X. (2015). Amyloid- β reduces the expression of neuronal FAIM-L, thereby shifting the inflammatory response mediated by TNF α from neuronal protection to death. *Cell death & disease*, 6(2), e1639. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.6>
- Coccia, E., Calleja-Yagüe, I., Planells-Ferrer, L., Sanuy, B., Sanz, B., López-Soriano, J., Moubarak, R. S., Munell, F., Barneda-Zahonero, B., Comella, J. X., & Pérez-García, M. J. (2017). Identification and characterization of new isoforms of human fas apoptotic inhibitory molecule (FAIM). *PloS one*, 12(10), e0185327.
- Coccia, E., Planells-Ferrer, L., Badillos-Rodríguez, R., Pascual, M., Segura, M. F., Fernández-Hernández, R., López-Soriano, J., Garí, E., Soriano, E., Barneda-Zahonero, B., Moubarak, R. S., Pérez-García, M. J., & Comella, J. X. (2020). SIVA-1 regulates apoptosis and synaptic function by modulating XIAP interaction with the death receptor antagonist FAIM-L. *Cell death & disease*, 11(2), 82. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2282-x>
- Coccia, E., Solé, M., & Comella, J. X. (2022). FAIM-L - SIVA-1: Two Modulators of XIAP in Non-Apoptotic Caspase Function. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 826037. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.826037>
- Cohen, S., & Levi-Montalcini, R. (1956). A NERVE GROWTH-STIMULATING FACTOR ISOLATED FROM SNAKE VENOM. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 42(9), 571–574. <https://doi.org/10.1073/pnas.42.9.571>
- Comella, J. X., Sanz-Rodríguez, C., Aldea, M., & Esquerda, J. E. (1994). Skeletal muscle-derived trophic factors prevent motoneurons from entering an active cell death program in vitro. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 14(5 Pt 1), 2674–2686. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-05-02674.1994>

- Crowley, C., Spencer, S. D., Nishimura, M. C., Chen, K. S., Pitts-Meek, S., Armanini, M. P., Ling, L. H., McMahon, S. B., Shelton, D. L., & Levinson, A. D. (1994). Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons. *Cell*, *76*(6), 1001–1011. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90378-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90378-6)
- Egea, J., Espinet, C., & Comella, J. X. (1998). Calmodulin modulates mitogen-activated protein kinase activation in response to membrane depolarization in PC12 cells. *Journal of neurochemistry*, *70*(6), 2554–2564. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.70062554.x>
- Egea, J., Espinet, C., & Comella, J. X. (1999). Calcium influx activates extracellular-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase pathway through a calmodulin-sensitive mechanism in PC12 cells. *The Journal of biological chemistry*, *274*(1), 75–85. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.1.75>
- Egea, J., Espinet, C., Soler, R. M., Peiró, S., Rocamora, N., & Comella, J. X. (2000). Nerve growth factor activation of the extracellular signal-regulated kinase pathway is modulated by Ca(2+) and calmodulin. *Molecular and cellular biology*, *20*(6), 1931–1946. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.6.1931-1946.2000>
- Egea, J., Espinet, C., Soler, R. M., Dolcet, X., Yuste, V. J., Encinas, M., Iglesias, M., Rocamora, N., & Comella, J. X. (2001). Neuronal survival induced by neurotrophins requires calmodulin. *The Journal of cell biology*, *154*(3), 585–597. <https://doi.org/10.1083/jcb.200101023>
- Hamburger V. (1975) Cell death in the development of the lateral motor column of the chick embryo. *J Comp Neurol*. *160*:535-46. doi: 10.1002/cne.901600408. PMID: 1123466.
- Hempstead, B. L., Martin-Zanca, D., Kaplan, D. R., Parada, L. F., & Chao, M. V. (1991). High-affinity NGF binding requires coexpression of the *trk* proto-oncogene and the low-affinity NGF receptor. *Nature*, *350*(6320), 678–683. <https://doi.org/10.1038/350678a0>
- Iglesias M, Soler RM, Hunter DD, Ribera J, Esquerda JE, Comella JX. (1995) S-laminin and N-acetylgalactosamine located at the synaptic basal lamina of skeletal muscle are involved in synaptic recognition by

- growing neurites. *J Neurocytol.* 24:903-15. doi: 10.1007/BF01215641. PMID: 8719818.
- Johnson, E. M., Jr, Chang, J. Y., Koike, T., & Martin, D. P. (1989). Why do neurons die when deprived of trophic factor?. *Neurobiology of aging*, 10(5), 549–553. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(89\)90127-9](https://doi.org/10.1016/0197-4580(89)90127-9)
- Juzans, P., Comella, J. X., Molgo, J., Faille, L., & Angaut-Petit, D. (1996). Nerve terminal sprouting in botulinum type-A treated mouse levator auris longus muscle. *Neuromuscular disorders : NMD*, 6(3), 177–185. [https://doi.org/10.1016/0960-8966\(96\)00041-7](https://doi.org/10.1016/0960-8966(96)00041-7)
- Kaplan, D. R., Martin-Zanca, D., & Parada, L. F. (1991). Tyrosine phosphorylation and tyrosine kinase activity of the trk proto-oncogene product induced by NGF. *Nature*, 350(6314), 158–160. <https://doi.org/10.1038/350158a0>
- Kaplan, D. R., Hempstead, B. L., Martin-Zanca, D., Chao, M. V., & Parada, L. F. (1991). The trk proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. *Science (New York, N.Y.)*, 252(5005), 554–558. <https://doi.org/10.1126/science.1850549>
- Levi-Montalcini, R., & Cohen, S. (1956). IN VITRO AND IN VIVO EFFECTS OF A NERVE GROWTH-STIMULATING AGENT ISOLATED FROM SNAKE VENOM. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 42(9), 695–699. <https://doi.org/10.1073/pnas.42.9.695>
- Levi-Montalcini R, Hamburger V. (1951) Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool.* 116:321-61. doi: 10.1002/jez.1401160206. PMID: 14824426.
- Llovera, M., de Pablo, Y., Egea, J., Encinas, M., Peiró, S., Martín-Zanca, D., Rocamora, N., & Comella, J. X. (2004). Trk is a calmodulin-binding protein: implications for receptor processing. *Journal of neurochemistry*, 88(2), 422–433. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.02178.x>
- Marques-Fernandez, F., Planells-Ferrer, L., Gozzelino, R., Galenkamp, K. M., Reix, S., Llecha-Cano, N., Lopez-Soriano, J., Yuste, V. J., Moubarak,

- R. S., & Comella, J. X. (2013). TNF α induces survival through the FLIP-L-dependent activation of the MAPK/ERK pathway. *Cell death & disease*, 4(2), e493. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.25>.
- Molgo, J., Shimahara, T., Gaudry-Talarmain, Y. M., Comella, J. X., & Legrand, A. M. (1992). Ciguatoxin-induced changes in acetylcholine release and in cytosolic calcium levels. *Bulletin de la Societe de pathologie exotique (1990)*, 85(5 Pt 2), 486–488.
- Moubarak, R. S., Planells-Ferrer, L., Urresti, J., Reix, S., Segura, M. F., Carriba, P., Marqués-Fernández, F., Sole, C., Llecha-Cano, N., Lopez-Soriano, J., Sanchis, D., Yuste, V. J., & Comella, J. X. (2013). FAIM-L is an IAP-binding protein that inhibits XIAP ubiquitinylation and protects from Fas-induced apoptosis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(49), 19262–19275. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2479-13.2013>.
- Numakawa, T., & Kajihara, R. (2025). The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor as an Essential Mediator in Neuronal Functions and the Therapeutic Potential of Its Mimetics for Neuroprotection in Neurologic and Psychiatric Disorders. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 30(4), 848. <https://doi.org/10.3390/molecules30040848>
- Oppenheim RW, Heaton MB. (1975) The retrograde transport of horseradish peroxidase from the developing limb of the chick embryo. *Brain Res.* 98:291-302. doi: 10.1016/0006-8993(75)90007-4. PMID: 1182520.
- Oppenheim, R. W., Prevet, D., Tytell, M., & Homma, S. (1990). Naturally occurring and induced neuronal death in the chick embryo in vivo requires protein and RNA synthesis: evidence for the role of cell death genes. *Developmental biology*, 138(1), 104–113. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(90\)90180-q](https://doi.org/10.1016/0012-1606(90)90180-q).
- Planells-Ferrer, L., Urresti, J., Coccia, E., Galenkamp, K. M., Calleja-Yagüe, I., López-Soriano, J., Carriba, P., Barneda-Zahonero, B., Segura, M. F., & Comella, J. X. (2016). Fas apoptosis inhibitory molecules: more than death-receptor antagonists in the nervous system. *Journal of neurochemistry*, 139(1), 11–21. <https://doi.org/10.1111/jnc.13729>.
- Ribera, J., Esquerda, J. E., Comella, J. X., Poca, M. A., & Bellmunt, M. J. (1987). Receptors to agglutinin from *Dolichus biflorus* (DBA) at the

synaptic basal lamina of rat neuromuscular junction. A histochemical study during development and denervation. *Cell and tissue research*, 248, 111–117. <https://doi.org/10.1007/BF01239970>.

Ribera J, Esquerda JE, Comella JX. (1987) Phylogenetic polymorphism on lectin binding to junctional and non-junctional basal lamina at the vertebrate neuromuscular junction. *Histochemistry*. 87:301-7. doi: 10.1007/BF00492582. PMID: 3121544.

Segura, M. F., Sole, C., Pascual, M., Moubarak, R. S., Perez-Garcia, M. J., Gozzelino, R., Iglesias, V., Badiola, N., Bayascas, J. R., Llecha, N., Rodriguez-Alvarez, J., Soriano, E., Yuste, V. J., & Comella, J. X. (2007). The long form of Fas apoptotic inhibitory molecule is expressed specifically in neurons and protects them against death receptor-triggered apoptosis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(42), 11228–11241. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3462-07.2007>.

Sirés, A., Turch-Anguera, M., Bogdanov, P., Sampedro, J., Ramos, H., Ruíz Lasa, A., Huo, J., Xu, S., Lam, K. P., López-Soriano, J., Pérez-García, M. J., Hernández, C., Simó, R., Solé, M., & Comella, J. X. (2021). Faim knockout leads to gliosis and late-onset neurodegeneration of photoreceptors in the mouse retina. *Journal of neuroscience research*, 99(12), 3103–3120. <https://doi.org/10.1002/jnr.24978>.

Sirés, A., Pazo-González, M., López-Soriano, J., Méndez, A., de la Rosa, E. J., de la Villa, P., Comella, J. X., Hernández-Sánchez, C., & Solé, M. (2023). The Absence of FAIM Leads to a Delay in Dark Adaptation and Hampers Arrestin-1 Translocation upon Light Reception in the Retina. *Cells*, 12(3), 487. <https://doi.org/10.3390/cells12030487>.

Smeyne, R. J., Klein, R., Schnapp, A., Long, L. K., Bryant, S., Lewin, A., Lira, S. A., & Barbacid, M. (1994). Severe sensory and sympathetic neuropathies in mice carrying a disrupted Trk/NGF receptor gene. *Nature*, 368(6468), 246–249. <https://doi.org/10.1038/368246a0>

Sole, C., Dolcet, X., Segura, M. F., Gutierrez, H., Diaz-Meco, M. T., Gozzelino, R., Sanchis, D., Bayascas, J. R., Gallego, C., Moscat, J., Davies, A. M., & Comella, J. X. (2004). The death receptor antagonist FAIM promotes neurite outgrowth by a mechanism that depends on

ERK and NF-kapp B signaling. *The Journal of cell biology*, 167(3), 479–492. <https://doi.org/10.1083/jcb.200403093>.

Soler, R. M., Egea, J., Mintenig, G. M., Sanz-Rodriguez, C., Iglesias, M., & Comella, J. X. (1998). Calmodulin is involved in membrane depolarization-mediated survival of motoneurons by phosphatidylinositol-3 kinase- and MAPK-independent pathways. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(4), 1230–1239. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-04-01230.1998>.

Stansberry, W. M., & Pierchala, B. A. (2023). Neurotrophic factors in the physiology of motor neurons and their role in the pathobiology and therapeutic approach to amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in molecular neuroscience*, 16, 1238453. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1238453>.

Zhong, X., Schneider, T. J., Cabral, D. S., Donohoe, T. J., & Rothstein, T. L. (2001). An alternatively spliced long form of Fas apoptosis inhibitory molecule (FAIM) with tissue-specific expression in the brain. *Molecular immunology*, 38(1), 65–72. [https://doi.org/10.1016/s0161-5890\(01\)00035-9](https://doi.org/10.1016/s0161-5890(01)00035-9).

Discurs de resposta llegit per l'acadèmic numerari

Dr. ARCADI GUAL I SALA

És per a mi un privilegi tornar a aquest faristol per, en nom de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (RAMC), donar resposta al discurs d'ingrés d'un nou Acadèmic de número, l'il·lustre Dr. Joan Xavier Comella i Carnicé, una figura de referència en la ciència biomèdica catalana, espanyola i europea, amb una carrera exemplar en la qual ha combinat l'excel·lència investigadora, el lideratge institucional i la visió estratègica per a la ciència i la innovació. Vull agrair, doncs, de manera explícita al president Dr. Miquel Vilardell i a la Junta de Govern d'aquesta honorable i molt il·lustre institució la distinció de respondre al discurs del Dr. Comella. Agrair-ho és per a mi tant obligat com enriquidor i plaent.

Tot i la seva joventut, la trajectòria científica, docent i humana del professor Joan Comella, catedràtic de Biologia Cel·lular, ja ha deixat una empremta profunda i perdurable a les universitats on ha treballat i en tota la comunitat científica. Parlar del professor Comella és parlar de vocació, rigor intel·lectual i compromís infrangible amb el coneixement. Des dels inicis de la carrera acadèmica, va mostrar una clara inclinació per comprendre els mecanismes més íntims de la vida cel·lular, abordant la Biologia Cel·lular no només com una disciplina científica, sinó com una autèntica forma d'entendre el món natural, basada en l'observació crítica, l'experimentació i el pensament ètic.

Magisteri i vocació docent

Si com comentaré posteriorment la seva contribució científica és notable, no ho és menys la seva vocació docent, que ha marcat

generacions d'estudiants. El professor Comella ha sabut transmetre la complexitat de la Biologia Cel·lular amb claredat, entusiasme i exigència intel·lectual, despertant en molts joves la curiositat científica i el desig de dedicar-se a la investigació i la docència universitària.

La seva aula ha estat sempre un espai d'aprenentatge rigorós, però també de reflexió crítica, on l'error s'entenia com a part del procés formatiu i el coneixement com a construcció col·lectiva. Com a director de treballs de final de grau, tesis doctorals i projectes de recerca, ha exercit un magisteri proper, generós i profundament respectuós amb l'autonomia intel·lectual dels deixebles.

No m'estendré en dades i indicadors generals de qualitat i producció científica. Al respecte tan sols diré que el Dr. Comella té 6 sexennis, ha dirigit 21 tesis doctorals, ha publicat més de 100 treballs dels quals cal destacar per l'alt factor d'impacte en els darrers deu anys 34 publicacions, amb un total de 8666 citacions a agost de 2024 i amb un número H de 52.

Formació i carrera acadèmica

El Dr. Comella va iniciar la seva trajectòria científica després de llicenciar-se i fer el doctorar en Medicina i Cirurgia amb especialització en Neurociències per la Universitat de Barcelona, completant la seva formació amb estades postdoctorals a centres europeus de reconegut prestigi com l'INSERM de Montpeller. Des de molt aviat va destacar per la seva habilitat per integrar la investigació bàsica amb aplicacions biomèdiques rellevants.

Com a catedràtic de Biologia Cel·lular a la Universitat Autònoma de Barcelona i amb anterior exercici docent a la Universitat de Lleida, ha combinat la docència amb la direcció i supervisió de tesis doctorals i la formació de noves generacions d'investigadors.

Trajectòria científica

La tasca investigadora del professor Joan Comella s'ha caracteritzat per l'excel·lència, constància i capacitat d'anticipar-se

als reptes científics del seu temps. Les seves aportacions a l'estudi dels processos cel·lulars fonamentals han contribuït de manera significativa a l'avenç del coneixement en el seu camp, i com ja he citat s'han reflectit en nombroses publicacions científiques d'alt impacte, projectes competitius i col·laboracions nacionals i internacionals.

Més enllà dels resultats concrets, la seva investigació ha destacat per un enfocament integrador, capaç de connectar la biologia cel·lular amb altres disciplines biomèdiques, fomentant una visió transversal del coneixement i promovent el diàleg entre camps científics diversos.

La carrera del Dr. Comella ha estat reconeguda amb distincions acadèmiques i premis, com ara el prestigiós Premi Alfons de Borja de la Universitat de Lleida per la seva trajectòria científica i de lideratge. A més, la seva elecció com a acadèmic numerari d'aquesta Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya evidencia l'alta valoració dels seus parells per la contribució a les ciències mèdiques bàsiques i biomèdiques.

Contribucions científiques

L'obra científica més actual del Dr. Comella se centra en la senyalització cel·lular i els mecanismes de mort cel·lular programada (apoptosi), àmbits clau per comprendre processos fisiològics i patològics en el sistema nerviós i altres patologies humanes. El seu grup de recerca ha estat pioner a caracteritzar com certes proteïnes reguladores de l'apoptosi influeixen en funcions neuronals i en la progressió de la neurodegeneració.

El focus en mecanismes que regulen la supervivència i la mort de neurones ha ofert aportacions significatives a l'entesa de malalties com l'Alzheimer, on processos de senyalització alterats contribueixen al dany neuronal i al deteriorament cognitiu.

La seva producció científica és notable no només pel seu volum —amb més d'un centenar de publicacions indexades i capítols de llibre— sinó també per la seva qualitat i rellevància per a la comunitat internacional, posicionant-lo com un investigador amb impacte de llarg recorregut.

Compromís amb la innovació i la ciència translacional

El Dr. Comella ha estat un promotor actiu de la innovació en salut, defensant la transformació dels hospitals i centres de recerca en motors de desenvolupament científic, tecnològic i social. Ha reflexionat públicament sobre la importància de reforçar els ecosistemes d'innovació en salut perquè les investigacions arribin al sistema sanitari i beneficiïn els pacients i la societat.

També ha participat en obres col·lectives, aportant la seva perspectiva en capítols sobre innovació sanitària en contextos de crisi com la pandèmia de COVID-19, subratllant el paper dels instituts de recerca com a centres de canvi i progrés.

Consideracions al contingut científic del discurs

L'Alzheimer avui: del coneixement integrador a la responsabilitat col·lectiva

El discurs que avui responem no és només una síntesi rigorosa de dècades de recerca sobre la malaltia d'Alzheimer; és també un exercici de lucidesa intel·lectual i de responsabilitat cívica. *L'Alzheimer avui: una mirada integradora sobre una crisi global de salut pública* ens confronta amb una realitat que ja no pot ser ignorada ni reduïda a l'àmbit estrictament biomèdic: l'Alzheimer és un fenomen total, una patologia que travessa el cos, la ment, la família, l'economia i la mateixa arquitectura moral de les nostres societats contemporànies.

Valorar i respondre a aquest discurs implica, per tant, assumir-ne el repte: pensar l'Alzheimer no només com una malaltia del cervell, sinó com un **síntoma estructural d'un món envellit, desigual i encara científicament incomplet**. El valor del text que ens ocupa rau precisament en aquesta voluntat d'integració: integrar escales —moleculares, cel·lulars i sistèmiques—; integrar disciplines —neurobiologia, immunologia, clínica i salut pública—; i integrar, finalment, la ciència amb la responsabilitat social.

1. De la crisi sanitària a la crisi civilitzadora

Una de les aportacions més contundents de l'exposició del Dr. Comella és la seva capacitat per situar l'Alzheimer com una crisi sanitària global sense precedents. Les xifres no són solament dades epidemiològiques: són indicadors d'un canvi d'època. Més de 55 milions de persones afectades avui, amb una projecció que supera els 150 milions a mitjan segle, no descriuen únicament una patologia, sinó una transformació radical del paisatge humà.

Aquesta expansió no és casual. És el resultat directe de l'augment de l'esperança de vida, però també de models socials que han prioritzat la longevitat per sobre de la qualitat, i la supervivència per sobre de la cura. En aquest sentit, l'Alzheimer ens obliga a fer una pregunta incòmoda, però necessària: **estem preparats, com a societat, per conviure amb la fragilitat cognitiva massiva?**

El discurs encerta en assenyalar que la càrrega econòmica —1,3 bilions d'euros anuals— és només la punta de l'iceberg. Sota aquesta xifra s'amaga un cost invisible: cuidadors exhausts, famílies desestructurades, desigualtats socials amplificades i sistemes sanitaris dissenyats per a l'agut, no per al crònic. Respondre a l'Alzheimer, doncs, no és només una qüestió de nous fàrmacs, sinó de **nous contractes socials**.

2. El límit del paradigma amiloide i la necessitat d'un gir conceptual

El discurs del Dr. Comella fa una lectura honesta i valenta de les limitacions del paradigma dominant en la recerca sobre l'Alzheimer. Durant dècades, la hipòtesi "amiloide" i la hipòtesi "tau" han orientat esforços ingents, inversions multimilionàries i expectatives col·lectives. Tanmateix, els resultats clínics han estat, en el millor dels casos, modestos.

Aquesta constatació no ha de ser llegida com un fracàs de la ciència, sinó com una **lliçó epistemològica**. La biologia de sistemes ens ha ensenyat que les malalties complexes rarament tenen causes

lineals. Reduir l'Alzheimer a una acumulació de proteïnes ha estat útil per avançar, però insuficient per guarir.

El valor del discurs rau en el seu gir cap a un paradigma integrador, on la neuroinflamació, la disfunció de la proteostasi¹ i la mort cel·lular deixen de ser fenòmens secundaris per esdevenir **eixos centrals de la patogènesi**. Aquest canvi no és només conceptual; és profundament estratègic. Implica abandonar la recerca d'una "bala màgica" i apostar per intervencions que restaurin l'equilibri dinàmic del sistema nerviós.

3. Neuroinflamació: de resposta adaptativa a cercle viciós

Un altre dels punts sòlids del discurs és la seva anàlisi de la neuroinflamació com a procés ambivalent. Lluny d'una visió maniquea, se'ns recorda que la inflamació cerebral és, inicialment, una resposta protectora. La micròglia neteja residus, remodela sinapsis i preserva la funcionalitat neuronal. El problema apareix quan aquesta resposta ens condueix a la cronificació.

Aquí emergeix una idea fonamental: **l'Alzheimer pot ser entès com una fallida de resolució inflamatòria**. No és l'activació inicial el que mata la neurona, sinó la incapacitat del sistema per apagar el senyal. Aquest estat inflamatori persistent crea un entorn tòxic que desestabilitza la sinapsi, altera la comunicació neuronal i activa programes de mort cel·lular.

Aquesta visió connecta el cervell amb el cos. Factors sistèmics com la inflamació metabòlica, la disbiosi intestinal (desequilibri en la microbiota) o la contaminació ambiental deixen de ser elements perifèrics per esdevenir actors centrals. Així, l'Alzheimer es revela com una malaltia **bio-psico-sòcio-ambiental**, exigint respostes igualment transversals.

1. La proteostasi (homeòstasi de proteïnes) és el conjunt de processos moleculars que mantenen l'equilibri i el funcionament correcte de les proteïnes dins d'una cèl·lula o organisme. Aquest equilibri dinàmic és crucial per a la salut cel·lular i la supervivència, i implica la coordinació de múltiples vies biològiques.

4. La proteïna FAIM-L²: una nova gramàtica de la supervivència neuronal

La segona part del discurs, dedicada a FAIM-L, s'ha de assenyalar com una contribució rellevant no només pel coneixement que aporta, sinó pel **canvi de llenguatge conceptual** que introdueix. La trajectòria descrita —des de la inhibició apoptòtica fins a la modulació de la plasticitat— exemplifica com la recerca fonamental pot redefinir paradigmes sencers.

FAIM-L emergeix com una molècula clau en la gestió del límit: el límit entre senyalització i destrucció, entre plasticitat i degeneració, entre adaptació i col·lapse. La seva capacitat d'estabilitzar la proteïna XIAP³ i modular l'activació de caspases situa la neurona en un estat de **resiliència activa**, no de simple resistència passiva.

Aquesta idea és profundament revolucionària. Ens obliga a abandonar la dicotomia vida/mort i a pensar en termes de **gradients funcionals**. Les caspases ja no són només enzims de mort, sinó eines de remodelació que, sota control, permeten l'adaptació sinàptica. FAIM-L, en aquest context, no impedeix el canvi: referma la seguretat.

5. Alzheimer, FAIM-L i la pèrdua de l'equilibri

La connexió entre la reducció de FAIM-L i la vulnerabilitat neuronal en l'Alzheimer és un dels punts més suggeridors del discurs del Dr. Comella. La pèrdua precoç d'aquesta proteïna abans de la neurodegeneració morfològica suggereix que ens trobem davant d'un **esdeveniment iniciador**, i no solament com una conseqüència.

2. FAIM-L (Fas Apoptotic Inhibitory Molecule, Long isoform) és una proteïna clau en biologia cel·lular i neurociència que protegeix les neurones de la mort cel·lular programada (apoptosi) i ajuda a mantenir la funció sinàptica, sent investigada pel seu potencial paper en malalties neurodegeneratives com l'Alzheimer i l'ELA proteïnes i la pèrdua neuronal.

3. XIAP (Inhibidor de l'Apoptosi Lligat al Cromosoma X) és una proteïna crucial que prevé la mort cel·lular programada (apoptosi) i regula el sistema immune, produïda per un gen al cromosoma X.

Quan FAIM-L disminueix, la neurona perd la capacitat de reinterpretar senyals inflamatoris com a estímuls de supervivència. El TNF α ⁴, protector en un context, esdevé letal en un altre. Aquest canvi qualitatiu explica per què la neuroinflamació passa de ser adaptativa a autodestructiva.

Des d'aquesta perspectiva, FAIM-L no és només un possible biomarcador, sinó una **clau terapèutica conceptual**. Restaurar la seva funció podria no eliminar les plaques ni els cabdells⁵, però sí recuperar la capacitat del cervell per conviure amb l'estrès sense col·lapsar.

6. Implicacions ètiques i polítiques de la nova mirada

Acceptar aquesta visió integradora té conseqüències que van més enllà del laboratori. Si l'Alzheimer és una malaltia de processos lents, sistèmics i multifactorials, aleshores les polítiques de salut han de canviar radicalment. La prevenció ja no pot ser un eslògan; ha de ser una infraestructura.

Això implica invertir en diagnòstic precoç, en biomarcadors accessibles, però també en entorns saludables, en reducció de la desigualtat i en suport real als cuidadors. Implica, sobretot, entendre que **retardar l'inici de la malaltia cinc anys té un impacte poblacional més gran que qualsevol fàrmac d'eficàcia marginal**.

7. Del coneixement a l'acció responsable

Per acabar aquesta part diré que el discurs que hem escoltat no és un punt final, sinó un punt de partida. Ens ofereix una nova

4. El Factor de Necrosi Tumoral alfa (TNF- α) és una citocina clau en la inflamació, produïda per cèl·lules immunes com a macròfags, que coordina la resposta contra infeccions i dany, però el seu excés està implicat en malalties autoimmunes com l'Artritis Reumatoide o la Psoriasi, tractant-se amb fàrmacs inhibidors.

5. Plaques i Cabdells: Lesions cerebrals associades amb la malaltia d'Alzheimer; las plaques amiloides o senils corresponen a dipòsits extracel·lulars de la proteïna beta-amiloide i els cabdells o nusos neurofibril·lars son acumulacions intraneuronals de la proteïna tau.

manera de pensar l'Alzheimer: no com un destí inevitable, sinó com un procés modulable; no com una condemna molecular, sinó com una fallida d'equilibris que poden, en part, ser restaurats.

Respondre-hi és assumir que la ciència no pot avançar sola. Necessita institucions valentes, polítiques informades i una societat disposada a mirar de cara la fragilitat. En aquest sentit, el treball presentat no només contribueix al coneixement, sinó que ens recorda una veritat fonamental: **defensar el cervell és defensar la dignitat humana.**

Que aquesta mirada integradora no quedi confinada als congressos ni als articles, sinó que inspire decisions, prioritats i compromisos reals. Només així podrem transformar una crisi global en una oportunitat col·lectiva de maduresa científica i moral.

Lideratge en investigació i gestió científica

Més enllà de la seva tasca de laboratori, el Dr. Comella ha tingut papers decisius en la gestió de la investigació biomèdica a Catalunya, Espanya i Europa. Ha estat director de la Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) durant més d'una dècada, un dels centres de recerca més dinàmics del país, i actualment dirigeix la investigació, innovació i gestió del coneixement a l'Institut de Recerca Sant Joan de Déu — reforçant el compromís amb la transferència de coneixement al benefici clínic i social.

El professor Joan Comella també ha estat un servidor lleial de les institucions universitàries, de recerca i de les administracions públiques. La seva participació en òrgans de govern, comissions acadèmiques i tasques de gestió ha estat guiada sempre pel sentit de la responsabilitat, l'honestedat i la defensa de les institucions públiques i també de les privades sense ànim de lucre com a espais de coneixement, pensament crític i progrés social. Algunes de les institucions en les que el Dr. Joan Comella ha estat compromès, ja les he citat en algun moment, però permetran que de que entre tots els càrrecs directius ens els que ha estat involucrat en citi les més rellevants.

- Vicerector de Recerca de la Universitat de Lleida, (1995–2000).
- Director de l'Agència Nacional d'Avaluació i Prospectiva de la Recerca (ANEP), (2004-2005).
- Director de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT), (2005-2006).
- Director de la Fundació Catalana per a la Recerca i la Innovació (FCRI), (2007-2009).
- Director de l'Institut de Recerca del Vall d'Hebron (VHIR) i responsable de recerca del Campus Hospitalari, (2009–2022).
- President de la Junta de Directors Nacionals de EATRIS — xarxa europea d'infraestructures de recerca translacional—, (2012–2014).
- Secretari de la COSCE (Confederació de Societats Científiques d'Espanya) (2011–2015).
- Des del 2022 i fins l'actualitat, Director de l'Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD) i, com a tal, Vocal del Consell Rector i òrgans de govern de l'IRSJD.

El Dr. Joan Comella representa una figura singular al panorama acadèmic i científic contemporani: la de qui ha sabut integrar, amb coherència i profunditat, l'excel·lència intel·lectual, el rigor investigador i una vocació de servei institucional poc freqüent. Professor universitari i científic de reconegut prestigi, la seva trajectòria no es pot entendre únicament des de l'òptica de la producció acadèmica o del lideratge de grups de recerca, sinó, de manera molt destacada, des del compromís sostingut amb la construcció i enfortiment de les estructures que fan possible la recerca de qualitat.

En els darrers anys, el seu paper com a gestor institucional ha estat decisiu tant a Catalunya com al conjunt d'Espanya. Lluny de concebre la gestió com una tasca merament administrativa, el Dr. Comella l'ha exercida com una autèntica responsabilitat intel·lectual

i ètica. Ha contribuït a dissenyar i consolidar marcs estratègics que afavoreixen la investigació competitiva, la cooperació entre institucions i la projecció internacional del sistema científic, sempre amb una visió a llarg termini i un respecte profund per l'autonomia acadèmica.

El seu lideratge es caracteritza per una fina comprensió de la complexitat de l'ecosistema investigador: coneix les necessitats reals dels científics, les exigències de l'avaluació, les limitacions pressupostàries i, alhora, les oportunitats que sorgeixen del diàleg entre universitat, centres de recerca i administracions públiques. Aquesta capacitat de mediació, exercida amb discreció i ferma, ha permès generar consensos duradors i avançar en reformes estructurals necessàries, encara que no sempre fàcils.

Compromís institucional i humà

Però juntament amb aquest compromís institucional destaca, de manera inseparable, la dimensió humana. El Dr. Comella ha demostrat que és possible gestionar amb proximitat, escoltar amb atenció i decidir amb justícia. El seu tracte respectuós, la seva capacitat per reconèixer el treball aliè i la seva sensibilitat envers les trajectòries personals i professionals han deixat una empremta profunda en els que hi han treballat. En un context freqüentment marcat per la pressió i la competència, ha sabut preservar espais de confiança i de sentit col·lectiu. Els qui han tingut el privilegi de treballar al seu costat saben de la discreció, la coherència ètica i la capacitat d'escoltar. El seu exemple ha demostrat que l'excel·lència acadèmica pot anar acompanyada d'humilitat, respecte i generositat.

En definitiva, Joan Comella encarna una idea d'universitat i de sistema de recerca al servei de la societat, sostinguda per valors de responsabilitat, generositat i compromís cívic. La seva aportació va més enllà dels càrrecs exercits: rau a haver contribuït a enfortir una cultura institucional on l'excel·lència científica i la dignitat humana no només coexisteixen, sinó que es reforcen mútuament.

Llegat

Amb l'acte que avui, evidenciem i celebrem no només una carrera acadèmica brillant, sinó un llegat que perdura en les línies de recerca que el Dr. Joan Comella va ajudar a consolidar, en els professionals que va formar i en els valors que va saber transmetre. Però no parlem del final d'una carrera sinó d'un punt d'inflexió. No és una profecia assegurar que el professor Joan Comella continuarà treballant i consolidant noves línies de recerca, continuarà il·lusionant i formant investigadors joves i continuarà contribuint a l'excel·lència del treball biomèdic d'aquest país. El professor Joan Comella encarna l'ideal universitari de qui dedica la vida al coneixement, al servei de la societat i a la formació de futures generacions. Joan Xavier Comella i Carnicé és un paradigma d'investigador integral: científic rigorós, líder estratègic i mentor de noves generacions. El seu treball ha enfortit no només el coneixement sobre processos cel·lulars fonamentals, com ara l'apoptosi i la neurodegeneració, sinó també l'estructura mateixa de la investigació biomèdica a Catalunya, a Espanya i a Europa.

Senyores i Senyors acadèmics, consenti'm dir que el treball del Dr. Comella inspira a tots els que creiem en la ciència com a motor de progrés, de salut i de benestar social.

Dr. Vilardell, per tot el que he exposat, permeti'm sol·licitar-li que lliuri el nou acadèmic numerari d'aquesta Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya les credencials que li pertoquen.

He dit.