

La participació del Sistema Nerviós en la producció de la sang i en el procés cancerós

Pere Gascón i Vilaplana



Reial Acadèmia de Doctors





El Prof. Pere Gascón és Director del Servei d'Oncologia Mèdica i Coordinador Científic de l'Institut Clínic de Malalties Hemato-Oncològiques (ICMHO) de l'Hospital Clínic de Barcelona. Just en acabar els seus estudis de Medicina a Barcelona es va traslladar als Estats Units on es va formar en les següents institucions: la New York University Medical Center de Nova York, el National Institutes of Health, NIH a Bethesda i la Washington University a St. Louis. En 1984 fou contractat per la Facultat de Medicina de l'Estat de New Jersey com a Cap del Servei d'Hematologia i Oncologia, institució en la qual se li va atorgar el grau de Professor vitalici. Des d'aquesta institució fou contractat per l'Hospital Clínic per a la plaça que ocupa actualment.

En 1995 fou elegit Metge de l'Any a l'Estat de New Jersey per l'*American College of Physicians*. El Prof. Gascón és diplomad pel *American Board* en Medicina Interna, en Hematologia i en Oncologia Mèdica, també és membre de la prestigiosa *Alfa-Omega-Alfa Honor Society* –l'única societat d'honor en medicina als Estats Units–, de la *New York Academy of Sciences*, Fellow de la *New York Academy of Medicine* i del *American College of Physicians*. És també membre corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya i numerari de la Reial Acadèmia de Doctors. És també membre fundador de la *Fundación para la Excelencia y la Calidad de la Oncología* (ECO). Ha estat President de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears –secció d'Oncologia– i membre de la *Junta de la Asociación Española de Investigación contra el Cáncer* (ASEICA). La seva formació com a biòleg cel·lular l'ha portat a investigar la contribució dels neuropèptids en el procés cancerós i el seu paper en la regulació hematopoètica. És autor de més de dues-centes publicacions *peer reviewed*, així com de nombroses revisions i capítols de llibres.

La participació del Sistema Nerviós en la producció de la sang i en el procés cancerós

Excm. Sr. Dr. Pere Gascón i Vilaplana

La participació del Sistema Nerviós en la producció de la sang i en el procés cancerós

Discurs d'ingrés en la Reial Acadèmia de Doctors, com
Acadèmic Numerari, a l'acte de la seva recepció el 25 de febrer de 2014

Excm. Sr. Dr. Pere Gascón i Vilaplana

Doctor en Medicina i Cirurgia

Contestació de l'Acadèmica de Número

Excma. Sra. Dra. Montserrat Guillén i Estany

Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales

COL·LECCIÓ REIAL ACADEMIA DE DOCTORS – FUNDACIÓN UNIVERSITARIA ESERP



Reial Acadèmia de Doctors

www.reialacademiadoctors.cat



www.eserp.com

© Pere Gascón i Vilaplana.
© Reial Acadèmia de Doctors.
© Fundación Universitaria Eserp.

La Reial Acadèmia de Doctors, bo i respectant com a criteri d'autor les opinions exposades en les seves publicacions, no se'n fa responsable ni solidaria.

Queden rigorosament prohibides, sense l'autorització escrita dels titulars del «Copyright», sota les sancions establertes en les lleis, la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol mitjà o procediment, compresos la reprografia i el tractament informàtic i la distribució d'exemplars d'ella mitjançant lloguer o préstecs públics.

Producció Gràfica: Ediciones Gráficas Rey, S.L.

Imprès en paper offset blanc Superior per a la Reial Acadèmia de Doctors.

ISBN: 978-84-616-8659-9
Depòsit Legal: B-5605-2014

Imprès a Espanya - Printed in Spain - Barcelona

Data de publicació: Febrer 2014

En l'any del Centenari de la Reial Acadèmia de Doctors, la Fundació Universitària ESERP ha volgut contribuir a la creació d'una nova col·lecció de publicacions que duu el nom de les dues entitats així consorciades. La seva aportació permet que l'Acadèmia compti amb aquesta nova eina al servei de la difusió del coneixement.

PRESENTACIÓ I AGRAÏMENTS

Excel·lentíssim Senyor President,
Autoritats,
Acadèmics i amics,

Expresso el meu més sincer agraïment al President i als membres de la Reial Acadèmia de Doctors per acollir-me en aquesta institució. És un privilegi poder assolir-ne la categoria de membre per tenir ocasió de col·laborar en tot el què pugui en els projectes o en les iniciatives en les que es demani la meua aportació.

Moltes paraules i moltes formes retòriques que pogués utilitzar no tindrien el significat de la més senzilla, la que sap fer servir tothom, la més exacta i la més plena de sentiment: *gràcies*. Gràcies per acollir-me avui entre tots vostès i gràcies per haver valorat amb tanta magnanimitat l'entusiasme que sempre he posat tant en la meua professió de metge com en la meua activitat investigadora.

Em creuran si els dic que no només agraeixo el meu nomenament per l'honor que suposa -tot i no podent evitar de veure'm una mica estrany en dirigir-me a vostès amb aquest hàbit- sinó per haver interpretat generosament les meves ganes d'aprendre i, amb aquestes, l'oportunitat de poder compartir en la seva companyia el servei al progrés en tants àmbits del coneixement. La meua trajectòria vital ha travessat molts camins. En tots he tingut la sort de trobar mestres, companys o amics que m'han despertat la curiositat intel·lectual, m'han mostrat el valor de l'esforç -que va de vegades de la mà del plaer del descobriment- o m'han obsequiat amb el seu suport incondicional. Em permetran que des d'aquesta tribuna manifesti el meu reconei-

xement a alguns dels meus mestres que mes m'han marcat els camins a seguir. Començaria pel Professor García-Valdecasas, catedràtic de Farmacologia a la Facultat de Medicina de Barcelona per escollir-me entre els alumnes del meu curs pel que ell deia "formar els científics del futur", cosa que em va permetre trepitjar per primera vegada un laboratori i introduir-me en el món de la recerca. Seguiria amb el professor José Mussacchio, de la *New York University Medical School* i format pel premi Nobel Julius Axelrod. D'ell vaig aprendre el que és fer recerca als USA i em va obrir un món nou, engrescador i competitiu, però extremadament generós amb l'excel·lència. Després passaria pel professor Marshall Nirenberg, premi Nobel de Medicina del l'any 1968, per haver-me donat uns dels més memorables 40 minuts de la meua vida, el temps que va durar la meua entrevista amb ell per optar per una plaça de *Clinical Associate* al *National Institutes of Health* (NIH) a Bethesda. En aquests 40 minuts em va donar no ja tota una llarga llista de consells sinó tota una lliçó de senzillesa, d'humilitat i, el que mes vaig admirar, de respecte davant un jove com jo que, no només era molt jove sinó que, a més a més, tenia un fort accent. Em va ensenyar que el que distingeix una gran persona, ja sigui en el laboratori, ja sigui a l'hospital, o a la vida mateixa és el respecte a l'altre. També agrairia al Dr. Neal Young, actual Director de la branca d'Hematologia del NIH, per haver-me donat les eines necessàries per sobreviure en un món tan competitiu com és l'americà i també per mostrar-me com cercar l'excel·lència. Finalment, voldria agrair a tots els companys de l'Hospital *Barnes-Washington University* de Saint Louis per haver-me donat la possibilitat de viure i gaudir de tot el bo i millor que pot oferir el món acadèmic al més alt nivell. Vull esmentar també en els meus agraïments tots els meus companys del Servei d'Oncologia Mèdica del Clínic de Barcelona i tots els membres del meu laboratori. També al Dr. Pere Mir i a la Fundació Privada CELLEX per creure i confiar en mi i donar-me la possibi-

litat de poder seguir el viatge de la recerca. que vaig iniciar a la Facultat de Medicina de Barcelona, va seguir als Estats Units i ha acabat novament a la mateixa Facultat de la que vaig sortir.
Roda el món i torna al Born.

Finalment voldria retre homenatge a tota la generació dels meus pares. Va ser una generació amb la joventut pràcticament destrossada, que gràcies a l'esforç i a la il·lusió que van posar en nosaltres em permeten poder celebrar avui aquest acte amb tots vostès.



ÍNDIX

Presentació i agraïments	7
DISCURS D'INGRÉS.....	13
I. LA PARTICIPACIÓ DEL SISTEMA NERVIÓS EN LA PRODUCCIÓ DE LA SANG	15
II. LA PARTICIPACIÓ DEL SISTEMA NERVIÓS EN EL PROCÉS CANCERÓS	25
Referències	31
DISCURS DE CONTESTACIÓ	39
Publicacions de la Reial Acadèmia de Doctors	49

LA PARTICIPACIÓ DEL SISTEMA NERVIÓS EN LA PRODUCCIÓ DE LA SANG I EN EL PROCÉS CANCERÓS

Aquesta conferència d'introducció a la Reial Acadèmia de Doctors té dues parts però, com es veurà durant la presentació, les dues estan relacionades. Presenten les dues línies de recerca que he desenvolupat amb més interès en els darrers vint anys, oferint un viatge científic durant el qual, i a mesura que s'obté la informació, el vaixell ens portarà a un port o a un altre de nou. Es tracta de dos trajectes que jo he començat i que aniré seguint tot i sabent que un dia algú altre els acabarà. Tal i com deia un científic famós, en recerca, per cada pregunta que la natura ens contesta ens obre una nova porta que conté més preguntes; del què es tracta és només d'anar obrint portes que porten a altres portes i així successivament sense acabar, perquè el coneixement és infinit. Els parlaré d'un viatge en el qual la neurologia, l'hematologia i l'oncologia comparteixen camí.



❧ I. LA PARTICIPACIÓ DEL SISTEMA NERVIÓS EN LA PRODUCCIÓ DE LA SANG

La primera part d'aquest trajecte ens contestarà la pregunta de si el sistema nerviós i el sistema hematopoètic es comuniquen. Va començar quan era estudiant de tercer i de sisè a la Càtedra de Farmacologia del professor García-Valdecasas que em va introduir a la recerca d'alguns aspectes del sistema nerviós. La meua tesi doctoral, que vaig portar a terme a la *New York University Medical Center* a Manhattan tractava del paper de les encefalines en el sistema nerviós de l'ílium del conill d'índies, *el cobai* o també *conill porquí*¹⁻⁴. L'any 1984, i ja treballant als *National Institutes of Health* (NIH), amb seu Bethesda (Maryland, EEUU), el professor Oppenheim va mostrar una diapositiva d'un macròfag disfressat de Superman en una conferència a la que vaig assistir. El professor Oppenheim era un especialista mundial en macròfags, el descobridor de la IL-1 i, la raó per la qual ens el mostrava amb disfressa era que, segons ell, el macròfag era una supercèl·lula: una que tenia de tot i que fabricava de tot: hormones, pèptids, neuropèptids i neurotransmissors. També presentava receptors de tot, incloent-hi els opiacis. A mi, que com els he dit havia treballat amb el sistema nerviós ja d'estudiant al Departament de Farmacologia, se'm van obrir els ulls i vaig parar les antenes en sentir qualificar el macròfag d'aquella manera. En aquella època jo m'estava formant en la fisiologia i en el fracàs de la producció sanguínia i ja sabia que el macròfag era imprescindible per a qualsevol reacció immunològica: és la pedra angular del sistema immunològic i és fonamental també per al sistema hematopoètic. Com que d'estudiant ja m'havia atret la neurologia i després la farmacologia del sistema nerviós, ara veia que formant-me com hematòleg-oncòleg podia unir la meua primera atracció amb

la segona, el sistema nerviós amb el sistema hematològic i la diferenciació cel·lular, la clau del càncer.

Em vaig preguntar, en primer lloc, què hi feien en el macròfag receptors de neuropèptids, neurotransmisors i opiacis i, en segon lloc, per quina raó aquestes cèl·lules -de les quals ens havien dit a la Facultat de Medicina que només servien per a defensar-nos dels patògens- produïen múltiples factors del sistema nerviós.

Una de les primeres coses que hom aprèn quan es dedica a la recerca, és que la Natura és molt sàvia i també molt econòmica en recursos. Per tant, és molt estalviadora i després de milions d'anys d'evolució és clar que no fa res perquè sí. Se'm va acudir doncs que havia d'existir algun tipus de comunicació -el que en anglès es diu *cross-talk*- entre els dos sistemes, el nerviós i l'hematològic. A partir d'aquest moment em vaig interessar per aquest tema i vaig començar a amagatzemar-ne informació i articles. Ja ben decidit a poder assajar aquesta hipòtesi, vaig ser testimoni d'un fet que em va fer confirmar la seva validesa. El fet en qüestió va ocórrer a Barcelona, en el transcurs del Congrés Mundial de la Societat Internacional d'Hematologia celebrat a principis dels anys 90. Allà el prestigiós hematòleg francès Jean Bernard, en la seva conferència magistral de cloenda, va oferir a l'audiència la seva visió de com seria l'hematologia del futur i va fer, gairebé fora de lloc i d'una manera que en diríem completament gratuïta, la següent predicció: en el futur s'haurien de crear departaments d'Hematologia dedicats a l'estudi del sistema nerviós. Crec perfectament possible que l'única persona a qui la frase en qüestió va fer impacte devia ser jo, per a qui va adquirir una gran importància ja que la persona que havia acabat d'avançar la predicció havia de tenir òbviament les seves bones raons per haver-la proferit. Va representar per a mi quelcom similar a un testament intel·lectual, expressat casualment i com si fos un pressentiment basat en indicis que només ell sa-

bia, la pura intuïció d'una persona sàvia. Personalment, aquests comentaris d'un científic tant brillant como ho era el professor Jean Bernard van ser molt reveladors.

Aquest fet inesperat va fer que la hipòtesi que el sistema nerviós pogués controlar i regular la producció hematopoètica es va reforçar de manera important. Efectivament, algun factor ha de regular un sistema tan complex, tan precís, tan refinat, tan eficient, tan treballador i, addicionalment, que ho faci d'una manera summament exquisida i perfecta. El sistema hematopoètic ha de fabricar cada dia trilions de cèl·lules: glòbuls vermells, glòbuls blancs (limfòcits), neutròfils, monòcits, les cèl·lules conegudes com *natural killer cells*, dendrítiques, basòfils i plaquetes, i això durant tota la vida d'una persona. Això vol dir que es tracta d'una fàbrica que romandrà productiva al llarg de tota la vida de l'amo, tant si viu 60 anys com si en viu 120. Tot el que l'any 2014 encara no sabem, és a dir, què hi ha darrere d'aquesta màquina tan perfecta de produir cèl·lules, és realment impressionant.

L'any 1984, quan jo encara treballava als *National Institutes of Health*, ja m'havia confegit un dossier, que encara tinc i que tenia per títol "*CNS-Blood*" on hi guardava articles on s'hi relacionava el cervell i la sang: receptors de noradrenalina als macròfags, d'opioids als limfòcits i macròfags, així com la presència de *stem cells* hematopoètiques al cervell. A poc d'arribar a la Facultat de Medicina de New Jersey, l'any 1985 vaig reclutar una tècnica pel nostre laboratori, Pranela Rameshwar. Era una persona molt intel·ligent i productiva, a qui vaig animar a fer un doctorat i, a l'hora de pensar en un projecte, va sortir per primer cop en la meua vida professional la *Substància P* (SP). El nom el va donar von Euler per a definir la banda d'una proteïna –i d'aquí ve la *P*, de proteïna- de la família de les taquiquinines. Per què vaig seleccionar una proteïna poc mediàtica, amb dues lletres i sense contingut massa identificable, ja la *P* només ens

deia que es tractava d'una proteïna?. Doncs perquè l'SP era un neuropèptid molt petit, de només 11 aminoàcids i perquè els macròfags posseïen receptors per a aquesta molècula⁵⁻⁹. Se'm va acudir que, com el macròfag participa en la regulació de la producció de la sang, bé podria ser el cas que aquest receptor de la S també hi participés. En aquell temps, jo ja tenia molt ben establert un assaig al laboratori per valorar la formació de colònies hematopoètiques, tant de glòbuls vermells com de glòbuls blancs a partir de moll d'os de voluntaris sans.

Ens va faltar temps per comprar la substància *P* del catàleg de SIGMA i afegir-la al nostre sistema de cultiu de teixits amb moll d'os. Als 7 dies d'afegir-la i amb gran sorpresa nostra, vam veure que aquesta molècula ens havia estimulat les cèl·lules del moll d'os de tal manera que les colònies hematopoètiques eren tan nombroses que gairebé no podíem ni comptar-les. El creixement era tan gran que pràcticament tota la superfície sota el microscopi era una catifa. Mai havíem vist aquella explosió cel·lular i tan ràpida.

Vam publicar aquests primers resultats a la revista *Blood*¹⁰, que és la publicació més prestigiosa per als hematòlegs a nivell mundial. Va ser difícil convèncer la comunitat científica americana de la importància de la connexió entre el sistema nerviós i el sistema sanguini i, al principi, no podia obtenir beques per a investigar aquest nou camp. Pensaven que era un camp d'alt risc, un camp encara massa hipotètic malgrat que ja havia publicat tres treballs a la revista *Blood*¹⁰⁻¹². Al tercer intent, el propi secretari de la *Study Section* del NIH, el Dr. Alan Levine, que sempre em comentava els debats que suscitaven els meus projectes em va dir escaridament: "Pere, crec que finalment tindràs raó. Després de tot, tal i com tu sempre m'has dit, si el sistema nerviós ho controla tot, des de la respiració als batecs del cor, per què no hauria de regular i controlar també el sistema

sanguini? Té la seva lògica”. El finançament del Govern Federal per aquesta línia de recerca el vaig anar obtenint durant deu anys, fins que vaig retornar a l'estat espanyol.

Seguim però en la recerca. En experiments posteriors vam demostrar que l'*SP* exerceix la seva funció a través del seu propi receptor, anomenat NK-1. Si hi afegíem inhibidors d'aquest receptor, l'estimulació hematopoètica de l'*SP* desapareixia completament; un fet que en biologia és significatiu i té molt de valor per la seva especificitat¹⁰. Més tard vam demostrar que l'acció de l'*SP* en l'estimulació de colònies hematopoètiques era indirecta: estimulava les cèl·lules de l'estroma del moll d'os, macròfags i fibroblasts fonamentalment, i aquests produïen una veritable cascada de factors hematopoètics que actuaven sobre la cèl·lula *stem* i progenitores del moll d'os: IL-1, IL-3, IL-6, G-CSF, GM-CSF, SDF-1 i, el més interessant, el factor c-kit que és el factor estimulador de la cèl·lula *stem*. Més tard vam identificar receptors de l'*SP*, el NK-1, en la cèl·lula progenitora/*stem* de la sang, identificada pel marcador CD34+11-18.

Al nostre laboratori cada dia hi havia sorpreses, entre altres raons perquè mai ningú havia estudiat l'*SP*, aquesta molècula tan petita i tan activa. Per tant, estàvem obrint un camp nou i tot el que trobàvem era òbviament nou. Una altra gran sorpresa va ser quan vam veure que la pròpia molècula de l'*SP* posseeix una part estimuladora, el fragment SP(4-11), i a la vegada un fragment inhibidor, el fragment SP(1-4), de la producció sanguínia. Curiosament és a nivell de la divisió dels dos fragments, entre els aminoàcids 4 i 5, el lloc on es produeix la ruptura enzimàtica dins del cos humà. Això podria tenir implicacions fisiològiques interessants, donat el fet que la pròpia molècula podria posseir la seva pròpia autoregulació.¹⁹⁻²¹ (Figura 1)

H-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂

1 2 3 4 ↑ 5 6 7 8 9 10 11

Figura 1. Substància P. Composició d'aminoàcids

Un fet importantíssim es va produir mentre estaven abocats als experiments sobre l'*SP in vitro*. Ens faltava el pas a *in vivo* i sabíem que el sistema sanguini no es forma fins que el sistema nerviós està ja incorporat al moll d'os. Per al nostre grup de treball va ser molt important una publicació del matrimoni de patòlegs americans - els doctors Felten de la Univeristat d'Albany, a l'Estat de Nova York- en la qual descrivien la presència al moll de l'os de fibres nervioses peptidinèrgiques 22,23. Curiosament, demostraven que les fibres nervioses entren per l'orifici de la arteria nutrícia de l'os i, si bé l'acompanyen a la entrada de la cavitat, es distribueixen per tot l'interior, per tot el parènquima medul·lar22,23 (Figura 2)

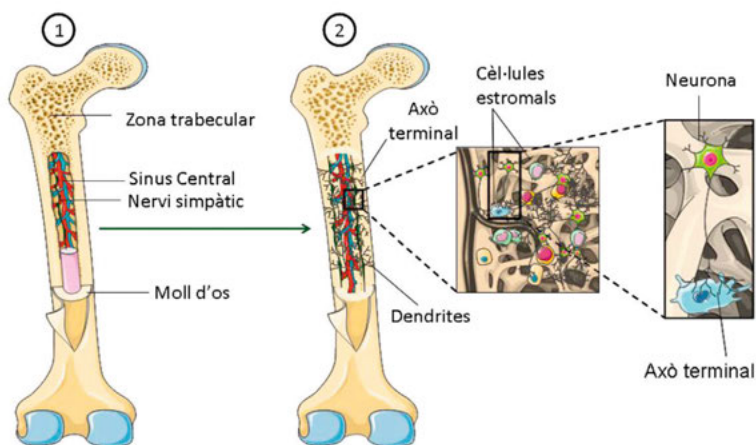


Figura 2. Les fibres nervioses entren al moll d'os acompanyant l'arteria nutrícia. Una vegada dins, les fibres es distribueixen per tota la cavitat, contactant físicament les cèl·lules del moll d'os.

Hom es podia preguntar quina podia ser la funció fisiològica d'aquest fet. Acompanyar l'arteria es podria explicar pel tràfic constant de cèl·lules del moll d'os a la sang i viceversa, tal i com es veu en el transplantament de moll d'os; però el fet que les fibres peptidinèrgiques, les pròpies dendrites, es col·loquessin com si estiguessin descansant sobre cèl·lules de l'estroma medul·lar, era una gran notícia. L'anatomia demostrava que existia un contacte físic entre el sistema nerviós i el sistema sanguini²²⁻²³, (Figura 3) per tant no era sorprenent que la cavitat del moll d'os estigués innervada.

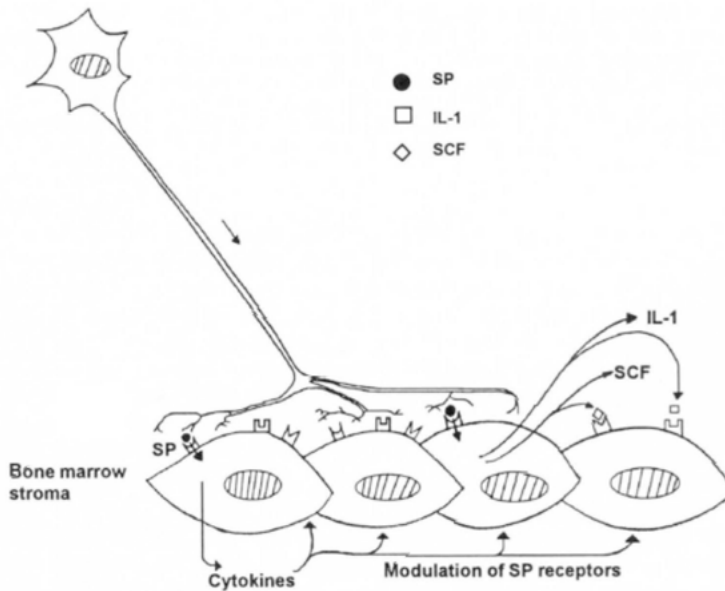


Figura 3. Diagrama original de la revista *Blood* on es representa el contacte entre la neurona i les cèl·lules del moll d'os. Les terminacions neuronals alliberen SP que contacta amb els receptors de la SP de les cèl·lules, els NK-1, la qual cosa induïx l'alliberament de molts factors de creixement hematopoètic, entre els quals hi ha la IL-1 i l'SCF (factor de creixement de la cèl·lula mare) (Referència 12)

Intuïtivament ja ho havia suposat perquè cada vegada que feia un aspirat medul·lar -durant el qual s'anestesia la pell i el periosti- el malalt es queixa bastant i té dolor en tirar de la xeringa per xuclar la sang de l'interior de la cavitat òssia. Novament sorgia la pregunta: per què hi ha fibres nervioses dintre de tota la carcassa òssia? És ben segur que no són allà tota la vida esperant l'agulla del metge. Hi són perquè tenen una funció fisiològica.

Més tard, en una col·laboració que vam fer amb el Dr. Victor Chang de l'hospital *Veterans Administration* de New Jersey es va estudiar una dotzena de malalts paraplàgics. Es van fer biòpsies de moll d'ós i es va observar que en aquests malalts és totalment buit, és a dir, només hi ha greix. Aquesta troballa podria ser el fet definitiu per demostrar que la innervació nerviosa és fonamental per tal que hi hagi producció sanguínia, tot i que també podria ser que la completa inanició física de la persona provoqués una total inhibició de la formació de sang.

Fins aquí hem demostrat que l'SP és un neuropèptid i un neurotransmissor, que es comporta també com una citocina, que el moll d'os està innervat per fibres peptidinèrgiques -entre elles l'SP, una taquiquinina- i que s'estableix un contacte físic entre el sistema nerviós i les cèl·lules del moll d'os. Hi ha d'haver anatòmicament doncs una comunicació entre els dos sistemes: el nerviós i l'hematopoètic. Amb els estudis *in vitro* vam demostrar que l'SP induïa en les cèl·lules de l'estroma la producció d'una infinitat de factors hematopoètics¹⁰⁻²¹. Vam demostrar també que la cèl·lula progenitora CD34+ expressava el receptor d'SP (NK1R)¹². Per això, al nostre article i en d'altres posteriors vam encunyar el terme *neurohematopoesi* per primera vegada a la literatura mèdica, l'any 1993. L'edició del famós volum d'hematologia *Wintrobe*, de finals dels 90, citava en el primer capítol el nostre treball com una de les noves hipòtesis de la formació sanguínia.

Tot i així, tan important és fer un descobriment com que aquest pugui ser confirmat per un altre laboratori independent. La majoria de vegades és necessari que es produeixi aquest fet per tal que la comunitat científica hi atorgui credibilitat. La confirmació de que el sistema nerviós regula la producció sanguínia ha arribat fa un parell d'anys de la mà de dos laboratoris. Un d'ells, el del grup del Dr. Paul Frenette de l'hospital Mount Sinai de Nova York en demostrar que el sistema nerviós regula el *niche* o niu de la cèl·lula mare hematopoètica en el moll d'os²⁴⁻²⁶ i l'altre el grup del Dr. Tsvee Lapidot del Weizmann Institute a Israel que va presentar les seves dades en el transcurs del Congrés Americà de Sang (ASH) del 2011 en lliurar la Ham-Wasserman Lecture de títol: *The Brain-Bone-Blood Triad: Traffic Lights for Stem-Cell Homing and Mobilization* ('La Tríada Cerebell-Òs-Sang: Semàfors per a l'aniuament i la mobilització de la cèl·lula mare')²⁷. Va dir -i va ser recollit al volum educatiu de la societat- que "*hi ha impulsos neuronals que actuarien com un marcapasses extern per a sincronitzar la migració de la cèl·lula mare hematopoètica per tal d'encarregar-se de la producció de cèl·lules de la sang i del sistema immunològic que necessita el cos [...]* hi ha indicis per a pensar que la cèl·lula mare hematopoètica està regulada per la tríada Cerebell-Òs-Sang"²⁷. Aquest concepte va arribar 17 anys després del meu postulat publicat a la revista *Blood* com a neurohematopoesi i, en certa manera, confirma aquella intuïció que vaig tenir fa més de 25 anys.

Fins aquí la relació entre el sistema nerviós i el sistema sanguini i a continuació els parlaré de la segona part d'aquest viatge científic pel cos humà que els explicarà com es realitza l'altra connexió entre el sistema nerviós i el procés cancerós.



❧ II. LA PARTICIPACIÓ DEL SISTEMA NERVIÓS EN EL PROCÉS CANCERÓS

El Servei que jo dirigia als EEUU era d'Hematologia i d'Oncologia. Sempre ens havia intrigat per què les cèl·lules del càncer de mama tenen una inclinació a formar metàstasi a l'os i per això vam suggerir la possibilitat que podria existir una relació entre la capacitat metastitzadora del càncer de mama al moll d'os en funció de les taquiquinines-SP. La hipòtesi -en els seus inicis totalment intuïtiva- va resultar molt fructífera i biològicament important ja que vam demostrar, en el primer experiment que es va portar a terme, que les cèl·lules de càncer de mama expressaven el receptor d'SP28 i, de manera sorprenent, vam també demostrar que les cèl·lules del càncer de mama també produïen SP. La proliferació d'aquestes s'inhibia completament en introduir antagonistes del receptor de l'SP. Sense gairebé poder-nos-ho creure, acabàvem de demostrar que les cèl·lules de càncer de mama tenien un sistema autocrí propi d'estimulació²⁸ (Figura 4).

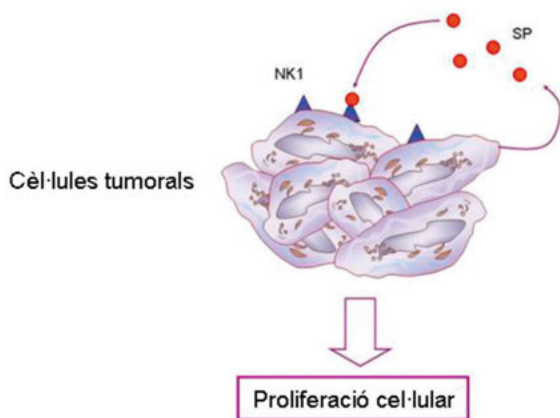


Figura 4. Esquema representatiu de la regulació autocrina de la proliferació cel·lular mitjançada per SP i el seu NK-1

En altres paraules eren autosuficients. Posteriorment vam veure que, en un article publicat a *Nature* per Müller *et al.* en 2001²⁹, es demostrava que les cèl·lules del càncer de mama presentaven receptors de SDF-1 i que les cèl·lules canceroses entraven justament en aquells òrgans que presentaven gran concentració de SDF-1, factor que -com s'ha explicat anteriorment- és induït per l'SP18. Per tant, les cèl·lules de càncer de mama tindrien dos quimoquines que n'afavoririen l'extravassament: sortida de la sang i posterior colonització a òrgans específics, rics en SP i rics en SDF-1; el sistema SP-NK1R i SDF-1 i CXCR4. D'aquí el nostre postulat de caracteritzar a l'SP com una quimoquina en el procés metastàtic. Aquells teixits amb gran concentració tant d'SP com de SDF-1 atraurien, per concentració de gradients, les cèl·lules canceroses ja que aquestes n'expressen en les membranes els receptors específics, NK1 i CXCR4, per aquestes dues "quimoquines"²⁸⁻³⁰ (Figura 5).

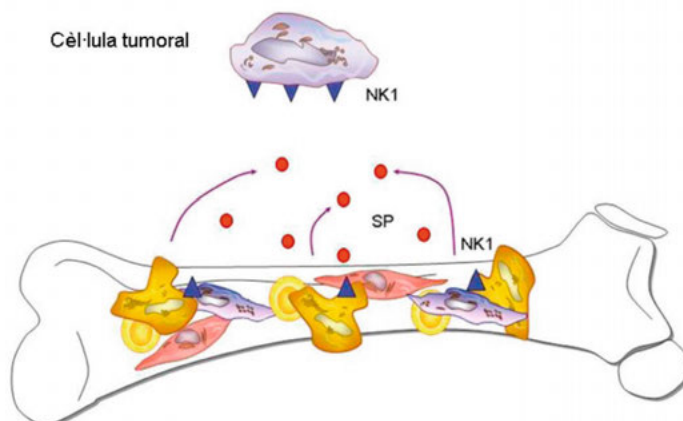


Figura 5. Esquema representatiu de com l'SP sintetitzada per l'estroma medul·lar pot afavorir la integració de les cèl·lules tumorals.

Darrerament hem demostrat que l'exposició constant de cèl·lules de càncer de mama a SP, un factor també proinflamatori, feia que les cèl·lules canceroses adoptessin un fenotip molt

més agressiu. Les cèl·lules canceroses negatives per a la proteïna oncogènica de membrana HER2, es convertien en HER2 altament positives (3+), expressió que confereix un gran grau d'agressivitat a les cèl·lules. Ja *in vivo* vam demostrar que aquestes cèl·lules manipulades *in vitro*, mitjançant l'exposició crònica d'SP, les feia canviar de fenotip, fent-les molt més proliferatives^{31,34}. Quan eren injectades a ratolins nus, aquests desenvolupaven tumors amb molta més rapidesa que les cèl·lules canceroses control. Acabàvem de demostrar que les cèl·lules canceroses de baix perfil invasiu es poden transformar en altament agressives per efecte d'un neurotransmissor present en tot procés inflamatori com és l'SP. Això estaria d'acord amb el nou corpus de coneixement que implica els fenòmens inflamatoris crònics com processos procarcinogènesi^{32,33}

Fa tot just mig any, hem publicat en la revista *Cancer Research* els resultats obtinguts en xeno-empelts de ratolins³⁴. Hem administrat a un ratolí al que hem originat un càncer de mama humà un anticòs monoclonal capaç d'aturar el creixement de tumor obtingut pel Dr. Engel (un dels nostres col·laboradors). Hem demostrat així l'autonomia de les cèl·lules canceroses a proliferar mitjançant el circuit autocrí: SP i el seu receptor (SP-NK1R) i el seu paper epigenètic per a modular la transformació del procés cancerós^{28,31,34,35}

No fa gaire temps hem trobat al nostre laboratori amb estudis genètics una quantitat molt important de gens de neurotransmissors i neuropèptids altament expressats en tumors de càncer de mama humans. Hem vist també que la majoria d'aquests neurogens es troben també sobreexpressats en les cèl·lules mare o *stem cells* canceroses. No fa tampoc molt de temps, s'ha publicat que les cèl·lules de càncer de mama expressen el receptor beta-adrenèrgic^{36,37}. Què hi fan receptors de neuropèptids i neurotransmissors en les cèl·lules canceroses? Si hi són és per una raó de la natura: perquè esperen ser activats per la substàn-

cia complementària, els neuropèptids i els neurotransmisors. Per tant, la connexió entre el sistema nerviós i el procés cancerós existeix. Podríem pensar que els efectes de la progressió del càncer de mama causat per aquests factors es produeixen per modulació de les cèl·lules mare del càncer de mama.

Podem dir també que hem contribuït a un millor coneixement de les funcions del gen *TAC1* que codifica per l'SP, fonamentalment en les propietats de: modulator de l'hematopoesi, per expressar-se constitutivament en molts tumors (i del seu receptor NK-1), i per afavorir la invasió tumoral i la formació de metàstasis (Figura 6)

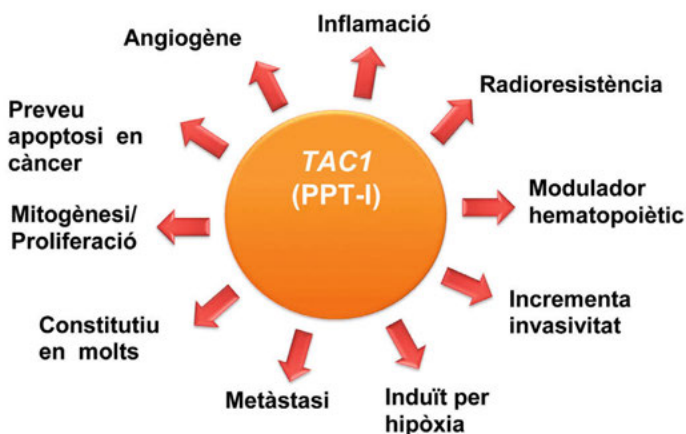


Figura 6. Funcions del gen *TAC1* que codifica per la SP. Processos fisiològics i patològics en els quals actua l'SP

Podríem atrevir-nos a dir que estem possiblement escrivint les primeres pàgines de un nou capítol de la biologia del càncer, que volem anomenar el de la Neuro-Carcinogènesi o el de la Neuro-Oncogènesi.

Com els deia en finalitzar la primera travessa del viatge, per tal que la comunitat científica avaluï un descobriment és gairebé sempre necessari que algun altre laboratori en confirmi

els resultats. Igual que ens va passar en el viatge per el sistema sanguini, en aquest cas hem estat també afortunats per partida doble. En el primer cas, la confirmació va venir després de nou anys de la nostra descoberta pel grup del Dr. Miquel Muñoz de Sevilla que va demostrar en una gran quantitat de tumors humans la presència de receptors de l'SP38-41 i que la proliferació de les cèl·lules canceroses es bloqueja completament quan s'administra un inhibidor del receptor de l'SP, concretament el *Aprepitant*⁴². També han demostrat recentment que el creixement de tumors de càncer de mama implantats en ratolins queda completament bloquejat en administrar als animals l'inhibidor del receptor de l'SP.

En el segon cas, el grup del Dr. Paul Frenette ha demostrat que en el càncer de pròstata, la formació de fibres nervioses del sistema nerviós autonòmic regulen el desenvolupament i la disseminació del càncer en ratolins^{43,46}. Les fases primerenques del desenvolupament tumoral es poden prevenir mitjançant la simpatectomia química o quirúrgica o per l'eliminació genètica dels receptors adrenèrgics beta 2 i beta 3. Van observar que si als tumors se'ls infiltrava de fibres colinèrgiques parasimpatètiques es produïa una disseminació del tumor amb formació de metàstasi⁴³. Tot aquests fets es poden inhibir mitjançant tractament farmacològic o, com en el cas anterior, per eliminació genètica del receptor muscarínic estromal tipus 1. Amb aquests resultats, els investigadors van passar a estudiar mostres de càncer de pròstata en 43 homes i van demostrar que una presència important de fibres simpatètiques o parasimpatètiques, en el tumor i en els voltants del tumor respectivament, s'associava a una mala prognosi. Amb totes aquestes dades, crec que queda clara una participació important del sistema nerviós en el desenvolupament del càncer i en el procés metastàtic⁴³.

Fa poc vaig llegir la biografia de la premi Nobel italiana Rita Levi-Montalcini. A ella i al Dr. Stanley Cohen se'ls va concedir el Nobel pel descobriment del factor de creixement del sistema

nerviós (NGF) mentre treballaven a la Washington University de Saint Louis. Els confesso que gairebé no podia donar crèdit al que estava llegint. A l'any 1952 la Dra. Levi-Montalcini va publicar un treball que portava per títol: "Effects of mouse tumor transplantation on the nerve system"⁴⁷. Ella havia ja fet 48 anys abans alguns experiments en la mateixa línia que nosaltres vam fer l'any 2000, la qual cosa ens demostra que molt del que descobrim ara potser algú ho havia pensat amb antelació. En el cas de la Dra. Levi-Montalcini la connexió tumor-sistema nerviós li va servir per identificar un factor que es produïa d'aquesta interacció. Ella ho va enfocar com un factor estimulador del sistema nerviós i no va pensar en un potencial efecte sobre procés cancerós.

Queda però molt de camí per a investigar, molt de camí per a cobrir. No hi ha dubte que alguna musa amable m'hauria inspirat dues curiositats en els meus inicis de treballar al laboratori. Una primera, la que unia el sistema nerviós amb la producció de la sang -que després vaig anomenar Neuro-Hematopoesi-, la qual em va portar a una segona, la interacció del sistema nerviós amb el procés cancerós i en la capacitat de metastitzar que hem anomenat Neuro-Oncogènesi.

Podríem dir que en el transcurs d'aquests 20 anys de trajecte, i després de tot el que els he exposat, s'han obert moltes portes i s'han posat les primeres llavors de dos capítols nous de la biologia: el de la Neuro-Hematopoesi i el de la Neuro-Oncogènesi. Només el temps ens dirà la veritable rellevància biològica i la importància que per a l'ésser humà han tingut aquestes descobertes. És un gran honor dirigir-me a tot vostès per poder-ho explicar.

Els resto molt agraït per la gentilesa d'acompanyar-me en tot aquest acte.



❧ REFERÈNCIES

1. Puig MM, Gascon P, Craviso GL, Bjur RA, Matsueda G, Stewart JM, Musacchio JM: The effect of enkephalin analog on the guinea pig ileum and rat brain opiate receptor. *Arch Int Pharmacodyn* 225:69-80, 1977
2. Puig MM, Gascon P, Craviso GL, Musacchio JM: Endogenous opiate receptor ligand: Electrically induced release in the guinea pig ileum. *Science* 195:419-420, 1977
3. Puig MM, Gascon P, Musacchio JM: Endorphin release: Cross tolerance to morphine. *Eur J Pharmacol* 45:205-206, 1977.
4. Puig MM, Gascon P, Musacchio JM: Electrically induced opiate-like inhibition on the guinea pig ileum: Cross tolerance to morphine. *J. Pharm Exp Therapy* 206:298-302, 1978.
5. Hartung HO, Wolters K, Toyka KV. Substance P: Binding properties and studies on cellular responses in guinea pig macrophages. *J Immunol* 136(10):3856-3863, 1986
6. Bost KL. Hormone and neuropeptide receptors in mononuclear leukocytes. *Prog Allergy* 43:68-83, 1988
7. Regoli D, Drapeau G, Dion S, D'Orleans-Juste P. Receptors for substance P and related neurokinins. *Pharmacology* 38:1-15, 1989
8. Pascual DW, Bost KL. Substance P production by P388D1 macrophages: A possible autocrine function for this neuropeptide. *Immunology* 71(1):52-56, 1990

9. Helke CJ, Krause JE, Mantyh PW, et al. Diversity in mammalian tachykinin peptidergic neurons. Multiple peptides, receptors, and regulatory mechanisms. *FASEB J* 4:1606-15, 1990
10. Rameshwar P, Ganea D, Gascon P: In vitro stimulatory effect of substance P on hematopoiesis. *Blood* 81:391-398, 1993.
11. Rameshwar P, Gascon P: Induction of negative hematopoietic regulators by neurokinin-A in bone marrow stroma. *Blood* 88(1):98-106, 1996
12. Rameshwar P, Gascon P. Substance P (SP) mediates production of stem cell factor and interleukin-1 in bone marrow stroma: potential autoregulatory role for these cytokines in SP receptor expression and induction. *Blood* 86(2):482-490, 1995
13. Rameshwar P, Gascon P, Ganea D: Stimulation of IL-2 production in murine lymphocytes by substance P and related tachykinins. *J Immunol* 151:2484-2496, 1993
14. Rameshwar P, Gascon P: Induction of IL-3 and GM-CSF by substance P on bone marrow cells is partially mediated through the release of IL-1 and IL-6. *J Immunol* 152:4044-4054, 1994.
15. Rameshwar P, Poddar A, Zhu G, Gascon P: Receptor induction regulates the synergistic effects of substance P with IL-1 and PDGF on the proliferation of bone marrow fibroblasts. *J Immunol* 158:3417-3424, 1997.
16. Rameshwar P, Gascon P: Hematopoietic Modulation by the Tachykinins. *Acta Haematol* 98:59-64, 1997.

17. Rameshwar P, Poddar A, Gascon P. Hematopoietic regulation mediated by interactions among the neurokinins and cytokines. *Leukemia Lymphoma* 28:1-10, 1997
18. Corcoran KE, Patel N, Rameshwar P. Stromal Derived Growth Factor-1a: Another mediator in neural-emerging immune system through *Tac1* expression in bone marrow stromal cells. *J Immunol* 178:2075-2082, 2007
19. Qian J, Haider A, Teli T, et al. Effects of SP(1-4) on cobblestone-forming cells. Implications for endopeptidases as hematopoietic regulators. *Proceedings 10th Int Congress Immunol*. Talwar GP, Nath I, Ganguly NK and Rao KVS editors. Monduzzi Editore, Bologna, Italy, p.575-581, 1998
20. Gascon P, Qian J, Joshi DD, Teli T, Haider A, Rameshwar P. Effects of Preprotachykinin-I peptides on hematopoietic homeostasis. Implications for bone marrow endopeptidases. *Ann NY Acad Sci* 917:416-423, 2000
21. Joshi DD, Dang A, Yadav P, Qian J, Bandari PS, Chen K, Donnelly R, Castro T, Gascón P, Haider A, Rameshwar P: Negative feedback on the effects of stem cell factor on hematopoiesis is partly mediated through neutral endopeptidase activity on substance P: a combined functional and proteomic study. *Blood* 98:2697-2706, 2001.
22. Felten LD, Felten YS, Ackerman DK, et al. Peripheral innervation of lymphoid tissue, in Freier S (ed.): *Neuroendocrine-Immune Network*. Boca Raton, FL. CRC, p 9, 1990
23. Bellinger LD, Lorton D, Romano DT, et al. Neuropeptides innervation of lymphoid organs. *Ann NY Acad Sci* 594:17, 1990

24. Katayama Y, Battista M, Kao W, Hidalgo A, Peired A, Thomas S, Frenette P. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. *Cell* 124: 407-421, 2006
25. Larsson J, Scadden D. Nervous Activity in a Stem Cell Niche. *Cell* 124: 253-256, 2006
26. Raaijmakers M, Scadden D. Evolving concepts on the microenvironmental niche for hematopoietic stem cells. *Curr Opin Hematol* 15: 301-306, 2008
27. Lapidot T, Kollet O. The brain-bone-blood triad: traffic lights for stem-cell homing and mobilization. *Blood*. American Society of Hematology. Education Program Book, 2010.
28. Singh D, Joshi D, Hameed M, Qian J, Gascon P, Maloof PB, Rameshwar P: Constitutive expression of the preprotachykinin-I and neurokinin receptors in human breast cancer cells. Implications for therapeutic intervention. *Proc Natl Acad Sci* 97:388-393, 2000
29. Müller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, McClanahan T, Murphy E, Yuan W, Wagner SN, Barrera JL, Mohar A, Verástegui E, Zlotnik A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 410(6824):50-56, 2001
30. Mancino M, Ametller E, Gascon P, Almendro V. The neuronal influence on tumor progresión. *BBA reviews on Cancer* 1816(2):105-118, 2011
31. Mayordomo C, Garcia-Recio S, Ametller E, et al.. Targeting of Substance P induces cancer cell death and decreases the steady-state of EGFR and Her2 *J Cell Physiol* 227(4):1358-1366, 2012

32. Terlizzi M, Casolaro V, Pinto A, Sorrentino R. Inflammasome: Cancer's friend or foe? *Pharmacol Ther.* 2014. pii: S0163-7258(14)00030-8. doi:
33. Gao F, Liang B, Reddy ST, et al. Role of inflammation-associated microenvironment in tumorigenesis and metastasis. *Curr Cancer Drug Targets.* 2014;14(1):30-45.
34. Garcia-Recio S, Fuster G, Fernandez P, et al. Substance P/TACR1 autocrine-signaling system contributes to persistent activation of HER2 increasing malignancy and therapeutic resistance in human breast cancer cells. *Cancer Research* 73(21):6424-6434, 2013
35. Rao G, Patel PS, Idler SP, et al. Facilitating role of prepro-tachykinin-I gene in the integration of breast cancer cells within the stromal compartment of the bone marrow: A model of early cancer progression. *Cancer Res* 64: 2874-2881, 2004
36. Vandewalle B, Revillion F, Lefebvre J. Functional beta-adrenergic receptors in breast cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol.* 116(3):303-306, 1990.
37. Draoui A, Vandewalle B, Hornez L, et al. Beta-adrenergic receptors in human breast cancer: identification, characterization and correlation with progesterone and estradiol receptors. *Anticancer Res.* 11(2):677-680., 1991
38. Muñoz M, Berger M, Rosso M, et al. Antitumor activity of neurokinin-1 receptor antagonists in MG-63 human osteosarcoma xenografts. *Int J Oncol.* 44(1):137-146, 2014
39. Muñoz M, González-Ortega A, Rosso M, et al. The substance P/neurokinin-1 receptor system in lung cancer: focus on the antitumor action of neurokinin-1 receptor antagonists. *Peptides.* 38(2):318-325, 2012

40. Muñoz M, Coveñas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in cancer progression. *Peptides* 48:1-9, 2013
41. Muñoz M, Rosso M, Coveñas R. The NK-1 receptor: a new target in cancer therapy. *Curr Drug Targets* (6):909-921, 2011.
42. Berger M, Neth O, Ilmer M, et al. Hepatoblastoma cells Express Truncated Neurokinin-1Receptor and can be growth inhibited by Aprepitant in vitro and in vivo. *J Hepatol.* 2014 pii: S0168-8278(14)00004-X. Doi
43. Magnon C, Hall SJ, Lin J, et al. Autonomic Nerve Development contributes to prostate cancer progression. *Science* 341(6142):1236361, 2012
44. Isaacs JT. Prostate Cancer Takes Nerve. *Science* 341, 2012
45. Ayala GE, Dai H, Powell M, et al. Cancer-related axonogenesis and neurogenesis in prostate cancer. *Cli Cancer Res* 14(23):7593-7603, 2008
46. Entschladen F, Palm D, Niggemann B, Zaenker KS. The cancer's nervous tooth: Considering the neural crosstalk within tumors. *Sem Cancer Biol* 18(3):171-175, 2008
47. Levi-Montalcini, R. " Effects of mouse tumor transplantation on the nerve system" en D.A. Karnosfky 8ed.), "The chick embryo in biological research" *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 55: 330- 342, 1952



Discurs de contestació

Excma. Sra. Dra. Montserrat Guillén i Estany

Excel·lentíssim Senyor President
de la Reial Acadèmia de Doctors,
Excel·lentíssims Srs. Acadèmics i Sres. Acadèmiques,
Senyores i senyors,

Vull agrair de tot cor a la Junta i al nostre president que m'hagin atorgat el privilegi de fer la contestació al magnífic discurs d'ingrés pronunciat pel Dr. Pere Gascón i Vilaplana en l'acte de recepció com a Acadèmic Numerari d'aquesta Reial corporació.

La lliçó que tenim el goig d'haver escoltat permet conèixer de primera mà una brillant trajectòria dins l'àmbit de la Medicina i entendre com funciona la recerca en tres portes d'entrada: la Neurologia, l'Hematologia i l'Oncologia. Aquesta última és una especialitat que massa sovint ens recorda la nostra incapacitat de curar-ho tot. Al llarg de la vida, algunes cruels malalties ens roben persones que estimàvem i per això és fàcil entendre que les ciències de la salut siguin un camp de recerca que desperta adhesió per part de tothom i que es troba al centre de gravetat dels programes científics més preuats.

El discurs d'avui descriu, amb una claredat diàfana, les dificultats que travessen els metges per entendre el funcionament del cos humà, però encara amb més mèrit, com s'ho fan per avançar en la investigació de dinàmiques cel·lulars tan complexes com la generació de sang o els processos tumorals que, amb el seu creixement descontrolat, poden acabar per desequilibrar el metabolisme fins al col·lapse.

Les fites que tan amenament ens ha relatat aquesta lliçó són l'exemple de les grans victòries aconseguides pels investigadors que, com el Dr. Gascón, recullen el fruit dels seus predecessors, els superen significativament i, amb la consecució de nous avenços, enalteixen el prestigi de la comunitat científica.

Tot fa pensar que aquest esforç aconseguirà, ben aviat, si no és vèncer definitivament algunes d'aquestes patologies, al menys combatre-les amb molta efectivitat.

El Dr. Pere Gascón no és un metge normal. Ell és més que un metge. Tampoc és un científic normal, perquè és més que un científic. Té la gran sort de ser la suma i la multiplicació de les dues coses: la combinació perfecta d'un metge i d'un científic. Reuneix aquesta conjunció de talent que és l'escollida per dedicar-se a l'elit de la recerca. A més a més, per a destacar entre els molts il·lustres acadèmics, ell acredita una trajectòria internacional que el situa entre les personalitats investigadores de més nivell al nostre país. Serà impossible resumir la seva trajectòria vital i la projecció a futur que justifica amb escreix aquest ingrés, però hi ha tres grans apartats que no podré deixar de destacar. En primer lloc, un breu repàs a la seva **biografia**; en segon lloc, el seu impressionant **llegat científic** en forma de substantives contribucions ja resumides en el seu discurs i, per acabar, la **vessant humana** del nostre protagonista d'avui.

Després d'estudiar Medicina a la Universitat de Barcelona, es va traslladar als Estats Units on va viure vint-i-quatre anys. Va fer la seva tesi doctoral a la Universitat de Nova York i, només començar, ja va publicar la part de la tesi dedicada a les encefàlies-endorfines a la revista *Science*. Lògicament, de seguida algú va adonar-se que aquell doctor era un crac i va ser nomenat *Clinical Associate* del National Institute of Health. Va ser el primer espanyol que ocupava aquest lloc tan destacat. El National Institute of Health és la institució de més prestigi que hi ha al món en recerca mèdica, és la NASA de la medicina. Va ser designat pels seus mèrits acumulats juntament amb cinc investigadors de les millors institucions (Yale, Chicago, Harvard, Johns Hopkins i Cornell). Va ser capaç de superar un concurs altament competitiu en el què només els millors entre els mi-

llors arriben al final. Ésser entrevistat per personalitats com ara el Dr. Marshall W. Nirenberg, premi Nobel de Medicina, no devia ser un problema per al Dr. Gascón, però sí que va ser altament inspirador. Va obtenir reconeixements dels centres més prestigiosos dels Estats Units i, com a conseqüència de la seva enorme vàlua, va ser nomenat, molt jove, cap d'Hematologia i Oncologia a la New Jersey Medical School, després de format part de la Washington University Medical School, on impressiona el llistat de premis Nobel com el matrimoni Cori i els Drs. Severo Ochoa, Rita Levi-Montalcini i Stanley Cohen. Va ser reconegut amb nombroses distincions com la *Best Doctors in America*, i poc després d'ésser nomenat catedràtic, *Full professor*, es va trobar davant la cruïlla que tants investigadors arribats al cim afronten en un moment o altre: el nou continent o el vell continent.

Sens dubte a Amèrica hauria pogut continuar una carrera espectacular, però nosaltres tenim la sort que va decidir retornar a Barcelona com a Cap de Servei d'Oncologia Mèdica a l'Hospital Clínic. Tenim el gran privilegi d'haver recuperat un cervell per a la coordinació científica del Departament d'Hematologia i Oncologia i de gaudir de la seva experiència i el seu renom internacional per a les futures generacions de metges que tenen, i tindran, el gran avantatge d'aprendre al seu costat.

Del pas pels Estats Units, el Dr. Gascón recorda amb nostàlgia un ritme professional molt competitiu que també marca la seva forma de ser actual. Allà treballava en l'opulència i publicava sense parar. En paraules seves, hi havia un ambient tan extremadament estimulador que no existien ni caps de setmana, ni festes, ni ponts. La dinàmica de generació d'hipòtesis i de creativitat feia que el temps transcorregués a una velocitat de vertigen. Anava a actes científics cada dia amb visitants de tot el món i els dissabtes encara s'escapava als *Grand Rounds* de la

Johns Hopkins a Baltimore, presidits per un dels pares de la genètica mèdica, el Professor Victor A. McKusick.

Aquesta immersió acadèmica aclaparadora es plasma íntegrament en l'actual manera de fer del recipiendari. Però quan va decidir tornar, ja sabia que el context acadèmic i professional que havia viscut no era directament traslladable a les nostres coordenades geogràfiques. Aquí no es porta el mateix ritme i, curiosament, no és ni per mandra ni per manca de nivell. El problema és la rigidesa de nostre particular sistema d'organitzar la ciència: poc ambiciós, excessivament regulat, inexorable i poruc. No es fa, en general, cap discriminació positiva significativa. Es deixa escapar metges que ha costat molt formar, perquè no hi ha possibilitat de fer créixer un hospital. Diguem-ho clar: el nostre sistema es manté com a referent per la gran qualitat i dedicació dels seus professionals. Abandonar el gran salt qualitatiu que s'havia pogut fer en pocs anys, és una falta de visió imperdonable de la nostra societat. Invertir en ciència és el millor negoci que hi ha, i no fer-ho, és una deslleialtat envers els nostres descendents.

Pot ser que un descobriment d'avui faci que un nadó se'n beneficiï d'aquí noranta o cent anys. Fixin-se com, en general, els malalts que entren en una fase experimental diuen el mateix: "Si això no serveix per a mi però sí per als que vindran al darrera, tiri endavant, doctor". Caldria recordar que no hi ha més alta generositat que aquesta i que negar la inversió en ciència és menysprear-la.

Arrel de la constatació que hi ha una evident falta de recursos, el finançament de la ciència ha esdevingut una prioritat per al nostre Acadèmic.

A mi m'agradaria molt ajudar aquesta causa donant xifres estadístiques sobre la rendibilitat dels diners que es dediquen a la investigació. Fixin-se que no dic que es gasten, sinó que “es dediquen”. Només els donaré una pista. Per cada euro que s'inverteix en innovar en la recerca de la salut, s'aconsegueix el bé més preuat: un trosset més de vida d'una persona.

Llegim sovint que augmenta l'esperança de vida i jo vull insistir que també creix però molts menys, la proporció d'anys que vivim en bona qualitat. L'Organització Mundial de la Salut ha fet un notable esforç de seguiment dels anys de vida activa que es perden per culpa de les malalties. Ho aconsegueix a través d'una mesura quantitativa poc coneguda que s'anomena DALY (*Disability-Adjusted Life Year*). Les principals causes de pèrdua d'anys de vida sana a nivell mundial són cinc, per aquest ordre: infeccions, malalties cardiovasculars, lesions, malalties congènites i, en cinquena posició, el càncer. A Europa concretament, la primera causa és la derivada de malalties cardiovasculars i ja la segona, el càncer¹. L'any 2011, només a Europa es van perdre 47 milions d'anys de vida en bona salut per culpa del càncer, o explicant-ho d'una altra manera és com si cadascú de nosaltres s'hagués fulminat entre dues i tres setmanes en la seva esperança de vida activa. I, anem en compte, perquè cada any la història es repeteix.

En aquesta tessitura, tothom està d'acord que la vàlua acadèmica del Dr. Gascón és imprescindible. Els parlaré del seu llegat científic amb molta brevetat. Ha publicat més de dos-cents articles amb un factor d'impacte agregat que es compta en milers, ha estat citat en més de sis mil treballs

1. La tercera, quarta i cinquena posició corresponen a les lesions, els trastorns mentals i de comportament i les malalties muscoesquelètiques. *Regional estimates for 2011. Health statistics and health information systems. World Health Organization.*

acadèmics. Però l'aportació que més vull destacar és que se li pugui atribuir la creació d'un nou camp de recerca: la Neurohematologia. La seva hipòtesi considera que el sistema nerviós, a través de la seva innervació amb la medul·la òssia i dels seus factors solubles, com els neuropèptids i els neurotransmissors, regula la producció sanguínia. El concepte en sí, i les referències al nou acadèmic, són habituals als tractats més importants d'Hematologia que s'estudien a les universitats d'arreu del món.

Una altra de les seves contribucions ha estat en el camp de la mielofribosi, una alteració també lligada al moll d'os que provoca anèmia, cèl·lules immadures que circulen per la sang i l'augment de la melsa. També és seva una teoria en aquest àmbit: la del monòcit/macròfag i del TGF-beta com a cèl·lula i factor involucrat en la patogènesi d'aquesta malaltia. Però sens dubte és encara una nova àrea, la Neuro-oncogènesi, la que actualment desperta més interès i admiració. Amb la tenacitat que ha descrit al seu discurs, el Dr. Gascón continua treballant en l'origen tumoral, en la comprensió dels mecanismes que fan del càncer un enemic difícil de perseguir. Dins el nostre cos, un petit grup de cèl·lules poden hibernar en teixits i òrgans i, després recuperar la seva activitat nociva per atacar una altra part. Evitar-ho s'assembla a perseguir un dolent que pot disfressar-se i escapolir-se, romandre amagat i tornar a atacar quan vulgui. Per això, diu el Dr. Gascón, ens cal continuar perseverant en la recerca de la influència del sistema nerviós en el comportament tumoral, perquè el dia que trobarem el punt feble d'aquest mecanisme que actua com un enemic silenciós, l'hurem començat a dominar.

El nou Acadèmic dirigeix l'equip d'Oncologia Molecular i Translacional de l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) i lidera nombrosos projectes de

recerca sobre el càncer de mama, que estan donant uns resultats immediats i crucials per a molts malalts. A l'hora, treballa també en altres tipus de càncer.

Aquest itinerari científic que acabo de resumir també ha tingut un resultat docent. El que més va impressionar el Dr. Gascón de les seves entrevistes amb els galàctics de la Medicina va ser la senzillesa dels veritablement grans, el respecte per l'estudiant, pel resident, per tots aquells que volen superar-se. Aquestes personalitats, malgrat la seva fama, tenien ben present que un dia ells també havien estat aprenents, i mostraven com la humilitat pot ser un gran atribut i un dels millors mèrits.

El relat d'aquestes experiències del Dr. Gascón delaten la seva qualitat humana extraordinària. Ha treballat i treballa moltes hores, però li agrada tant que tinc la impressió que més aviat se li fan curtes.

El seu ampli i inigualable anecdotari, i una forma d'explicar que captiva el qui l'escolta, han fet que hagi aconseguit la reacció de la nostra societat davant la necessitat de finançar la recerca directament, sense passar pel filtre de l'administració i els pressupostos generals. Tan aviat es posa davant un auditori, com dedica temps a agrair als nens d'una escola que hagin recollit taps de plàstic durant tot un curs per a ajudar la recerca del seu hospital. El nostre acadèmic sap el valor del gest d'aquests nens i l'intriga saber si potser algun d'ells tindrà vocació sanitària en el futur. Ell ha predicat el micro-mecenatge molt abans que els anglesos li trobessin un nom simpàtic: el *crowdfunding*. És per això que, igual que als Estats Units la comunitat baptista dels guetos tractava aquest doctor blanc amb gran estimació, també ho fem aquí. Els seus concerts benèfics s'omplen a vessar d'aficionats a l'òpera i d'admiradors neòfits. Aconsegueix adhesions, sempre va

més enllà i jo diria que no es queixa mai. No són les circumstàncies que l'han fet així, és la seva intel·ligència.

No vull concloure sense donar tres missatges finals:

- En el primer, voldria reiterar la recepta que el Dr. Gascón ens ha donat implícitament en el seu discurs per a garantir l'èxit d'un hospital universitari i que conjuga perfectament la seva experiència amb la seva personalitat. Ell explica, amb sincer entusiasme, que hem de fer millor recerca mèdica per generar coneixement, i que aquest coneixement tindrà dues conseqüències: (1) que podrem tractar millor als malalts i (2) que podrem formar millors metges. Uns futurs metges que, essent millors, també faran millor recerca i tancaran el cercle. Cal separar, com diu ell, les dues facetes, clínica i investigadora, però fer-les funcionar juntes i estimular-les com els components d'un mateix equip.
- El segon missatge és summament important i també prové directament del propi Dr. Gascón: hem de generar il·lusió en les generacions de joves investigadors, donar-los mitjans, retenir el talent, fomentar la creativitat i promoure intensament la cooperació entre disciplines.
- I el tercer missatge és d'agraïment a l'esposa, la família, els amics i els col·laboradors del nou Acadèmic, per la seva generositat i comprensió, per haver acceptat, encoratjat i sabut estar a l'alçada de la gran dedicació horària i implicació personal que demanda una carrera investigadora com aquesta.

I acabo. És una gran satisfacció que la Reial Acadèmia de Doctors s'enriqueixi en el dia d'avui amb l'ingrés com a Acadèmic de

Número del Dr. Pere Gascón. Ens felicitem per incorporar el seu abundós coneixement, la seva inquietud constant i la seva lucidesa intel·lectual. Els asseguro que fem una inversió sense cap risc, que ens aportarà el seny i la fortalesa necessaris per aconseguir molts èxits. Amb aquesta certesa i en nom de tots els Acadèmics, li desitjo que rebi la nostra més cordial benvinguda.

Moltes gràcies.



PUBLICACIONS DE LA REIAL ACADÈMIA DE DOCTORS

Directori 1991

Los tejidos tradicionales en las poblaciones pirenaicas (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Eduardo de Aysa Satué, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1992.

La tradición jurídica catalana (Conferència magistral de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Joan Pintó i Ruiz, Doctor en Dret, en la Solemne Sessió d'Apertura de Curs 1992-1993, que fou presidida per SS.MM. el Rei Joan Carles I i la Reina Sofia) 1992.

La identidad étnica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 1993.

Els laboratoris d'assaig i el mercat interior; Importància i nova concepció (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Simón i Tor, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Contribución al estudio de las Bacteriemias (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent II·lm. Sr. Miquel Marí i Tur, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Manuel Subirana i Cantarell, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Realitat i futur del tractament de la hipertròfia benigna de pròstata (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia i contestació per l'Excm. Sr. Albert Casellas i Condom, Doctor en Medicina i Cirurgia i President del Col·legi de Metges de Girona) 1994.

La seguridad jurídica en nuestro tiempo. ¿Mito o realidad? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1994.

La transició demogràfica a Catalunya i a Balears (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ferrer i Bernard, Doctor en Psicologia) 1994.

L'art d'ensenyar i d'aprendre (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Agustín Luna Serrano, Doctor en Dret) 1995.

Sessió necrològica en record de l'Excm. Sr. Lluís Dolcet i Boxeres, Doctor en Medicina i Cirurgia i Degà-emèrit de la Reial Acadèmia de Doctors, que morí el 21 de gener de 1994. Enaltiren la seva personalitat els acadèmics de número Excms. Srs. Drs. Ricard Garcia i Vallès, Josep Ma. Simón i Tor i Albert Casellas i Condom. 1995.

La Unió Europea com a creació del geni polític d'Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jordi Garcia-Petit i Pàmies, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

La explosión innovadora de los mercados financieros (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Emilio Soldevilla García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret) 1995.

La cultura com a part integrant de l'Olimpisme (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Joan Antoni Samaranch i Torelló, Marquès de Samaranch, i contestació per l'Excm. Sr. Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

Medicina i Tecnologia en el context històric (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán) 1995.

Els sòlids platònics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Pilar Bayer i Isant, Doctora en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Ricard Garcia i Vallès, Doctor en Dret) 1996.

La normalització en Bioquímica Clínica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Xavier Fuentes i Arderiu, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Geografia) 1996.

L'entropia en dos finals de segle (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques) 1996.

Vida i música (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Carles Ballús i Pascual, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Espadaler i Medina, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1996.

La diferencia entre los pueblos (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Sebastià Trías Mercant, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'aventura del pensament teològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1996.

El derecho del siglo XXI (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Dr. Rafael Caldera, President de Venezuela, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'ordre dels sistemes desordenats (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Novell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Un clam per a l'ocupació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Rosalía de Castro y Jacinto Verdaguer, visión comparada (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

La nueva estrategia internacional para el desarrollo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Santiago Ripol i Carulla, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

El aura de los números (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins,

Canals i Ports, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1998.

Nova recerca en Ciències de la Salut a Catalunya (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Dilemes dinàmics en l'àmbit social (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Albert Biayna i Mulet, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Mercats i competència: efectes de liberalització i la desregulació sobre l'eficàcia econòmica i el benestar (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Amadeu Petitbó i Juan, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret) 1999.

Epidemias de asma en Barcelona por inhalación de polvo de soja (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Ma. José Rodrigo Anoro, Doctora en Medicina, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llorc i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1999.

Hacia una evaluación de la actividad cotidiana y su contexto: ¿Presente o futuro para la metodología? (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia) i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1999.

Directorio 2000

Génesis de una teoría de la incertidumbre. Acte d'imposició de la Gran Creu de l'Orde d'Alfons X el Savi a l'Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2000.

Antonio de Capmany: el primer historiador moderno del Derecho Mercantil (discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Xavier Añoveros Trías de Bes, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Santiago Dexeus i Trías de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2000.

La medicina de la calidad de vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Luís Rojas Marcos, Doctor en Psicologia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en psicologia) 2000.

Pour une science touristique: la tourismologie (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Dr. Jean-Michel Hoerner, Doctor en Lletres i President de la Universitat de Perpinyà, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 2000.

Virus, virus entèrics, virus de l'hepatitis A (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Albert Bosch i Navarro, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2000.

Mobilitat urbana, medi ambient i automòbil. Un desafiament tecnològic permanent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Pere de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

El rei, el burgès i el cronista: una història barcelonina del segle XIII (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. José Enrique Ruiz-Domènec, Doctor en Història, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

La informació, un concepte clau per a la ciència contemporània (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Salvador Alsius i Clavera, Doctor en Ciències de la Informació, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2001.

La drogaaddicció com a procés psicobiològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Miquel Sánchez-Turet, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pedro de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial) 2001.

Un univers turbulent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jordi Isern i Vilaboy, Doctor en Física, i contestació per l'Excm. Sra. Dra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Psicologia) 2002.

L'envelliment del cervell humà (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Dr. Jordi Cervós i Navarro, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 2002.

Les telecomunicacions en la societat de la informació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Ángel Cardama Aznar, Doctor en Enginyeria de Telecomunicacions, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2002.

La veritat matemàtica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, doctor en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2003.

L'humanisme essencial de l'arquitectura moderna (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Helio Piñón i Pallarés, Doctor en Arquitectura, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Xabier Añoveros Trías de Bes, Doctor en Dret) 2003.

De l'economia política a l'economia constitucional (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Joan Francesc Corona i Ramon, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Xavier Iglesias i Guiu, Doctor en Medicina) 2003.

Temperància i empatia, factors de pau (Conferència dictada en el curs del cicle de la Cultura de la Pau per el Molt Honorable Senyor Jordi Pujol, President de la Generalitat de Catalunya, 2001) 2003.

Reflexions sobre resistència bacteriana als antibiòtics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Ma. de los Angeles Calvo i Torras, Doctora en Farmàcia i Veterinària, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2003.

La transformación del negocio jurídico como consecuencia de las nuevas tecnologías de la información (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Rafael Mateu de Ros, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

La gestión estratégica del inmovilizado (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep J. Pintó i Ruiz, Doctor en Dret) 2004.

Los costes biológicos, sociales y económicos del envejecimiento cerebral (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Félix F. Cruz-Sánchez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2004.

El conocimiento glaciar de Sierra Nevada. De la descripción ilustrada del siglo XVIII a la explicación científica actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Antonio Gómez Ortiz, Doctor en Geografia, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia))2004.

Los beneficios de la consolidación fiscal: una comparativa internacional (Discurs de recepció com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Dr. Rodrigo de Rato y Figaredo, Director-Gerent del Fons Monetari Internacional. El seu padrí d'investidura és l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

Evolución histórica del trabajo de la mujer hasta nuestros días (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Eduardo Alemany Zaragoza, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Rafel Orozco i Delclós, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2004.

Geotecnia: una ciencia para el comportamiento del terreno (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Antonio Gens Solé, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2005.

Sessió acadèmica a Perpinyà, on actuen com a ponents; Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials i Excm. Sr. Dr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials: “Nouvelles perspectives de la recherche scientifique en économie et gestion”; Excm. Sr. Dr. Rafel Orozco i Delcós, Doctor en Medicina i Cirurgia: “L'impacte mèdic i social de les cèl·lules mare”; Excma. Sra. Dra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia: “Nouvelles stratégies oncologiques”; Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària: “Les résistences bactériennes a les antibiotiques”. 2005.

Los procesos de concentración empresarial en un mercado globalizado y la consideración del individuo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques

i Empresarials, i contestació de l'Excm. Sr. Dr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2005.

"Son nou de flors els rams li renc" (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Vallcorba Plana, Doctor en Filosofia i Lletres (Secció Filologia Hispànica), i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Enrique Ruíz-Domènec, Doctor en Filosofia i Lletres) 2005.

Historia de la anestesia quirúrgica y aportación española más relevante (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Vicente A. Gancedo Rodríguez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El amor y el desamor en las parejas de hoy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joan Trayter i Garcia, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El fenomen mundial de la deslocalització com a instrument de reestructuració empresarial (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

Biomaterials per a dispositius implantables en l'organisme. Punt de trobada en la Historia de la Medicina i Cirurgia i de la Tecnologia dels Materials (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Anton Planell i Estany, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2006.

La ciència a l'Enginyeria: El llegat de l'école polytechnique. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Xavier Oliver i Olivella, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2006.

El voluntariat: Un model de mecenatge pel segle XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Rosamarie Cammany Dorr, Doctora en Sociologia de la Salut, i contestació per l'Excma. Sra. Dra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia) 2007.

El factor religioso en el proceso de adhesión de Turquía a la Unión Europea. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Maria Ferré i Martí, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Coneixement i ètica: reflexions sobre filosofia i progrés de la propedèutica mèdica. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Màrius Petit i Guinovart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia) 2007.

Problemática de la familia ante el mundo actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. Dr. Gustavo José Noboa Bejarano, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Alzheimer: Una aproximació als diferents aspectes de la malaltia. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica honoraria Excma. Sra. Dra. Nuria Durany Pich, Doctora en Biologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate, Doctor-Enginyer de Camins, Canals i Ports) 2008.

Guillem de Guimerà, Frare de l'hospital, President de la Generalitat i gran Prior de Catalunya. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. Dr. Josep Maria Sans Travé, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. D. José E. Ruiz Domènec, Doctor en Filosofia Medieval) 2008.

La empresa y el empresario en la historia del pensamiento económico. Hacia un nuevo paradigma en los mercados globalizados del siglo XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Guillermo Sánchez Vilariño, Doctor Ciències Econòmiques i Financeres, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2008.

Incertesa i bioenginyeria (Sessió Acadèmica dels acadèmics corresponents Excm. Sr. Dr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia amb els ponents Excm. Sr. Dr. Joan Anton Planell Estany, Doctor en Ciències Físiques, Excma. Sra. Dra. Anna M. Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Financeres i Il·lm. Sr. Dr. Humberto Villavicencio Mavrich, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2008.

Els Ponts: Història i repte a l'enginyeria estructural (Sessió Acadèmica dels acadèmics numeraris Excm. Sr. Dr. Xavier Oliver Olivella, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, amb els Ponents Il·lm. Sr. Dr. Angel C. Aparicio Bengoechea, Professor i Catedràtic de Ponts de l'escola Tècnica Superior d'Enginyers de Camins, Canals i Ports de Barcelona, Il·lm. Sr. Dr. Ekkehard Ramm, Professor, institute Baustatik) 2008.

Marketing político y sus resultados (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Francisco Javier Maqueda Lafuente, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Dra. Anna M. Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Financeres) 2008.

Modelo de predicción de "Enfermedades" de las Empresas a través de relaciones Fuzzy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Antoni Terceño Gómez, Doctor en Ciències Econòmiques i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina) 2009.

Células Madre y Medicina Regenerativa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Juan Carlos Izpisúa Belmonte, Doctor en Farmàcia i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina) 2009.

Financiación del déficit externo y ajustes macroeconómicos durante la crisis financiera El caso de Rumania (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Mugur Isarescu, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2009.

El legado de Jean Monnet (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excm. Sra. Dra. Teresa Freixas Sanjuán, Doctora en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques) 2010.

La economía china: Un reto para Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jose Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciències Humanes, Socials i Jurídiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2010.

Les radiacions ionitzants i la vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Albert Biete i Solà, Doctor en Medicina, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 2010.

Gestió del control intern de riscos en l'empresa postmoderna: àmbits econòmic i jurídic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Ramon Poch i Torres, Doctor en Dret i Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. Anna Maria Gil i Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2010.

Tópicos típicos y expectativas mundanas de la enfermedad del Alzheimer (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Rafael Blesa, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llorit i Brull, Doctor en Ciències econòmiques i Dret) 2010.

Los Estados Unidos y la hegemonía mundial: ¿Declive o reinvencción? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Mario Barquero i Cabrero, Doctor en Economia i Empresa, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2010.

El derecho del Trabajo encrucijada entre los derechos de los trabajadores y el derecho a la libre empresa y la responsabilidad social corporativa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Manuel Subirana Canterell) 2011.

Una esperanza para la recuperación económica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Gil i Lafuente, Doctor en Econòmiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia) 2011.

Certes i incertes en el diagnòstic del càncer cutani: de la biologia molecular al diagnòstic no invasiu (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep Malveyh, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Llorit, Doctor en Econòmiques i Dret) 2011.

Una mejor universidad para una economía más responsable (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Senén Barro Ameneiro, Doctor en

Ciències de la Computació i Intel·ligència, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Gil i Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2012.

La transformació del món després de la crisi. Una anàlisi polièdrica i transversal (Sessió inaugural del Curs Acadèmic 2012-2013 on participen com a ponents: l'Excm. Sr. Dr. José Juan Pintó Ruiz, Doctor en Dret: “*El Derecho como amortiguador de la inequidad en los cambios y en la Economía como impulso rehumanizador*”, Excma. Sra. Dra. Rosmarie Cammany Dorr, Doctora en Sociologia de la Salut: “*Salut: mitjà o finalitat?*”, Excm. Sr. Dr. Àngel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres: “*Globalización Económico-Cultural y Repliegue Identitario*”, Excm. Sr. Dr. Jaime Gil Aluja, Doctor en Econòmiques: “*La ciencia ante el desafío de un futuro progreso social sostenible*” i Excm. Sr. Dr. Eugenio Oñate Ibañez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports: “*El reto de la transferencia de los resultados de la investigación a la industria*”), publicació en format digital www.reialacademiadoctors.cat, 2012.

La quantificació del risc: avantatges i limitacions de les assegurances (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria Excma. Sra. Dra. Montserrat Guillén i Estany, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Dra. M. Teresa Anguera i Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres-Psicologia) 2013.

El procés de la visió: de la llum a la consciència (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Rafael Ignasi Barraquer i Compte, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciències Humanes, Socials i Jurídiques) 2013.

Formación e investigación: creación de empleo estable (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Mario Barquero Cabrero, Doctor en Economia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret) 2013.

El sagrament de l'Eucaristia: de l'Últim Sopar a la litúrgia cristiana antiga (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Armand Puig i Tàrrach, Doctor en Sagrada Escripura, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Jaume Vallcorba Plana, Doctor en Filosofia i Lletres) 2013.

Al hilo de la razón. Un ensayo sobre los foros de debate (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear, y contestación por la académica de número Excm. Sra. Dra. Ana María Gil Lafuente, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.

Col·lecció Reial Acadèmia de Doctors – Fundación Universitaria Eserp

1. *La participació del Sistema Nerviós en la producció de la sang i en el procés cancerós* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Pere Gascón i Vilaplana, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmica de número Excm. Sra. Dra. Montserrat Guillén i Estany, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresariales) 2014.





La Prof. Montserrat Guillén és catedràtica d'Econometria de la Universitat de Barcelona (UB), professora visitant de la Universitat de Paris II-Panthéon-Assas i directora del grup de recerca del Risc en Finances i Assegurances, Riskcenter. És llicenciada en Ciències Matemàtiques (UB), Master en Anàlisi de Dades (University of Essex) i doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials (UB). Obtingué la distinció ICREA Academia 2011.

La seva recerca abasta la quantificació de riscos, l'estadística en assegurances, l'anàlisi de l'envelliment, la qualitat de vida i els sistemes de protecció pública i privada: pensions i dependència. Ha publicat més d'un centenar d'articles. Té una ampla activitat de recerca internacional, amb col·laboracions a la Universitat de Texas at Austin, City University London, Heriott-Watt University i Wharton School. Ha estat presidenta de la *European Group of Risk and Insurance Economists* de la *Geneva Association*. És editora de revistes internacionals com *ASTIN Bulletin - The Journal of the International Actuarial Association* i *Journal of Risk and Insurance*. És autora del llibre de referència *Quantitative Operational Risk Models*, ha dirigit tesis doctorals i ha format part de tribunals de tesi a França, Bèlgica, Regne Unit i Estats Units. Ha rebut el reconeixement de la *Casualty Actuarial Society* dels Estats Units i el Premi Internacional d'Assegurances. Ha participat en nombrosos projectes d'innovació en l'àmbit de la gestió i quantificació de riscos (Mapfre, BBVA, FEF, AXA Research Fund i RecerCaixa). Des de 2013 és Acadèmica de Número de la Reial Acadèmia de Doctors.

“.....si el sistema nerviós ho controla tot, des de la respiració als batecs del cor, per què no hauria de regular i controlar també el sistema sanguini?”

“.....la Natura és molt sàvia i després de milions d'anys d'evolució és clar que no fa res perquè sí.... Què hi fan doncs receptors de neuropèptids i neurotransmissors en les cèl·lules canceroses? Si hi són és per una raó natural: perquè esperen ser activats per aquests mateixos factors. Per tant, la connexió entre el sistema nerviós i el procés cancerós existeix.”

Pere Gascón i Vilaplana

Col·lecció Reial Acadèmia de Doctors - Fundación Universitaria Eserp



**Generalitat
de Catalunya**



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE EDUCACIÓN, CULTURA
Y DEPORTE

