

Història de la malaltia i de la investigació oncològica. Retorn als orígens

Mariano Monzó Planella



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors

BARCELONA - 1914



MARIANO MONZÓ PLANELLA.

Nascut a Camprodon. Llicenciat en Ciències Biològiques i en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Barcelona (UB). Inicia la carrera Docent i Investigadora en el Departament d'Anatomia i Embriologia Humana de la Facultat de Medicina de la UB. Formació Pre i Postdoctoral en el Rega Institut de la Universitat Catòlica de Lovaina. Doctor en Medicina i Cirurgia amb Premi Extraordinari de Doctorat.

Màster en Política Acadèmica Universitaria. Catedràtic d'Anatomia i Embriologia Humana i Professor dels Graus de Medicina i d'Infermeria, Professor dels Màsters de: Biomedicina, Competències Mèdiques Avançades i Patologia Mamària. Director del grup de recerca d'Oncologia i Embriologia Molecular.

A data actual, autor de 125 publicacions, amb un total d'unes 4000 cites i un H- índex de 30. Autor i Coautor de 11 llibres relacionats amb l'oncologia mèdica i translacional. Ha presentat un total de 175 treballs de recerca oncològica en congressos de caràcter Internacional i Nacional. Ha participat com investigador principal i col·laborador en un total de 31 projectes subvencionats de caràcter competitiu i privat. Director de 16 tesis Doctorals, relacionades amb temes oncològics. Ha participat com ponent convidat en 32 conferències de caràcter Internacional i Nacional en relació a l'oncologia.

Té reconeguts cinc trams (sexennis) d'investigació per l'agència estatal ANEP.

Història de la malaltia i de la investigació oncològica. Retorn als orígens

Excm. Sr. Dr. Mariano Monzó Planella

Història de la malaltia i de la investigació oncològica. Retorn als orígens

Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia Europea de Doctors, com
Acadèmic Numerari, a l'acte de la seva recepció
el 9 de febrer de 2017.

Excm. Sr. Dr. Mariano Monzó Planella
Doctor en Medicina i Cirurgia

I contestació de l'Acadèmic de Número

Excmo. Sr. Dr. Joaquim Gironella Coll
Doctor en Medicina i Cirurgia

COL·LECCIÓ REIAL ACADEMIA EUROPEA DE DOCTORS



Reial Acadèmia Europea de Doctors
Real Academia Europea de Doctores
Royal European Academy of Doctors

BARCELONA - 1914

www.radd.eu

© Mariano Monzó Planella

© Reial Acadèmia Europea de Doctors.

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

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 Europea de Doctors.

ISBN: 978-84-617-8179-9

Dipòsit Legal: B 2854-2017

Imprès a Espanya - Printed in Spain - Barcelona

Data de publicació: febrer 2017

ÍNDIX

PRESENTACIÓ.....	9
DISCURS D'INGRÉS	13
Primeres dades històriques de l'oncologia: Mesopotàmia i antic Egipte ..	15
L'Oncologia Grecorromana	19
L'Oncologia Medieval	23
L'Oncologia en el Reneixement.....	29
L'Oncologia en l'Il·lustració	33
L'Oncologia en el segle XIX una nova visió de l'oncologia	37
L'Oncologia en el segle XX inici de l'oncologia moderna	47
L'Oncologia en el segle XXI noves descobertes i retorn als orígens	65
DISCURS DE CONTESTACIÓ	81
Publicacions de la Reial Acadèmia de Doctors	91



PRESENTACIÓ

Excel·lentíssim Senyor President
Excel·lentíssims Senyors Acadèmics
Excel·lentíssimes Autoritats
Senyores i Senyors

Les primeres paraules en aquest acte són d'agraïment i de respecte a la prestigiosa Reial Acadèmia Europea de Doctors, agraïment per l'honor que representa haver estat acceptat com a membre d'aquesta docta institució. Agraïments molt especials a l'Excm. President, Dr. Alfredo Rocafort Nicolau per la seva inestimable comprensió i a l'Excm. Dr. Joaquim Gironella membre de la Junta de Govern, per acompanyar-me en el discurs de contestació a les meves paraules d'ingrés a l'Acadèmia. Agraïment també a tots els que integren aquesta prestigiosa i respectable corporació. Agraïment especial a l'Excm. Professor. Albert Biete i Solà, bon amic amb qui compartim alegries i penes en la nostra Facultat de Medicina i caminades inoblidables pel nostre Pirineu de Girona. A tots ells els confio que serà un privilegi i un honor, poder participar en tots aquells projectes en que es consideri que la meva aportació pot ser d'utilitat.

En un acte, per mi, tant important i emotiu vull tenir un record i un enorme agraïment als meus pares, que ja no estan entre nosaltres, el Mariano i la Maria que amb el seu exemple, em van ensenyar i transmetre els valors de la dignitat, honradesa, humilitat i esforç en el treball, virtuts que sempre he procurat conservar i complir. Agraït també perquè sense la seva sacrificada i abnegada comprensió la meva trajectòria hauria estat molt diferent.

Vull recordar molt especialment a la meua família, que sempre ha estat al meu costat. Gràcies Pilar, Francesc, Arlet, Ariadna, Consol i Rosalia, i a tots el membres que la componen, les famílies Monzó, Ribes, Vila i Cardalus. També un record molt especial pel Sr Alfredo Basté Schwartz, gran enamorat de Camprodon, qui va fer possible el meu camí i pel Sr Just Molmeneu, que va ser mestre de Camprodon, i amb qui conjuntament vàrem aprendre a fer derivades i integrals. Per últim, agraïment a tots el meus companys de treball de la Unitat d'Anatomia i Embriologia Humana i del Laboratori d'Oncologia i Embriologia Molecular de la Facultat de Medicina, i especialment al Dr. Alfons Navarro, amb qui compartim activitats docents i l'estimulant tasca diària de la recerca oncològica.

Per circumstàncies de la vida, vaig començar els meus estudis universitaris en una edat ja avançada, als 22 anys, però tenia molt clar que el que volia era dedicar-me a la recerca i més concretament a la recerca oncològica. Per això el 1972 vaig començar la carrera de Biologia a la Universitat de Barcelona, que vaig finalitzar el 1977. En la Facultat de Biologia, vaig trobar Professors excel·lents, que amb els seus coneixements varen marcar el meu futur professional, com la Dra. Mercè Durford, que em va ensenyar la importància de la biologia cel·lular i de la histologia, i el Professor Jaume Baguà, que em va iniciar en el món de la genètica molecular i de l'epigenètica. En el quart curs de la carrera de Biologia i per completar la meua formació, vaig matricular-me a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, estudis que vaig finalitzar el 1982. En la Facultat de Medicina, em varen captivar la major part de les assignatures, però voldria destacar l'empremta que em varen deixar assignatures com l'Anatomia i Embriologia Humana, impartides per el Professor Domingo Ruano, la Fisiologia, per el Professor Vidal Sivilla, l'Anatomia

Patològica per el Professor Ribas Mujal, i la Patologia General, per el Professor Balcells Gorina.

Finalitzats els meus estudis vaig entrar com a Professor Ajudant de classes pràctiques, al Departament d'Anatomia i Embriologia Humana de la Facultat de Medicina, que en aquell temps dirigia amb gran eficiència el Professor Domingo Ruano Gil. En aquest Departament, tenia com a tutor el Professor Josep Vilanova Trias, qui em va iniciar en el món de la recerca oncològica, la seva direcció i consells van ser de gran ajuda per començar a dissenyar la meua trajectòria docent i investigadora. Trajectòria que vaig poder completar amb el suport de l'Institut Pasteur de París i en les estades pre i post Doctorals en el Rega Institut de la Universitat Catòlica de Leuven, sota la direcció de la Dra. Halina Sobis, que amb l'estudi dels teratocarcinomes obtinguts a partir de restes embrionàries, em va permetre constatar l'estreta relació que hi ha entre les cèl·lules tumorals i embrionàries. A més, el fet d'impartir docència en l'assignatura d'Embriologia Humana va reforçar la meua convicció de que els teratocarcinomes eren un excel·lent model experimental, per estudiar aquestes relacions i realitzar una tesi doctoral. El desembre de 1984 amb el títol de *"Aislamiento, crecimiento y capacidades de diferenciación de las células de carcinoma embrionario de los teratocarcinomas"* vaig presentar la lectura i defensa de la meua Tesis Doctoral, obtenint la qualificació de *Sobresaliente "Cum Laude"* i *Premi Extraordinari de Doctorat* de la Universitat de Barcelona.

Anys més tard, vàrem iniciar una col·laboració, que durà uns 10 anys, amb el Servei d'Oncologia Mèdica de l'hospital Germans Trias i Pujol. Aquesta col·laboració em va permetre verificar, que si volem que la investigació realment avanci, és necessitat que metges i biòlegs parlem un llenguatge el més pròxim possible. Aquí, de nou, la meua formació de metge i biòleg, em va

permetre captar el dos llenguatges i em va donar la possibilitat de dissenyar estudis amb pacients, on la biologia molecular, aportés solucions a la pràctica clínica diària, estudis que es coneixen amb el nom de “*Medicina Translacional*”.

A partir de l'any 2002 en la Unitat d'Anatomia i Embriologia Humana de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, formem el grup de recerca de “*Oncologia i Embriologia Molecular*” que com a tal, és reconegut per la Generalitat de Catalunya. Aquest grup és multidisciplinari, i està format per Biòlegs Moleculars i especialistes en Oncologia Mèdica i Cirurgia Digestiva del Hospital Municipal de Badalona. També formen part de l'equip Pneumòlegs, Oncòlegs Mèdics, Patòlegs i Cirurgians Toràcics del grup de càncer de pulmó de l'Hospital Clínic. Aquestes col·laboracions, ens han permès de disposar d'un banc de mostres biològiques de més de 500 pacients de càncer colorectal, gràcies Dra. Moreno i Dr Martinez-Rodena, i de més de 150 mostres de pacients de càncer de pulmó. Aquest material biològic, de valor científic incalculable, ens ha donat la possibilitat d'estudiar com alguns mecanismes que es donen durant el desenvolupament embrionari, també actuen en el desenvolupament dels tumors humans, com hem posat de manifests en publicacions de reconegut prestigi internacional. El discurs que tot seguit exposaré, tracta de com la malaltia oncològica s'ha presentat i evolucionat a llarg de temps, i com velles teories, són de rabiosa actualitat i condicionen el pronòstic i tractaments dels pacients oncològics . Espero poder despertar el seu interès i tenir l'aprovació d'aquesta docta audiència.





HISTÒRIA DE LA MALATIA I DE LA INVESTIGACIÓ ONCOLÒGICA: RETORN ALS ORIGENS

La història de la humanitat està íntimament unida a les seves malalties i la manera de superar-les. Una de les característiques més pròpies de l'espècie humana és la seva capacitat de preguntar-se el “perquè” de les coses. Ha estat i és aquesta qualitat, quasi metafísica, la que ens ha permès evolucionar com espècie, ja que dins el regne animal, biològicament som els menys protegits en el moment del nostre naixement.

En l'àmbit que ens ocupa, que és el camp de la salut, l'home s'ha preguntat el “perquè” de les malalties i ha donat respostes molt variades segons les situacions ambientals i socioculturals, però sempre ha buscat solucions més o menys adequades a les necessitats de l'entorn. Així doncs, la recerca de respostes i solucions, és a dir la investigació, ha estat des de l'inici de la humanitat una constant independent i significativa en el multivariat de l'ecosistema de la vida.

Seguidament exposarem com a lo llarg de la nostra història hem interpretar les causes de la malaltia oncològica i hem buscat remeis per el seu tractament.





PRIMERES DADES HISTÒRIQUES DE L'ONCOLOGIA: MESOPOTÀMIA I ANTIC EGIPTE



Fig 1 Codi d'Hammurabi 1751 A.C.
on estan descrites les primeres lleis de la història

Gràcies a l'escriptura cuneïforme desenvolupada mitjançant la utilització d'un punxó sobre taules d'argila en l'antiga Mesopotàmia, podem saber que existien lleis que regulaven l'activitat de la societat babilònica. Durant el regnat del sisè rei babilònic, Hammurabi (1730-1686 a.C) és quan és varen recopilar en el conegut "codi d'Hammurabi" totes aquestes lleis i costums, i entre elles les sancions per negligència mèdica i també els premis en monedes de plata si l'activitat mèdica era satisfactòria. És en l'article 220 del *codi* on trobem la primera ressenya escrita d'una possible formació tumoral. "*Si en un esclau, el metge obre el **tumor** de l'ull amb el punxó de bronze i destrueix l'ull, pagarà en plata la meitat del preu de l'esclau*". Cal indicar que si el pacient era un noble i el resultat era iatrogènic, es tallaven les mans del metge. En aquesta època la salut estava íntimament relacionada amb la religió, d'aquí que qualsevol malaltia era la

resposta d'un càstig Diví provocada pel nostre mal comportament.



Fig 2. Papirs de l'any 1600 A.C trobats per Edwin Smith i Georg Ebers el 1862

És en l'Antic Egipte on trobem la informació més rigorosa referent a la presència de malaltia oncològica en aquesta època. Dos fets, com l'escriptura hieràtica sobre papir i la preparació del cos post-mortem, la momificació, han estat claus perquè la paleopatologia hagi pogut estudiar amb cert detall quines malalties eren les més freqüents així com el seus possibles tractaments.

La medicina de l'antic Egipte, va assolir un notable desenvolupament i va ser tal el seu esplendor que no era infreqüent que els metges egipcis tinguessin com a pacients, reis d'altres països o que els grecs i altres nacionalitats viatgessin a Egipte per assolir més coneixements.

En l'any 1862 en una tomba de Luxor, els egiptòlegs Edwin Smith i Georg Ebers varen trobar uns papirs escrits al voltant de l'any 1600 a.C. En aquests papirs consta una meticulosa informació sobre diferents casos clínics, com emmenesis, di-

agnòstic, pronòstic i tractament de diverses malalties i traumatismes

Referent a la malaltia oncològica, sobresurten, entre altres, tres tipus de tumoracions que han deixat la seva empremta en les restes òssies momificades. Aquestes neoformacions son:

Carcinoma de Nasofaringe, Mieloma múltiple i Osteosarcoma.

Carcinoma de Nasofaringe

Els estudis realitzats en els anys 2005 i 2006 per L.Capasso i A.Nerlich posen de manifest que el Carcinoma de Nasofaringe era freqüent en la comunitat del l'antic Egipte ja que es sospita que un 15% de la població presentava aquest tipus de tumoració. El desenvolupament d'aquest tumor està molt vinculat a la presència del virus de Epstein-Barr (vEB) en la mucosa de la nasofaringe. Actualment sabem que alguns derivats químics (cadena curta d'àcids grassos) de la família de les plantes *Euphorbiaceae* són un potents activadors del vEB, i un cop activats, són els responsables de la formació del tumor de la Nasofaringe. Els autors citats anteriorment, suggereixen que preparats d'aquestes plantes (on eren i són molt comuns en el nord d'Àfrica) poden ser juntament amb els portadors de el vEB, els responsables de l'alta prevalença dels tumors de la Nasofaringe en l'antic Egipte. De ser així, estaríem enfront d'una contaminació química ambiental en els anys 1600 a.C.

Mieloma múltiple i Osteosarcoma

Els estudis actuals no poden concloure si la presència dels Mielomes múltiples i Osteosarcomes trobats en les restes momi-

ficades corresponen a tumors primaris o conseqüències d'una metàstasis. El que sembla més segur, és que el seu origen podria ser el resultat d'un conjunt de factors, com d'una mala nutrició, infeccions continuades o característiques genètiques de l'individu. Altres modalitats tumorals trobades en baixa freqüència son el càncer de mama i ovari.

En quan els tractaments s'han descrits diferents mètodes segons la localització del tumor. Si eren externs, s'utilitzava excisions i cauteritzacions i si no era possible, fumigacions, i aplicacions tòpiques de empastes fonamentalment de vegetals i finalment màgies i encanteris, ja que també en l'antic Egipte les malalties més greus eren considerades com un càstig Diví.

Ens podem preguntar quins criteris i fonaments es feien servir per aplicar un tractament específic, per una malaltia concreta. Sens dubte la capacitat *d'observació* empírica devia ser essencial per aquesta finalitat. Així doncs, en el papir de Kahum, (1800-1900 a.C) que és el més antic de tots, hi ha referències sobre malalties ginecològiques i es posa de manifest que pel control de l'embaràs, son adequats preparat vaginals fets en fulles d'acàcia, ja que els animals que menjant aquestes fulles tenen una baixa capacitat reproductora. Actualment sabem que derivats de l'acàcia immobilitzen els espermatozoides.





L'ONCOLOGIA GRECOROMANA: INICI DE LA MEDICINA RACIONAL

Fins ara, hem observat que tant en la cultura Mesopotàmica com l'Egipte, les causes de les malalties tenien un aspecte sobrenatural i on el Deus tenien la potestat de causar la malaltia o concedir la seva curació. En el pas del temps i en el àrea euro-mediterrània, sorgeix el pensament lògic de Grècia que donarà lloc als orígens de la medicina racional, on les figures més representatives son **Hipòcrates i Galeno**

La figura més representant és **Hipòcrates** nascut l'any 460 a.C a l'illa de Cos i mor el 377 a.C . La seva obra i pensament dura uns 300 any i es fonamenta en substituir l'explicació de la salut, per elements màgics o sobrenaturals per una teoria circumscribida a l' àmbit de l'esser humà i de la natura que l'envolta.

Sabem que en la seva joventut, Hipòcrates va realitzar nombrosos viatges, i entre ells a Egipte, i pel pròxim l'orient on s'especula que va adquirir una gran quantitat de coneixements, que varen forjar i consolidar la seva visió sobre la pràctica i l'ensenyança de la medicina.

Hipòcrates és el primer metge que desterra les creences populars i els mites que assenyalaven a forces sobrenaturals com a causes de les malalties i defensa que son degudes a factors dietètic, ambientals i a estils de vida. Encerta totalment. Si bé, aquest és un gran avançament, els limitadíssims coneixements anatòmics i fisiològics del cos humà, en aquesta època, varen ser un fre important per assolir progressos en el camp de la salut. La Medicina Hipocràtica, considera el ser

humà com un “mon en miniatura” i es fonamenta en l’idea que el nostre cos està format per quatre “*humors*”: *Sang, Bilis Negra, Bilis Groga i Flema*, i que estan en equilibri amb els quatre elements de la naturalesa, *Foc, Aigua, Aire i Terra*. Les malalties son causades per un desequilibri entre aquests elements.

Hipòcrates va donar una gran importància a la dieta per prevenir i superar las malalties. Va classificar el aliments en funció de les seves qualitats com *calent-fred i sec-humit* i aconsellava ingerir aliments en relació inversa al temperament de l’individu i estacions del any. Es curiós que aquest principi es troba també en l’antiga i en l’actual Medicina Xinesa.

A diferència de la medicina Egípcia, on a través de les mòmies tenim proves físiques de les malalties, en la medicina Greco-romana ens il·lustrem pel legat dels seus escrits. Es conserven 72 obres d’Hipòcrates i destaquem el *Corpus Hipocraticum, Epidemias i els Aforismes*.

En el *Corpus Hipocraticum* és on trobem el principi bàsic de la medicina Hipocràtica, “ser útil i no danyar” “*Primum non nocere*”. La medicina Hipocràtica era molt contrària a introduir elements externs, per curar les malalties, de tal manera que en el capítol VI de les *Epidemias* és on s’explica que el nostra cos reacciona enfront de les malalties i que per lo tant la millor teràpia, es aprofitar aquestes respostes naturals del cos “*similia similibus curantur*” concepte que va servir de base de la medicina homeopàtica de Samuel Hahnemann entre els segles XVIII-XIX.

Si bé, el mot “*Càncer*” s’atribueix a Hipòcrates, en les seves obres hi ha molt poques referències sobre la malaltia oncològica, tant sols hi trobem un esment clar en el llibres dels *Aforismes* on

s'indica que *“En un càncer ocult, no donar medicaments ja que no curen i moren més aviat. Si els deixeu viuen més”* Cal pensar que en aquella època, quan es diagnosticava un tumor estava ja en una fase molt avançada.

Galeno (130-200). Nascut a Pèrgamo, que formava part del mon Hel·lènic però romanitzat. Era fill d'una família benestant. Va estudiar en els millors centres de l'època; Esmirna, Corinto i Alexandria . Durant quatre anys va ser metge de gladiadors a Pèrgamo on va adquirir valuosos coneixements sobre anatomia i cirurgia. Va traslladar-se a Roma on va adquirir un gran prestigi que el va portar a ser metge dels emperadors Marc Aurelius i del seu fill Còmodo

Va practicar la lògica Aristotèlica per dotar de rigor científic a la medicina i va donar molta importància a la filosofia natural i l'ètica, característiques necessàries per ser un bon metge i no simplement un “receptador de medicaments”.

Va escriure més de quatre-cens tractats de medicina, entre ells un dedicat al tumors **“De tumoribus praeter naturam”** on descriu diversos tipus tumorals, les seves causes i tractaments. Considera que els tumors son un excés de Bilis Negra i seguint la tradició Hipocràtica, devia ser eliminada del cos. Però al contrari d'Hipòcrates, Galeno, afirmava que la farmacologia era necessària per ajudar al cos a eliminar la malaltia. Així en els tractaments dels tumors, Galeno indica que *si son petits, abans que la Bilis Negra es fixi i s'estengui a les parts afectades, el millor tractament és la cirurgia (exèresis) i cauterització del tumor (inici del bon pronòstic), però si el tumor te un excés d'acrimònia no és curable*. En quan els tractaments no quirúrgics, recepta un preparat a base de vegetals i minerals, formats per *“un purgant: Eleboro Negra, un empastament: Herba mora i una infusió de flors de zinc*.

Actualment sabem que del *Eleboro Negra* s'obtenen glucòsids que son útils per el tractament d'alguns tipus tumorals, els preparats amb els fruits de l'Herba Mora son utilitzats com analgèsics i les Flors de Zinc activen el sistema immunitari.

Si be no tenim informació sobre possibles treballs de recerca referents a la malaltia oncològica, Galeno va ser un excel·lent observador, qualitat imprescindible en un investigador. Va trobar que les malalties es manifesten a través símptomes i senyals (*semio* d'on es bé la *Semiologia* que encara estudiem en les nostres Facultats de Medicina) i així va poder diferenciar la pleuresia de la pulmonia i la hematèmesis de la hemoptisi. Podríem dir que Galeno va ser el primer investigador experimental de l'història del que tenim informació, ja que seva és la màxima "Curt i hàbil és el camí de l'especulació, però no condueix a res. Llarg i penós és el camí de l'experimentació però ens porta a conèixer la veritat".





L'ONCOLOGIA MEDIEVAL: DE L'HERÈNCIA GALÈNICA A LES UNIVERSITATS

L'edat Mitjana que compren des de la caiguda del Imperi Roma d'Occident el any 476 fins 1492 ó 1453 segons els historiadors, és defineix tot sovint com una etapa de foscor i barbàrie. No obstant en el àmbit de la Medicina és una època de contrast. Trobem que les malalties és basen amb els principis racionals galènics, però el fonamentalisme cristià de l' època imposa de nou el concepte del càstig Diví, que ja havia estat superat en la Medicina Galènica. Però per altra banda el món cristià té molts contactes amb la Medicina Islàmica, d'on adquireix grans coneixements que son recopilats i custodiats per la Medicina Monàstica. Finalment apareixen Escoles i Universitats on es comença a regular la professió mèdica i es qüestionen alguns preceptes Galènics.



Fig.3. Miracle representat en retaule de l'església de San Cosme i Damià de Burgos

En el àmbit de la salut, sota l'influència de la religió, unes de les figures Mediques més venerades durant l'època bizantina són el Sants Metges **Còsme i Damià** que segons les cròniques, mai cobraven per la seva activitat mèdica i que varen ser martiritzats per l'emperador romà Dioclecia l'any 303. Aquest metges son cèlebres per haver guarit un pacient que tenia un **tumor** en una cama. L'història narrada per Jacobo de la Voragine, explica que un noble tenia un tumor en una cama que no curava amb tractaments convencionals que l'hi causaven un gran dolor. Els metges Cosme i Damià van decidir amputar-li la cama i trasplantar-li la cama sana d'un servent que havia mort. Segons la crònica de l'època, el pacient el dia següent de la intervenció va aixecar-se i va fer vida normal.

En el metge bizantí **Pau d'Egina (607-690)**, és on trobem referències més serioses sobre els tractaments dels tumors. En un dels seus tractats descriu en detall com tractar una adenopatia en la zona cervical. *Indica que si les "escròfules" tenen membrana pròpia, són doloroses al tacte, són de gran dimensions i no curen amb l'aplicació de medicaments, s'han de considerar de naturalesa cancerosa i el millor és no fer res. Per contra si són petits i poc dolorosos al tacte es poden extirpar.*

La Medicina Islàmica és va desenvolupar paral·lelament a la Medicina Bizantina, forjant un dels escenaris més rigorosos en la Ciència Medieval, així la Medicina Islàmica aportar nombrosos coneixements que varen ser imprescindibles per aplicar nous conceptes en el tractament de les malalties, entre elles la Medicina Preventiva o Profilàctica i la creació d'Hospitals Públics amb una sorprenen organització sanitària i administrativa. La Ciència sempre avança gràcies a dues característiques fonamentals, els coneixements previs i l'intercanvi d'informació entres cultures. En l'Islàmic Medieval, van donar-se aquestes característiques d'una manera quasi perfecta. En l'any 637 els

musulmans s'apoderen de la ciutat Persa de Yundishapur (el sud-oest de l'actual Iran). En aquest moment la ciutat es trobava en el màxim del seu esplendor cultural, doncs en aquesta ciutat varen ser acollits el metges grecs expulsats de l'escola d'Edesa l'any 489 per l'Emperadors Zenón i els metges cristians de l'escola d'Atenes expulsats l'any 529 per l'Emperador Justinià. D'aquesta manera a Yundishapur es van reunir els coneixements Grecs, Hel·lenístics, i Perses a més dels Hindús i Xinesos gràcies als contactes dels metges Perses amb aquestes cultures. Els musulmans van assimilar tots aquests coneixements i els van traduir al àrab, convertint durant dos segles a Yundishapur com al centre més important del coneixement mèdic medieval. En el camp de l'Oncologia, trobem referències en **Avicena i Avenzoar**.

Avicena-Ibn Sina (980-1037). En la seva obra més coneguda el *Qanum* trobem indicacions sobre el tractament dels tumors seguint les normes Galèniques. Proposa *que si els tumors son petits, s'han d'extirpar i també els teixits circumdants per evitar la seva propagació*. (Precursor en la prevenció de les metàstasis)

Avenzoar- Abu Marwan ibn Zuhr (1092-1161). Metge Sevil·là que en la seva obra principal *Kitab at-Taysir (Assistències)* descriu els **tumors de mediastí**, indicant que els pacients perden molt de pes i moren ràpidament. Molt probablement està fent referència al càncer de pulmó. En quan els tractaments per prevenir els tumors, prescriu *beure en dejú Oximel amb aigua on s'ha bullit arrels de cardo corredor i fer sangries en certa freqüència en el braç dret. També indica que empastes de cardo corredor dissolen els tumors*.

En l'Europa Medieval, els monestirs varen desenvolupar diverses tasques primordials en el camp de la Medicina, així conservaren i traduïren al llatí els textos mèdics de la Grè-

cia antiga i alguns procedents del mon àrabs. Altres activitats importants, va ser la seva dedicació a la cura dels malalts, a més de la pràctica i de l'ensenyament de la Medicina. Aquesta dedicació a la pràctica i l'ensenyament de la Mèdica, va estar molt qüestionades per la jerarquia eclesiàstica de l'època, ja que es considerava que allunyava als monjos de la seves obligacions religioses. En els concilis de Reims (1131), Tours (1163) i Paris (1212) s'establiren les bases per concloure que el monjos només podien fer exclusivament una labor assistencial i no mèdica ni docent.

Durant aquesta època en l'àmbit de l'oncologia sobresurt una dona excepcional, **Hildegarde von Binge (1098-1179) (Santa Hildegarde de Binge)**. Nascuda a Bermershein en el si d'una família noble. Ingressà de molt jove en el convent de Disibodenberg d'on va ser Mare Abadessa. Entre moltes de les seves activitats, hi ha la pràctica de la medicina. En dos dels seus llibres mèdics *Liber simplicis medicinae* i *Liber compositae* troben referències sobre "preparats" mèdics per preveure i curar els tumors.

Per evitar l'aparició de tumors es recomana incloure " *preparats d'herbes amb sàlvia, gíngebre, fonoll, ruda, pebre blanc, tormen-til·la (dits de Santa Maria), rave silvestre, fulles i extractes de bardana, amb te de mil·fulles* ". Una vegada el càncer s'ha desenvolupat, recomana un combinat " *de fel d'anguila, gíngebre, pebre llarga, l'alfabrega, ivori en pols i una pols preparada a partir de pics voltor* "

Podem considerar que **Hildegarde** va ser una precursora de la profilaxis tumoral i també en la aplicació de tractaments no quirúrgics en els tumors. No tenim referències sobre l'eficiència de la seva metodologia, però actualment alguns de seus productes s'utilitzen en la Medicina Natural.

La renúncia de l'ensenyament de la Medicina en els monestirs, va afavorir la formació de Escoles de Medicina. La més coneguda és la de **Salerm** al sud d'Itàlia i molt a prop de Nàpols. Salerm va tenir un caràcter laic i multicultural i on l'ensenyança de la Medicina era primordialment pràctica. Entre els metges d'aquesta Escola i que estan relacionats amb la malaltia oncològica, destaquem **Constantí l'Africà** que va traduir del àrab al llatí nombrosos textos mèdics i **Guillem de Saliceto (1210-1280)** autor del tractat *Cirurgia* on es descriu com tractar quirúrgicament un tumor “*La malaltia del càncer només es pot curar mitjançant l'amputació del òrgan afectat, donat que les arrels del tumor ja han penetrat en l'interior del vasos que envolten el tumor. Per curar la malaltia cal extirpar aquests vasos juntament amb el tumor*” És sorprenent aquest grau d'observació en una època on la biologia tumoral era una totalment inexistent .

Al final de l'Edat Mitjana es dona un fet de gran importància en la història del coneixement, es formen les primeres Universitats. En el camp de la Medicina les Universitats de **Montpellier (1376)**, **Lleida- Studi Generale (1391)** i **Barcelona-Studi de Medicia (1402)**, son les primeres en reglamentar la utilització del cos humà, per l'estudi de l'Anatomia, fet que va permetre adquirir valuosos coneixements i desenvolupar noves metodologies en tots els àmbits de la Medicina.

En referència a la malaltia oncològica, destaquen dos metges de la Universitat de Montpellier, **Guy de Chauliac (1298-1368)** i **Johanes de Ardene (1307-1380)**.

Guy de Chauliac en el seu llibre *Chirurgia* indica que les ulceracions poden degenerar en càncer i que el tractament “*només és factible si el càncer és petit i no està ulcerat*.” Recomana fer una vida ordenada en el menjar i les activitats socials. En el càncer de colon va aplicar l'extirpació quirúrgica i la utilització del arsènic càustic.

Johanes de Ardene (1307-1380) que descriu per primera vegada el càncer de recte i el diferencia del càncer de colon. Indica que el càncer de recte es palpable per via anal i descriu les seves característiques macroscòpiques, suggereix que no te curació si és “*dur com una pedra i obstrueix el canal anal*” (malaltia avançada)





L'ONCOLOGIA EN EL RENAIXEMENT: L'IMPORTÀNCIA DE L'ANATOMIA

En el marc de la Història, el Renaixement és l'inici de la Edat Moderna, època en que convergeixen grans fets com son la caiguda de Constantinopla, la invenció de l'impremta i el descobriment d'Amèrica. En Medicina, un dels fets més important, és la publicació de **Vesalius (1514-1564)** *De humani corporis fabrica* on no solament descriu i il·lustra per primera vegada els òrgans i sistemes de cos humà, sinó que a més, posa en qüestió la teoria de **Galeno** sobre el càncer, ja que no troba en les seves disseccions del cos humà, la Bilis Negra, causa d'aquesta malaltia segons la Medicina Galénica. Sens dubte el treball Anatòmic de **Vesalius**, va revolucionar la forma d'estudiar i d'interpretar la Medicina i va establir les bases per buscar explicacions de les malalties a partir del raonament i la experimentació.

En l'àmbit de la Medicina tumoral són poques però interessants les referències que hi trobem. Destaquem tres fets importants. En primer lloc el metge Florenti, **Antonio Benivieni (1443-1502)**, que es considera el precursor de l'Anatomia Patològica. En el seu tractat *De Abditis Morborum Causis* descriu amb detall un tumor gàstric després d'una autòpsia i ho relaciona molt raonablement amb la clínica que patia el pacient.

Un personatge peculiar fou **Theophrastus Bombast von Hohenheim (1493-1541)** mes conegut com **Paracelso**. Aquest prohom, entre altres tractaments, considera que els minerals tenen un poder de curació sobre els tumors, afirma que "*l'argila roja , verda i blanca barrejades en certes plantes podien curar el càncer* " també al·lega que "*el cartílag de tauró és un inhibidor*

del creixement tumoral". En el camp de la farmacologia elabora i prescriu un preparat format per "*vi blanc, safrà, clau, canyella, altres substàncies i opi*" que anomena **Làudan**. **Paracelso** indica que en pacients de càncer, per esmorteir el dolor és adequat prendre Làudan .Es podria considerar a **Paracelso** com el precursor dels tractaments *pal·liatius*.

També un fet important per l'oncologia en aquest període, és la diferenciació clínica macroscòpica entre tumor maligne i benigne que va descriure **Gabriel Fallopio (1523-1562)**. Aquest autor identifica com a tumors malignes "*masses irregulars de consistència dura ,multi lobulats i extensió al teixits veïns*" característiques que són vàlides actualment.

En l'òrbita de la Medicina, el descobriment d'Amèrica va suposar l'arribada d'una gran quantitat de plantes desconegudes en Europa i que foren de gran importància per el futur de la farmacologia. Una d'aquestes plantes fou el tabac. Els descobridors Espanyols observaren que els indígenes inhalaven el fum de les fulles d'aquestes plantes (que anomenaven *Cohiba*) com a producte de consum habitual durant les seves festes i rituals. En l'any 1559 el metge **Francisco Hernández Boncallo**, té el dubtós honor d'introduir la llavor i cultivar la planta del tabac en la seva finca de Toledo (*cigarral* i d'aquí el nom de cigar). Ràpidament l'hàbit de fumar s'estén per tot Europa. L'any 1569 l'ambaixador Francès a Lisboa **Jean Nicot** (d'aquí el nom nicotina) introdueix el tabac a la cort francesa i on la reina **Catalina de Mèdici** el consumeix per pal·liar els mals de cap i depressions, fet que afavoreix que la costum de fumar es converteixi com un exercici "*sa*" i de distinció en totes les cort Europees, tant és així que en alguns llocs la planta del tabac se l'anomenà "*Herba Santa*".

L'oncologia en el segle XVII: Tabac i càncer de pulmó

Com sempre sol passar quan apareix una nova moda, hi ha detractors i defensor. Un dels primers detractors del fumar, i no per motius de salut, va ser el rei anglès **Jacobo I** que l'any 1609 va crear un impost sobre el tabac, indicant a més que *“el consum de tabac era repugnant a la vista, odiosa per l'olfacte, nociu pel cervell, perillós pels pulmons i pel seu fum negre i pudent molt semblant a fum de l'infern”*. Anys més tard, el 1621, el papa **Urbà VIII** dictà una butlla on s'excomulga a tot aquell que *“fés us d'una substància tant degradant per l'ànima i per la salut de cos”*. Aquests es poden considerar com els primers intents (sense èxit), per la prevenció del càncer de pulmó i altres malalties provocades per l'hàbit tabàquic .



Fig.4. Butlla dictada per Urbà VIII per castigar el fumadors

Les primeres informacions que relacionen el tabac i el càncer de pulmó, les coneixem gràcies el metge **Francisco de Leiva i Aguilar** que l'any 1634 publicà el llibre *“Desengaño sobre el mal uso del tabaco”* on de manera molt acurada clínicament, descriu el símptomes del càncer de pulmó, entre ells el fet “de

expectorar sangre". Un altre esdeveniment mèdic de l'època que demostra una relació directa entre el tabac i el càncer de pulmó, el trobem el treball anomenat "*Práctica y teórica de las apostemas en general y en particular*" publicat l'any 1692 per el metge **Pedro López de León** on descriu que "*en las autopsias de fumadores no es infrecuente observar en los pulmones masas de coloración negruzca*"

Com en èpoques anteriors, el tractament dels tumors era principalment quirúrgic, mentre que els tractaments mèdics, incipients, poc desenvolupats i molt poc eficients, fracassaven ja que es donaven quan la malaltia era avançada. D'aquests fets es tenen notícies gràcies a les cròniques de les cases reials de l'època. Així sabem que les reines **Anna d'Austria (1601-1666)**, i **Mariana de Neoburgo (1667-1740)** varen morir d'un càncer de mama molt avançat i que van ser tractats amb un preparat a base de "*pols de cicuta i belladona, pedra de bauce calcinada, purgant d'escamonea, sangries i aigua de cal*". Una altra recepta molt popular per pal·liar els dolors, era la del metge **Thomas Sydenham (1624-1689)** que consistia en "*opi d'Esmirna, safrà tallat, canyella, clau i vi de Màlaga*"





LA IL·LUSTRACIÓ: IMPORTÀNCIA DE L'ANATOMIA I LA CIRURGIA EN EL DESENVOLUPAMENT DE L'ONCOLOGIA

Durant aquest període la dissecció Anatòmica ja és una pràctica habitual en les Facultats de Medicina. Una de les personalitats més rellevants d'aquesta època va ser **Giovanni Battista Morgani (1682-1771)**, Professor d'Anatomia de la Facultat de Medicina de Bolonya. L'any 1761 Morgani publicà "*De Sedi-bus et Causis Morborum per Anatomen Indigatis*" (*Sobre les localitzacions i les causes de les malalties investigades anatòmicament*) treball realitzat en 700 autòpsies i on de manera molt detallada, es descriuen anatòmicament i per primera vegada tumors de pàncreas, estómac, recte i mama. Es pot considerar que amb Morgani, comença de forma seriosa l'Anatomia Patològica.

En el segle XVIII hi ha un gran desenvolupament de les tècniques quirúrgiques, activitats que s'ensenyaven en centres anomenats **Col·legits de Cirurgia** i que estaven al marge de les Universitats on s'impartia la docència de la Medicina. L'expansió i el prestigi dels Col·legits de Cirurgia foren els factors que facilitaren la unió de la Cirurgia i la Medicina en un sol ensenyament. Entre els Col·legits de Medicina més importants d'aquesta època sobresurten els de **Paris, Londres, Cadis i Barcelona**. Un fet molt important és que els cirurgians més influents d'aquest Col·legits, eren també uns grans Anatomistes que varen tenir una destacada activitat en el camp de la cirurgia oncològica. Entre els més influents trobem, **Jean Louis Petit (1644-1760)** cirurgià i gran anatomista de l'Hospital de la Charité de Paris, que descriu el triangle de la zona lumbar,

limitada per els múscles dorsal ample, obliqua extern i cresta ilíaqües i que encara s'estudia en las nostres Facultats de Medicina amb el món de triangle de Petit. En el camp de l'oncologia va defensar la mastectomia radical juntament amb la exèresis dels ganglis axil·lars, ja que de forma adient, va concloure que aquesta era una pràctica quirúrgica per prevenir possibles recaigudes.

Un contemporani de Petit va ser **François Le Dran 1685-1770**) un dels cirurgians més importants de l'època. Les seves intervencions quirúrgiques en pacients oncològics li van permetre observar com el tumor es dissemina per l'organisme, i va postular que *"el tumor es desenvolupa localment però s'estén a través del ganglis limfàtics"* observació totalment vàlida en l'actualitat

De la *"Companyia de Cirurgians-Barbers d'Anglaterra"* sobresurt **Percivall Pott (1714-1788)**, que a més de ser un excel·lent traumatòleg, va ser un extraordinari observador, fet que li va permetre descobrir que els joves i sobre tot els nens de 8 anys que feien les tasques d'escuradors de xemeneies, presentaven amb freqüència unes "berrugues" en la pell que recobreix els testicles (escrot). En els seus treballs Pott indica, que aquestes *"berrugues provocades per el sutge de les xemeneies"* devien ser extirpades el més aviat possible, del contrari, progressava donant lloc a un tumor testicular que no tenia tractament. Pott es el primer que relaciona una activitat laboral i el risc de desenvolupar un tumor.

En el nostre país varen destacar el **Col·legit de Cirurgia de Cadis (1748)** i el **Col·legit de Cirurgia de Barcelona (1760)**, fundats tot dos per **Pere Virgili (1694-1766)**. En el camp de la cirurgia oncològica d'aquestes escoles només tenim referència de **Antoni de Gimbernat (1734-1816)** que en l'any 1772 sent

Professor d'Anatomia del Reial Col·legi de Cirurgia de Barcelona, descriu per primera vegada les característiques anatòmiques entre les hernies femorals i crurals i publica el seu tractat *“Nuevo método de operar en la hernia crural”* i on fa referència a diferenciar entre una *“tumoració herniada i una tumoració no herniada, que presenta característiques humoral i dura”*. El seu mètode quirúrgic va ser molt popular en tota Europa i principalment en la França Napoleònica. Al finalitzar la guerra del Francès, Gimbernat va ser expulsat per afrancesat de tots els seus càrrecs acadèmics i professionals. Va morir a Madrid als 82 anys casi cec i a la misèria.

A finals del segle XVIII, la Acadèmia de Ciències de Lyon, estableix un premi per el millor treball sobre el tema **“Que és el càncer”** el premi va ser per la tesi doctoral presentada per el **Dr. Bernard Perylhe (1735-1804)**, a qui podem considerar com el primer investigador en el camp de l'oncologia experimental. Perylhe es pregunta per les causes i la naturalesa del tumors i arriba a la conclusió que el càncer es conseqüència de matèries putrefactes *“Ichorous matter”* que surten dels ganglis limfàtics i estimulen la formació dels tumors. Per provar la seva teoria, injecta extractes de tumors mamaris sota la pell de gossos, que mantenia i controlava des de la seva pròpia casa. Òbviament els resultats no varen ser satisfactoris i molts dels pobres animals varen ser sacrificats per el criats per evitar el dolors que els hi provocaven les ulceracions.

Un fet molt rellevant d'aquesta època és que, per primera vegada, emergeix la necessitat de cuidar el malalts de càncer de forma col·lectiva i aïllant-los dels altres pacients. Amb aquesta finalitat el canonge de la catedral de Reims, **Jean Godinot (1661–1739)**, va reunir una quantitat suficients de recursos per construir un petit hospital, que a l'any 1740 va ser inaugurat amb el nom de **“Hospital des Cancers”** amb 8 pacients de

càncer, 5 dones i 3 homes. Les creences i la por de que al càncer era una malaltia contagiosa, va forçar a les autoritats a clausura l'Hospital i re col·locar-lo fora dels límits de la ciutat. Cal assenyalar que actualment a la ciutat de Reims hi ha un prestigiós centre de recerca amb el nom de Institut Jean Godinot ,en honor qui va fundà el primer Hospital Oncològic.





L'ONCOLOGIA EN EL SEGLE XIX : INICI DE L'ONCOLOGIA FONAMEN- TAL, LA CIRURGIA ONCOLÒGICA I DE L'ONCOLOGIA MÈDICA

L'Oncologia Fonamental: Naixement de l'Embriologia i d'una nova visió de l'Oncologia

Al finals del segle XVIII, l'estudi topogràfic i descriptiu del cos humà i d'altres espècies animals, estan quasi finalitzats. Amb el suport dels emergents avenços tecnològics del segle XIX, els científics d'aquesta època estan en condicions favorables per preguntar-se; com són, com funcionen i com es formen totes les estructures anatòmiques que forgen un cos animal. Per començar ha donar resposta algunes d'aquestes qüestions, apareixen noves disciplines científiques, com *la Histologia, la Fisiologia i l'Embriologia*.

En el terreny de l'Oncologia, les descobertes en el àmbit de l'Embriologia, varen contribuir a conformar una nova visió del càncer, que com veurem més endavant, van establir els fonaments per comprendre les teories que actualment tenim sobre l'origen de la formació tumoral. Han passat quasi dos segles per comprendre i comprovar la significació de la re expressió dels gens embrionaris en la formació tumoral.

En el camp de la recerca i de les noves teories oncològiques, destaquen en aquesta època i de forma cronològica els personatges següents: **Karl Ernest von Baer (1792-1876), Robert Remak (1815-1865), Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902), Julius Friedrich Cohnheim (1839 – 1884) i Francesco Durante (1844-1934).**

Karl Ernest von Baer es pot considerar com el pare de l'Embriologia. En l'any 1827 va descriure per primera vegada el òvul dels mamífers, culminant l'estudi que va iniciar De Graaf dos cents any endarrere. A partir del òvul fecundat, descriu la formació del embrió del pollastre mitjançant el plegament i proliferació de fulles de teixits que anomena "*fulles blastodèrmiques o germinals*". Conclou per primera vegada i encertadament, que tots els òrgans del cos, provenen de les "*fulles blastodèrmiques o germinals*". Els treballs de von Baer, varen ser completats per el metge i embrióleg **Robert Remak**, demostrant que durant l'inici del desenvolupament embrionari apareixen tres capes de teixits que anomena, ectoderma, mesoderma i endoderma, donant lloc cada una d'elles a teixits i òrgans concrets. Com a metge, va observar "*que totes les cèl·lules animals surten de les cèl·lules embrionàries per la divisió progressiva dels seus nuclis*" i que "*els tumor malignes, tenen una aparença més semblant als teixits embrionaris que no pas el teixits adults*". Sembrant amb aquestes apreciacions, la primera llavor per començar a comprendre de manera racional, la gènesis del càncer.

Els treballs de Remak, varen transcórrer paral·lelament amb el treball de **Rudolf Ludwig Karl Virchow**, ambdós varen ser alumnes de **Johannes Peter Müller (1801–1858)** a la Universitat de Berlín. Va ser Müller, qui els hi va transmetre el suggeriment de que la cèl·lula cancerosa s'origina d'una cèl·lula "*especial*" i que anomenà "*blastema*", actualment i com expliquem més endavant, a la cèl·lula que origina un tumor l'anomenem "*stem tumoral*".

Encara que Remak, suggerint que "*un tumor pot créixer a partir de qualsevol cèl·lula dels teixits derivats de les tres capes embrionàries*", i així anticipant-se al que més tard seria la teoria cel·lular, la seva condició de jueu no l'afavorí per aquets guardó, i la Medicina de l'època dona l'honor a **Virchow** de ser el seu

descobridor , resumida amb la famosa frase,de que “***Omnis cellula ex cellula***” “*tota cèl·lula deriva d'un altre cèl·lula existent*”. Virchow, al contrari de Remak, considera que l'origen de la formació tumoral és “*conseqüència de la irritació severa d'un teixit i que aquesta irritació és propaga en forma líquida, afavorint l'extensió de la malaltia*” afirma també que “*els tumors només s'originen en els teixits connectius*”. Virchow va desenvolupar una gran tasca per descriure i explicar a nivell cel·lular l'origen de moltes malalties, i per això és considerat el pare de l'Anatomia Patològica. Va ser l'autor que va definir el conceptes de *Hiperplàsia* i *Metaplàsia* i que els va associar al processos per neoplàsics.



Fig.5 Julius Cohnheim un dels primers científics que relacionen les cèl·lules embrionàries i les tumorals

Un alumne de Virchow, **Julius Friedrich Cohnheim (1839-1884)**, va ser un eminent fisiopatòleg, i investigador en el camp de la patologia experimental. Publicà treballs sobre temes diversos, com l'oclusió de les arteries coronaries o la propagació del germen de la tuberculosi per els diferents teixits animals. En el àmbit de l'oncologia, analitzà amb molta cura la histologia dels teratocarcinomes, observant que en aquests tumors, coexisteixen teixits tumorals, teixits adults i teixits embrionaris,

fet que el porta a suggerir que *“els tumors es formen a partir de grups de cèl·lules embrionàries que es mantenen com a tals, en els teixits adults i que poden quedar en estat de latència durant molt de temps, activant-se per donar lloc a un creixement anormal”*. Sens dubtes aquestes afirmacions son de rabiosa actualitat, ja que els estudis més actuals ens demostren que l'activació i el creixement tumoral, es donen per la re-expressió anormal de gens embrionaris i que fins aquests moment estaven en estat silent. Cohnheim va morir prematurament a Leipzig per complicacions d'una artritis gotosa.

Una altra descoberta important la va realitzar el **Theodor Boveri (1862-1915)**. Aquest Biòleg Alemany treballant amb erions de mar, va demostrar que la integritat cromosòmica era necessària per el bon desenvolupament del teixits, a més va assenyalar que les mutacions somàtiques en una sola cèl·lula era suficient per iniciar una neoformació.

Malgrat tots aquests avenços i teories, no hi havien proves experimentals concloents per garantir la possible ontogènia de la cèl·lula tumoral així com el seu comportament biològic. Aquestes circumstàncies no eren favorables per trobar fàrmacs adequats pel tractament dels tumors, i es continua aplicant preparats de dubtosa eficiència, com el licor de Fowler (Àcid arsènic sub-carbonat de potassa o sal de tàrtar), clorur de bari, iode, carbó animal i la cicuta. Per això el tractament d'elecció en aquesta època, era la cirurgia.

La Cirurgia Oncològica

En aquest segle, es donaren dos esdeveniments que van permetre posar els puntals per establir l'inici de la Cirurgia Oncològica. El primer va ser l'anestèsia, que el 16 d'octubre de 1846 va

permetre al **Dr John Collins Warren** extirpar un tumor de coll en un pacient oncològic utilitzant l'èter com anestèsic. L'altre avenç molt important d'aquest segle, va ser l'aplicació de normes d'asèpsia (**Ignác Fülöp Semmelweis 1818-1865**) tant per el material quirúrgic com per el personal sanitari. Aquest fets varen afavorir un cert increment de la supervivència i això facilita el seguiment clínic dels pacients quirúrgics. Cal senyalar que la cirurgia oncològica d'aquesta època estava en mans de destacats anatomistes. L'àmbit on es desenvolupa més la Cirurgia Oncològica, va ser en els tumors de colon. La primera intervenció d'un tumor de recte la va realitzar el 1826, un metge del l'exercit de Napoleó, **Jacques Lisfranc de St Martin (1790-1847)**. L'any 1839 el metge Francès **Jean Zulema Amussat (1796-1856)**, que no estava en cap Hospital de primera línia ni era Professor de cap Facultat de Medicina, va millorar la tècnica de **Lisfranc** i va demostrar que la peritonitis post quirúrgica podia defugir, si es realitzava una colostomia lumbar extraperitoneal. Aquesta tècnica quirúrgica va ser millorada el 1844 per **Denonvilliers (1808-1872)** Professor d'Anatomia i de Cirurgia de l'Hospital de Dieu de Paris. Anys més tard el 1868, un altre eminent Anatomista, **Heinrich von Waldeyer-Hartz (1836-1931)**, va pronosticar que les cèl·lules tumorals es podrien desplaçar a través dels ganglis limfàtics, fet de gran importància per comprendre el camí de les metàstasis. Tant **Lisfranc**, **Denonvilliers** com **Waldeyer**, són encara referents per els nostres estudiants de Medicina en l'assignatura de Anatomia Humana.

En la Catalunya del segle XIX, sobre surt el **Dr Salvador Badia i Andreu (1847--)** nascut a Torelló. Estudia a la Facultat de Medicina de Barcelona i es forma a Alemanya. Es va doctorar el 1870 i va ser metge de l'Hospital Garde de Corps de Berlín. Per la seva tasca en la gerra del 1870, va ser condecorat amb la creu de la Corona de Prússia. La seva estada a Alemanya li

va permetre conèixer el treball de Samuel Frederick Christan Hahnemann (1755-1843) qui va ser el fundador de la Medicina Natural Homeopàtica, Badia, va esdevenir un gran entusiasta i activista de la doctrina vegetariana i de l'homeopatia. El 1874, com a Professor auxiliar d'Anatomia de la Facultat de Medicina, s'interessa per l'oncologia i tradueix de l'Alemanys el "*Compendio de Oncologia. Tratado de los Tumores. Anatomia y de la Clínica*" del Professor A. Lücke de Berna, text que va ser pioner per tractar aspectes tant d'Oncologia Fonamental com de l'Oncologia Mèdica. Va tenir una gran difusió en les Facultats de Medicina de l'època. A l'any 1876, va publicar "*Del Origen del Càncer. Con relación a su tratamiento*" i que va presentar a l'Acadèmia Mèdica-Farmacèutica de Barcelona de la que era Vice-President. En aquesta publicació **Badia**, suggereix aspectes que actualment són de gran actualitat. En relació al tractament del tumor, i influenciat per la Medicina Natural Homeopàtica, manifesta que en alguns casos el càncer pot tenir una curació "*espontània*", i d'una manera velada troba l'explicació en una hipotètica predisposició "*immunitària*" del pacient en front al tumor. Per altre cantó, per explicar l'origen de la formació tumoral, considera que alteracions en la col·locació de les cèl·lules embrionàries durant el desenvolupament, poden ser un hipotètic factor per explicar l'ontogènia tumoral. Certament idees excèntriques per l'època, on l'Oncologia es considerava com una part de la Cirurgia, i que molt pocs cirurgians la practicaven. Han passat casi 120 anys perquè la poderosa indústria farmacèutica comenci ha invertir en aquests camps de la recerca.

La Radioteràpia i l'Oncologia Mèdica

En aquesta etapa de la història de la Medicina, els tractaments no quirúrgics de la malaltia oncològica, eren pràcticament in-

existents, fonamentalment eren de caire pal·liatiu i de molt poca eficiència, per això l'Oncologia Mèdica, tal com l'entemen actualment, no estava ni tan sols proposada com especialitat Mèdica. Però si es donà un fet de cap dalt importància i que va permetre diagnosticar i aplicar tractaments no quirúrgics als malalts oncològics, estem parlant del descobriment del raigs X i la seva utilització com eina de diagnòstic i terapèutica pel càncer.

El 8 de Novembre de 1895, **Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923)** Professor de Física de la Universitat Alemanya de Würzburg, va descobrir un tipus de radiació que travessava cossos opacs, enfosquia les plaques fotogràfiques i produïa centelleig en els cristalls de bari, platí i cianur. Per la naturalesa desconeguda d'aquesta radiació, l'anomena Raig X (RX). **Röntgen**, presenta ben aviat el seu descobriment a la Societat Física-Mèdica de Würzburg, que tingué una gran repercussió i on es va veure molt clar, que aquest descobriment, tindria importants aplicacions pràctiques tant el camp de l'indústria com de la Medicina, encara que també, va tenir els seus detractors, com el Catedràtic d'Anatomia de la Facultat de Medicina Dr.**Letamendi**, que ho va qualificar de "*simples ombres xineses*". Es necessari assenyalar que si bé, algunes biografies expliquen que **Röntgen** tenia un caràcter "esquerp" també era un persona de gran vàlua científica i sobre tot ètica. El seu descobriment no passà desapercebut per les companyies industrials que li feren una proposta milionària, per patentar i explotar privadament els RX. **Röntgen** al·legà que "*d'acord amb la noble tradició dels Professor Alemany, les descobertes científiques en les Universitats no podien quedar en mans de l'indústria privada*", i així declinar la substanciosa oferta econòmica. L'escala de valors, eren unes altres.

En el camp del diagnòstic oncològic, la primera observació la realitzar el cirurgià **Franz König (1832-1910)**, al comprovar

al RX, que en una cama amputada s'amagava un carcinoma. Aviat es va comprovar que els RX tenien efectes biològics sobre la pell, fet que va fer explorar la seva utilitat com a eina terapèutica. L'any 1896 **Grubbe** tracta un tumor de mama amb RX, dos anys més tard, **Stenbech i Sjögren** presenten en un congrés internacional dos cassos de càncer de pell curats amb RX.



Fig.6 Quadre fet per els estudiants de Medicina al 1906.
El Dr Comas està representat amb una càmera fotogràfica

A la Catalunya de la renaixença, destaca el **Dr Cèsar Comas i Llabería**, que l'any 1896, era estudiant de 6è de Medicina i fotògraf de la Facultat, i s'interessa ben aviat per el descobriment dels RX. El **Dr. Comas**, es un exemple del metge visionari, intuïtiu i perseverant. Un any després de la descoberta dels RX, ja publica un treball als *Archivos de Ginecopatía, Obstetricia y Pediatría* que versa sobre la troballa de cossos estranys en l'interior del cos humà i de lesions òssies. Al mateix temps, juntament amb el seu cosí el **Dr. Agustí Prió**, comencen una tasca de difusió i de docència de la Radiologia i Radioteràpia a Catalunya i Espanya. En el camp del tractament, informen l'any 1899, a la Reial Acadèmia de Medicina, de "*Un caso de epiteloma de cara curado mediante los rayos Röntgen*". El desenvolupament i perfeccionament dels aparells de RX, permeten obtenir radiacions més penetrants, que s'utilitzen per tractar tumors inoperables en aquesta època.

Paral·lelament la descoberta dels RX per **Röntgen**, el físic francès **Bequerel**, el 1896, descobreix que l'urani, molt present a la natura, emetia unes radiacions que també podien velar una placa fotogràfica no exposada a la llum. L'any 1898, el matrimoni de físics **Pierre i Maria Curie**, treballant en condicions molt precàries, descobreixen un nou element químic, que anomenem Radium. Detectant amb sorpresa, que aquest element és capaç de provocar lesions cutànies similars a una cremada solar. Com a conseqüència d'aquesta observació, i en una època sense antibiòtics ni antiinflamatoris, també el radium, comença a utilitzar-se en alguns processos benignes i en el càncer. **Bell**, el 1903 prescriu per primer cop la utilització del radium que tot seguit s'aplica a tumors de fàcil localització i visualització, com mama, coll uterí i llengua. Malauradament, es desconeixien dels efectes perniciosos de les radiacions en exposicions prolongades, i al no utilitzar-se mesures protectores, molts dels professionals de la medicina, varen desenvolupar processos tumors. El **Dr Comas**, i el **Dr Prió**, desenvoluparen un epiteloma maligne que els provocà l'amputació del braç esquerre i més tard la mort. **Marie Curie**, com a conseqüència de la seva prolongada exposició al radium, desenvolupà una Anèmia aplàstica que li va provocar la mort.





L'ONCOLOGIA EN EL SEGLE XX: INICI DE L'ONCOLOGIA MODERNA

És durant el segle XX, quan tenen lloc un conjunt d'esdeveniments científics, que donen lloc a una eclosió de resultats teòrics i pràctics, que permeten elaborar variades teories sobre l'origen i desenvolupament del càncer, i segons els coneixements del moment, proposar els tractaments més apropiats.

Cronològicament i en funció dels descobriments científics, podem distingir quatre períodes ben definits: 1) De l'any 1900 a 1940, 2) de l'any 1940 a 1990, 3) de l'any 1990 a 2000 i 4) de l'any 2000 a l'actualitat.

L'Oncologia del primer període -1900 a 1940

Durant aquets anys, es quan s'originen una seqüència de fets que comencen a aportar la llum necessària per intuir, quins són alguns dels possibles mecanismes que intervenen en la transformació d'una cèl·lula normal a tumoral. Per altra banda, el desenvolupament de la química i la bioquímica, durant aquets període, permeten iniciar els treballs sobre el metabolisme de les cèl·lules tumorals.

Un fet aparentment tangencial a la investigació oncològica, té lloc durant la I guerra mundial i concretament l'any 1915, quan les tropes alemanyes bombardegen amb un compost químic anomenant "gas mostassa" les tropes franceses atrinxerades a la ciutat Belga de Ypres, també l'exercit Espanyol, durant les guerres del Rif (1921-1927) varen

bombardejar la població civil berebers rifenys amb questa substància química. Entre el molts efectes devastadors del “gas mostassa” els metges observen en les autòpsies dels morts per efectes del gas, hi havia una gran reducció de limfa, fet, que com exposem més endavant, va ser aprofitat per tractar el limfomes.



Fig.7 Imatge del Dr Francis Peyton Rous

Un dels primer treballs, en el camp del transplantament dels tumor, els va realitzar **Francis Peyton Rous (1870-1970)**. Rous era natural de Baltimore, el 1900 va iniciar els estudis de medicina a la Universitat John Hopkins, que va haver d'abandonar momentàniament per contraure una tuberculosi, malaltia d'extrema gravetat en aquella època. Un cop superada la malaltia, finalitza els estudis de medicina però la seva vocació no era la medicina assistencial, si no que era la recerca mèdica. Després d'una estància a la Universitat de Dresden, per adquirir coneixements d'Anatomia Patològica, torna als Estats Units, on troba feina al Institut Rockefeller. Es en aquesta institució, on s'inicia el desenvolupant de línies d'investigació que marcaran el futur de la recerca oncològica.

L'any 1911, Rous publica el treball "*A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. J Exp Med. 1911; 13: 397-411.*" En aquesta publicació, demostrà que un tumor (sarcoma) de pit d'una gallina de la raça Plymouth Rock, convenientment triturat i seguidament filtrat, pot ser injectat a una altra gallina on es desenvoluparà un nou tumor.

Inicialment es desconeixia quin era “*l’agent filtrable*” responsable d’aquets fet, alguns anys més tard es demostrà que era un agent víric, i s’anomenà Virus del Sarcoma de Rous (RSV). L’any 1966 Rous va rebre el premi Nobel per aquests treballs. Cal assenyalar, que encara que el RSV va ser el primer virus aïllat d’un tumor sòlid que podia ser trasplantable i transmetre el càncer a un altre animal, no va ser en realitat el primer virus aïllat en una neoplàsia. Aquest honor correspon a dos metges danesos, **Ellermann i Bang** que varen aïllar un “*agent filtrable*” procedent de les cèl·lules sanguines d’un pollastre que tenia una leucèmia eritro-mioblàstica aguda, en aquells anys la leucèmia no es considerava una malaltia oncològica, i aquest treball va quedar en l’oblit.

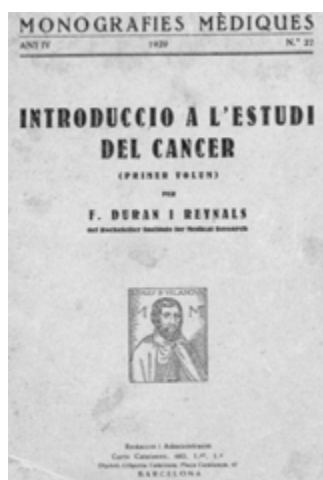


Fig.8 Portada del treball publicat per Dr Duran i Reynals el 1929

És a finals del segle XIX quan la química orgànica, reflexiona sobre quines són les transformacions d'energia que acompanyen el processos biològics, i d'aquesta manera neix el concepte de **metabolisme**. A principis del segle XX, ja hi han suficients dades teòriques i experimentals per iniciar el estudi del metabolisme del càncer. Molts dels coneixements que tenim amb relació al metabolisme del les cèl·lules tumorals i embrionàries, a principis del segle XX, ens han arribat a través del treball de **Francesc Duran i Reynals** publicat a la revista **Monografies Mèdiques nº 27 any 1929**, amb el títol de “**Introducció a l'Estudi del Càncer**”. En aquests primers anys del segle XX, Duran i Reynals, treballava al Rockefeller Institute for Medical Research, on el seu gran prestigi, com a metge investigador del càncer li va permetre estar al màxim nivell dels coneixements de l'època.

Metabolismes proteic. Els treballs de **Abderhalden i Turró (1916)** sobre “*ferments*” tissulars aporten una nova visió sobre el metabolisme proteic dels tumors. Es posa de manifest que el teixit cancerós és més ric en ferments proteolítics que els teixits normals. Paral·lelament s'observa que el teixit tumoral s'autolitza més ràpidament que el teixit sa . Per primer cop, s'exposa la hipòtesi, que les degeneracions tissulars poden explicar-se per causa d'una interrupció de l'aport sanguini. Un fet a destacar, és el treball de “*Edlbacher, S and Merz, K. W. Über den Stoffwechsel der Tumoren. I. Mitteil. Ztschr. physiol. Chem., 171: 252- 63, 1927*”. En aquesta publicació, posen de manifests que l'enzim que degrada l'Arginina, l'Arginassa, és molt elevada en el tumors en comparació als teixits normals. Tan mateix assenyalen que els **teixits embrionaris** presenten, al igual que els tumors, alts nivells de l'enzim Arginassa. Malauradament aquesta línia de treball, com d'altres, han estat abandonades, i no s'han reemprés fins els inicis del segle XXI.

Metabolisme Lipídic. Sí bé, els coneixements del metabolisme proteic dels tumors, són escassos, no es pot dir el mateix del metabolisme lipídic. Durant els anys 20, és desenvolupa una tècnica que permet quantificar el grau de lipòlisi de qualsevol teixit. Els valors obtinguts es representen a través de gràfiques que mostren les corbes lipolítiques del teixit analitzat. Aquests treballs realitzats entre els anys 1920-1925 per **Kanematsu Sugiura (1890 – 1979)** posen de manifest la baixa capacitat lipolítica que tenen els teixits tumorals en comparació als teixits normals. A més observa, la particularitat, que com més maligne és un tumor menys poder lipolític té. S'observa, també, que els teixits embrionaris presenten, al igual que els teixits tumorals, una baixa capacitat per metabolitzar les grasses. De nou trobem similituds a nivell metabòlic, entre els teixits tumorals i embrionaris.

Metabolisme dels Hidrocarbonats



Fig.9 Dr Otto Heinrich Warburg Nobel de Medicina al 1931 per les recerques en el metabolisme de la glucosa

Un dels científics més importants dels inicis del segle XX, va ser el **Dr Otto Heinrich Warburg (1883-1970)**, que l'any 1931 va rebre el premi Nobel de Medicina i Fisiologia per el treball publicat a l'any 1929 (*O. Warburg, K. Posener, E. Negelein: Ueber*

den Stoffwechsel der Tumoren; Biochemische Zeitschrift, Vol. 152, pp. 319-344, 1924). En les seves investigacions, Warburg, va observar dos fets capitals. En primer lloc, que les cèl·lules tumoral en condicions aeròbiques capten la glucosa per obtenir energia, però el metabolisme de la glucosa no segueix la via de la fosforilació oxidativa, que fa un teixit sà, sinó que, segueix la via de la glicòlisi donant lloc a grans quantitats d'àcid làctic. Si es repeteix l'experiment, però en condicions anaeròbiques, també es segueix la via glicolítica, i la quantitat d'àcid làctic obtingut és encara molt més elevat que en condicions aeròbiques. Per donar una explicació aquests fets, Warburg, va suggerir que les mitocondries de les cèl·lules tumorals, estaven lesionades i no podien fer la via metabòlica de la fosforilació oxidativa que fan els teixits normals. Actualment sabem que això no és del tot correcte. L'altre fet important que va observar Warburg, és que les cèl·lules embrionàries en les fases inicials del seu desenvolupament, que es caracteritza per absència de oxigen i ràpida proliferació, es comporten igual que les cèl·lules tumorals, es a dir, metabolitzen la glucosa per la via de la glicòlisi i produeixen també àcid làctic. Però quan l'embrió és capaç d'obtenir oxigen a través del sistema arterial, la glucosa segueix la via de la fosforilació oxidativa i desapareix la via de la glicòlisi.

El fet de que la via de la glicòlisi en el tumors donés lloc a grans quantitats d'àcid làctic, va fer pensar als clínics de l'època, que probablement podria influir en el pH del càncer i també en la sang dels pacients. L'any 1924 dos científics alemanys, **Bierich i Rosembohm**, publiquen un treball, (*Biochemische Zeitschrift*, 1924, 152, 193-202). -*A study of the chemical mechanism underlying the spread of cancer, induced in epithelial*), on es posa de manifest que l'àcid làctic es capaç d'inhibir la formació de fibres de col·lagen dels teixits i simultàniament hi ha formació de fibres elàstiques. Aquest investigadors donen una explicació de gran transcendència científica, literalment diuen "**L'àcid làctic**

produït pel tumor tot difonent-se prepararia el terreny pel creixement ulterior de la neoplàsia". Es ha dir, amb aquesta afirmació, **Bierich i Rosembohm**, ens diuen que perquè una cèl·lula tumoral es pugui desenvolupar i formar un tumor, cal que prèviament trobi el terreny adequat i abonat. Actualment aquets és un del camps més prometedors de la investigació oncològica, on alguns científics s'han apropiat del nom de micro-ambient tumoral per explicar la disseminació tumoral. Com queda explicat, fa casi 100 anys, aquets concepte ja va estar exposat.

Període 1940-1990. Naixement de la quimioteràpia i de la Biologia Molecular

Fins ben entrat els anys 40, els tumors eren tractats només amb cirurgia o radioteràpia. A partir de 1942 es veu la possibilitat de iniciar un tractament antitumoral fonamentat amb productes químics. Ara bé, aquest inicis no tenien un sentit altruista i solidari pel tractament dels pacients oncològics, sinó que foren la conseqüència d'un programa bèl·lic finançat pel Departament de Defensa dels Ests Units, que en plena segona guerra mundial, varen reclutar dos científics de renom, **Louis Goodman i Alfred Gilman**, perquè investiguessin sobre les possibilitats tòxiques del gas mostassa, ja utilitzat en la primera guerra mundial, com a potencial arma química. En les seves investigacions, l'equip de Goodman i Gilman comprovaren, en animals d'experimentació, que el gas mostassa provocava els mateixos efectes que els observats amb els soldats que varen morir gasejats en la I guerra mundial. És a dir, una severa disminució de ganglis limfàtics, així com supressió de cèl·lules del moll d'os. Els investigadors, varen deduir que el gas mostassa, convenientment dosificat, podria ser d'utilitat per els pacients que patien una malaltia de la sang on hi ha una sobreproducció de limfòcits i

que coneixem amb el nom de limfomes. L'any 1943 es fa el primer tractament amb un pacient que tenia una severa obstrucció respiratòria com a conseqüència de la hipertrofia dels ganglis limfàtics toràcics. Els resultats foren molt satisfactoris, observant una marcada reducció de ganglis limfàtics. Aquest tractament es va estendre a altres pacients amb limfomes, observant resultats similars. El mecanisme d'acció no era ben conegut, tan sols es coneixia que el gas mostassa era un agent alquilant i que interaccionava amb àcids nucleics. Paral·lelament es varen sintetitzar altres derivats alquilants, amb efectes anti-tumorals, com el clorambucil i la ciclofosfamida, fàrmacs utilitzats encara actualment. Dins el programa de guerra, es començaren a investigar si productes alimentaris vegetals, que eren importants per el bon funcionament del moll d'os, podrien tenir un efecte tòxic. Així es va descobrir que un agent anti-àcid fòlic, era eficient com agents anti-tumoral, per tractar les leucèmies limfoblàstiques agudes en els infants, actualment el coneixem amb el nom el nom metrotexate. Totes aquestes recerques, es varen mantenir en secret fins l'any 1946, un cop finalitzada la II guerra mundial. Amb la utilització global d'aquests components químics, es va pensar que es podrien arribar a curar la malaltia oncològica. Res més lluny de la realitat, aviat es va poder comprovar que aquest fàrmacs tenien un efecte limitat, varen començar aparèixer recurrències, resistències i lògicament toxicitats. En aquestes dates només es coneixen els efectes dels fàrmacs anti-tumorals, però no quins eren els seus mecanismes d'acció.

El abril de l'any 1953, esdevé un fet cabdal que revoluciona completament en el món de la ciència i molt especialment el camp de la biologia. Watson i Crik publiquen a la revista *Nature* "**A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid**" on descriuen i demostren quina és l'estructura del ADN. Aquest descobriment, posa els fonaments per estudiar la biologia des de la seva

vessant molecular i permet explicar, entre molts d'altres, quin són els mecanismes d'acció d'alguns fàrmacs anti-tumorals.

L'any 1955, el National Cancer Inesstitut (NCI), inicia un programa per detectar possibles fàrmacs anti-tumorals. Com a resultat d'aquest programa, es va poder constatar que el metro-texate, era molt eficient pel tractament d'un tumor sòlid, com és el coriocarcinoma, i al 1957 es sintetitza el 5-Fluoracil, que anys més tard es va demostrar com un compost d'elecció per el càncer de colon.

Als inicis dels anys 60, es desenvolupa un programa per comprovar si productes naturals, procedents de vegetals terrestres o marítims, poden subministrar preparats anti-tumorals. Un dels primers va ser un alcaloide, derivat de la planta *Vinca Rosae*, que inicialment, era utilitzat com un fàrmac anti-diabètic i que més tard es va comprovar la seva eficiència en tumors sòlids. L'any 1956, Gordon Zubrod, que havia treballat per el exercit dels Estats Units en un programa analitzant agents antimalaria, es va incorpora al NCI, per liderar un grup que desenvolupés nous fàrmacs antitumorals. Zudrod, tenia un gran interès en els productes naturals, i va començar un ampli programa per recol·lectar grans quantitats de plantes i provar la seva eficiència en el control tumoral. Com a resultat dels seus treballs, va obtenir un producte vegetal derivat de l'escorça del Teix (*Taxus Brevifolia*) que tenia propietats antitumorals. El problema era que es necessitaven gran quantitats d'arbres, per obtenir mínimes quantitats del producte.

La característica d'aquets fàrmacs vegetals, és que no lesionen al ADN de les cèl·lules, sinó que actuen inhibint el sistema microtubular. Cal mencionar que les investigacions de Zubrod, varen estar molt qüestionades per els científics de la seva època, i no va ser fins el 1992 que es va sintetitzar, el principi actiu al laboratori, amb el mon de Taxol. Com descrivim més endavant

els texols, han estat uns dels fàrmacs més potents en els tractaments d'alguns tipus de tumors.

- *Els inicis de la poliquimioteràpia i quimioteràpia adjuvant*

Al final dels anys 60, i principis el 70, es donen passes importants en els tractaments amb quimioteràpia. **James Holland** i els seus col·laboradors, comprova que l'administració d'una combinació de fàrmacs antineoplàsics, és molt eficaç per tractar les leucèmies agudes, en els infants, on s'observen remissions completes de la malaltia. Seguint amb la mateixa línia, **Vincent DeVita**, també utilitza una combinació de fàrmacs per tractar, amb bons resultats, els limfomes. Aquests resultats, varen suggerir que la combinació de més d'un fàrmac antitumoral, també podrien ser eficients en el tractament de tumors sòlids.

Als inicis dels anys 1970, un treball amb animals d'experimentació, va posar de manifest que la combinació de fàrmacs antitumorals, eren més eficients si els tumors eren de petit volum. Aquest fet, va donar lloc al naixement de la teràpia adjuvant, que es el tractament després de la cirurgia. La finalitat de la teràpia adjuvant és la de destruir les possibles cèl·lules tumorals que no hagin estat eliminades per la cirurgia. Un dels primers tractaments adjuvants es varen realitzar l'any 1976, (*Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. Bonadonna et al N Engl J Med. 1976 Feb 19;294(8):405-10.*) on se va demostrar que la combinació de ciclofosfamida, metotrexate i fluorouracil, era eficient en el tractament de pacients amb càncer de mama i amb afectació ganglionar. Ben aviat, es comprova que els tractaments amb quimioteràpia, tenen efectes adversos, donat que no seleccionen només les cèl·lules tumorals sinó que també afecten aquelles cèl·lules normals de l'organisme que es caracteritzen per tenir un alt recanvi tissular.

- *Els inicis de la diferenciació tumoral*

Mentre que amb els estudis de la quimioteràpia es pretén eliminar les cèl·lules tumorals, un grup de científics inicien una sèrie d'estudis que tenen com a finalitat, la no destrucció de la cèl·lula maligna, sinó transformar-la en una cèl·lula benigna, es ha dir, diferenciar-la, i que el tumor maligne es transformi en tumor benigne. El model emprat per aquets estudis va ser el Teratocarcinoma. Aquets tumors es caracteritzant per desenvolupar-se en la zona testicular, ovàrica o mediastínica. Histològicament estan formats per cèl·lules malignes i cèl·lules benignes. Un fet molt important, és que algunes d'aquestes cèl·lules malignes es poden transformar en teixits ben definits, com formacions dentaries, piloses, cartilaginoses i nervioses. Es a dir, en teixits derivats de les tres capes embrionàries primitives, ectoderma, mesoderma i endoderma. En els tumors espontanis, l'origen són les cèl·lules germinatives primordials. En els anys 60 l'embrióleg **Leroy C Stevens 1920-2015**, va observar que una espècie de ratolins, anomenada soca SV129, presentava la particularitat de desenvolupar tumors testicular de manera espontània. Stevens va comprovar que quan aquests tumors eren trasplantats a la cavitat peritoneal d'altres animals d'experimentació, aquests, desenvolupaven una acistis, on es podien aïllar unes estructures anomenades "*cossos embriodes*" per la seva similitud morfològica amb les primeres etapes del desenvolupament dels embrions de mamífers. Durant els anys 70, **Barry Pierce 1925**, observava que els cossos embriodes, presenten capacitats tumorals, ja que quan son injectats en animals d'experimentació, aquests desenvolupen tumors (teratocarcinoma), també s'observa que quan un embrió de ratolí, en l'estadi de gàstrula, es injectat ectòpicament en un altre animal, aquest desenvolupa també un teratocarcinoma. Aquests treballs, posen de manifest, que al treure un embrió del seu ambient (l'úter gestant) i col·locar-lo en un altre ambient no gestant, hi apareix un tumor. A partir

d'aquests resultats, la pregunta que es fan els investigadors, es com es comportaran les cèl·lules tumorals col·locades en un gestant. Un treball de gran importància, per resoldre aquesta qüestió, va ser realitzat a l'any 1975 per **B Mintz K. Illmensee** (*Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells, Proc. Nat. Acad. Sci. USA Vol. 72, No. 9, pp. 3585-589, September 1975*). Aquests autors varen aïllar cèl·lules tumorals dels cossos embrioides i les varen injectar a l'interior d'un blastocist de ratolí, que al seu temps, va ser injectat a la cavitat uterina d'un ratolí femella gestant. El resultat van ser espectaculars; varen néixer ratolins totalment normals i on es podia demostrar que les cèl·lules tumorals injectades havien estat totalment controlades i s'havien transformat en teixits sans. Resultats similars varen ser obtinguts a l'any 1984 per **Dolber D and Bissell JM** (*Inability of Rous sarcoma virus to cause sarcomas in the avian embryo. Nature vol 309, n° 7 pp 552-56 June 1984*), observen que injectant el virus tumoral del sarcoma de Rous en les ales de pollets, als pocs dies apareixen formacions tumorals. Per contra, si el virus s'injecta en estadis embrionaris no apareixen tumors.

Anys més tard el 1994, el nostre grup d'investigació va demostrar, en animals d'experimentació, que si les cèl·lules tumorals son injectades, a l'interior d'una matriu gestant, aquestes son totalment controlades i diferenciades en cèl·lules normals. (**Monzo et al** *Growth control of embryonic stem cells injected into mouse uterus on fifth day of pregnancy Int.J.Cancer 1994 Feb 1;56(3):387-92*). Tots aquests treballs posen de manifest dos fets importants; que les cèl·lules tumorals col·locades en un ambient embrionari, son totalment controlades i poden transformar-se en teixits totalment benignes i que el genoma de la cèl·lula tumoral, té una plasticitat suficient, per ser sensible a les senyals que rep del medi embrionari. Dissortadament aquesta línia de treball ha quedat en l'oblit i superada per un nou des-

cobriments científics. Durant l'any 1976, **Dominique Stehelin, J. Michael Bishop, y Harold E. Varmus**, van demostrar que en el ADN, humà i d'altres organismes, hi ha unes seqüències genètiques que controlen el creixement i la diferenciació de totes les cèl·lules dels organismes, i les anomenaran **Proto-Oncogens**. Aviat es pot demostrar que les seqüències genètiques dels **Proto-Oncogens** estan altament conservades en el regne animal i que s'expressen regulant factors de creixement tant durant el període embrionari com en l'estat adult. Quan aquests **Proto-Oncogens** s'activen per efecte de mutacions, en les seves seqüències, les designaren amb el nom d'**Oncogens** i poden ser la causa de l'aparició d'un tumor. Per aquests descobriments, **Bishop, y Varmus**, varen ser guardonats amb el Premi Nobel de Medicina de l'any 1989. També es va poder demostrar que quan les mutacions inhibien l'acció d'alguns **Proto-Oncogens** el resultat era l'aparició de tumors, en aquest cas se'ls anomena **Gens Supressors Tumoral**s.

L'aparició dels **Oncogens** i dels **Gens Supressors Tumoral**s, provoca un gran impacte en el món científic i crea una nova i potent línia de recerca, l'estudi de les mutacions com a causa principal del càncer. Aquestes investigacions reben ben aviat el suport d'una tècnica de gran transcendència en el món científic; la Reacció en Cadena de la Polimerasa (PCR).

- *Una nova tècnica revoluciona el món de la investigació Oncològica*

L'any 1983 **Kary Mullis (1944)** va desenvolupar una tècnica, *la reacció en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain Reaction PCR)*, que permet obtenir milions de còpies d'un segment d'ADN. Per aquests descobriments, Mullis, va rebre el Premi Nobel de Química el 1993. Aquest descobriment ha estat el catalitzador que ha permès que les ciències biològiques hagin

experimentat uns avenços espectaculars en tots els camps de les ciències de la vida i que l'any 1990 s'iniciïn els treballs per seqüenciar el genoma humà.

En el camp de la recerca oncològica, la possibilitat de poder disposar de milions de còpies d'un segment de ADN, es ha dir d'un gen, dóna l'oportunitat de poder estudiar, amb seguretat, si la presència de mutacions en l'ADN són les responsables de l'aparició d'un tumor maligne. A partir del final dels anys 80, són nombrosos els estudis que relacionen certes mutacions amb l'aparició de càncer. Totes aquestes investigacions ens han permès conèixer que la major part de les mutacions que donen lloc a tumors, són d'origen somàtic i que una minoria són de via germinal (hereditaris). Als inicis dels anys 1990, entre els primers oncogens estudiats, es troben; K-ras relacionat inicialment amb un tipus concret de càncer de pulmó i HER2 relacionat amb el càncer de mama i ovari i entre els gens supressors tumorals destaquen els gens BRCA1 i BRCA2 que estan íntimament relacionats amb el càncer hereditari de mama i ovari, i que alteracions en el cromosoma 18 es relacionen amb el càncer de colon esporàdic. Durant el decenni 1990-2000, són in comptables els estudis que relacionen gens mutats, amb el desenvolupament tumoral i el que s'estudia són principalment les alteracions en les vies moleculars dels gens mutats. Encara no hi ha suficient coneixement per estudiar els mecanismes moleculars que creant les condicions necessaris perquè un gen muti i un altre no. La major part d'aquestes primeres investigacions aporten una valuosa informació que serveix per preveure el pronòstic de la malaltia oncològica. Aquest fet, és de gran interès per l'indústria farmacèutica qui hi troba un camp molt propici per desenvolupar fàrmacs adients enfront diversos tipus tumorals. Per els coneixements científics del moment, el raonament de l'indústria farmacèutica, és simple però lògic. "Si els tumors apareixen perquè uns gens que estan relacionats

amb el creixement cel·lular estan mutats, cal buscar fàrmacs contra el gens mutats i així frenar el creixement cel·lular.” Amb aquesta idea, els laboratoris farmacèutics inverteixen quantitats enormes de diners per demostrar que els seus productes són els més eficients per combatre la malaltia oncològica. D'aquesta manera, els inicis dels anys 90 gaire bé tots el centres de recerca oncològica enfoquem les nostres línies d'investigació a la recerca de gens mutats relacionats amb el creixement tumors i que siguin sensibles als fàrmacs que desenvolupen les indústries farmacèutiques. Deixem de costat altres línies de investigació que reben menys suport econòmic i institucional. Neix la Medicina Translacional i Personalitzada.

Període 1940-1990. Els inicis de la Medicina Translacional i Personalitzada

Els inicis dels anys 90, les tècniques de cultius cel·lulars han progressat de tal manera que es poden mantenir “*in vitro*” línies cel·lulars procedents de diferents tipus de tumors. El NCI inicia un ampli programa per comprovar l'eficiència de diferents fàrmacs, utilitzats en els tractaments oncològics, en 60 línies cel·lulars tumors. D'aquesta forma es comprova l'eficàcia del cis-platí utilitzat en el tractament del càncer de mama, i pulmó entre altres.

També en aquests anys, es comencen a descobrir els oncogens i gens supressors tumors, responsables dels càncers hereditaris, entre els primers gens descrits, hi han les mutacions dels gens BRCA en els tumors de mama, i ovari, APC i MSH en el de colon i recte, i mutacions de p53 associades a les síndromes de **Li Fraumeni** i de **Lynch**. També es demostra la importància de les mutacions dels gens p53, Hras i Kras en el desenvolupament de la major parts de tumors espontanis. En aquesta època, es

considera que la formació de tumors, és per causa d'alteracions químiques en la molècula del ADN, a través de complexes vies intra-cel·lulars. Per aquests motius, la major part de fàrmacs antitumorals utilitzats, tenen com a diana terapèutica la molècula de ADN. Durant els anys 90, es modernitzen un conjunt de tècniques complementaries que aporten una informació clínica vital, per el correcte diagnòstic i tractament de la malaltia oncològica. Destaquem la detecció en el sèrum dels pacients oncològics de marcadors tumorals com CEA i CA19.9, descoberts el 1992. La detecció el 1996, de petits nòduls tumorals mitjançant la tècnica de PET (Positron Emission Tomography) que ens permet detectar petits focus de creixement tumoral i també la biòpsia guiada amb agulla fina, que permet extreure petites quantitats de teixits tumoral per el seu anàlisis patològic. L'aplicació de totes aquestes tècniques, conjuntament amb el tractaments de quimioteràpia, comporten un demostrable benefici per als pacients oncològics, ja que a partir de l'any 1990 fins el 2005, s'observa una notable caiguda de la mortalitat en la major part dels pacients afectats per diferents tipus de càncers.

A l'any 1991 el NCI va firmar un acord amb la companyia farmacèutica Bristol Myers Squibb,(BMS's) per desenvolupar la molècula d'un fàrmac anomenada Taxol per el tractament de diverses malalties oncològiques, principalment el càncer d'ovari, pulmó i de mama. El Taxol, és un derivat vegetal, que s'extreu de l'escorça del teix, com ja hem indicat anteriorment. BMS's sintetitza la molècula al laboratori, d'aquesta manera es pot evitar la tala massiva d'arbres per obtenir el fàrmac. L'any 1992, la Food and Drug Administration (FDA), aprova l'administració del Taxol en pacients oncològics. Una característica molt important d'aquest fàrmac, és el seu mecanisme d'acció, que va ser descobert per la **Dra Susan Horwitz** del Albert Einstein College of Medicine. Horwitz demostra que

el taxol actua inhibint la divisió cel·lular per alteració de la molècula de la b-Tubulina, que és el component químic que conforma el sistema microtubular. És per tant, un fàrmac que no ataca l'ADN, característica que el converteix amb un medicament molt apropiat per els tractaments oncològics. Per les seves característiques el Taxol va despertar grans esperances en el tractament dels pacients oncològics, i va esdevenir un fàrmac utilitzat àmpliament en els tractaments de quimioteràpia de la major part de tumors sòlids.

Com tots el fàrmacs, sempre hi ha una part de pacients, que per causa de la seva constitució genètica, presenta una falta de resposta a un tractament concret.

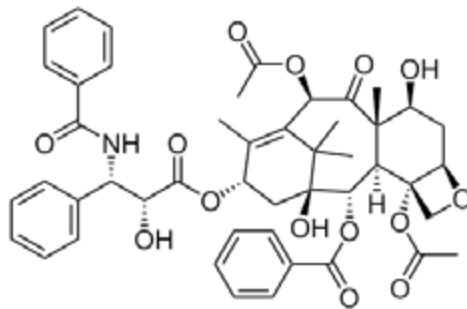


Fig.10 Molècula del Taxol comercialitzat amb el nom de Paclitaxel

Durant l'any 1999 vàrem publicar un treball titulat, *Paclitaxel resistance in non-small-cell lung cancer associated with beta-tubulin gene mutations*. Monzo et al. *J Clin Oncol* 1999;Jun 17(6):1786-93. on demostràvem que un grup de pacients de càncer de pulmó presentaven en el seu genoma, una mutació que canvia l'estructura de la b-Tubulina, fet que convertia aquets pacients en resistents al tractament amb Taxol. Aquest resultat, varen accelerar la recerca d'aquestes mutacions per una gran part dels laboratoris mundials, ja que per primer cop en

oncologia, era possible seleccionar pacients sensibles a un fàrmac, s'iniciava *la Medicina personalitzada*. Aviat es va poder comprovar que la zona amplificada corresponia a unes seqüències de l'ADN anomenades *pseudogens*, que com el seu nom indica, i segons els coneixements del moment, a priori no servien de res, formava part del que s'anomenava *ADN brossa*. Així doncs, aquests estudis, varen ser causa d'una severa crítica, per una part de la comunitat oncològica. Anys més tard, com s'exposa més endavant, s'ha descobert que els *pseudogens*, no tenen res a veure amb el *ADN brossa* ja que presenten una amplíssima activitat biològica, entre elles, participar en els mecanismes que transformen una cèl·lula normal amb tumoral.





L'ONCOLOGIA DEL SEGLE XXI: NOVES DESCOBERTES I RETORN ALS ORÍGENS

El 26 de Juny de l'any 2000, els Presidents Bill Clinton i Tony Blair, varen anunciar conjuntament un primer esborrany del genoma humà, que va ser totalment acabat a l'abril del 2003. La seqüenciació del genoma humà, va aportar una valuosa informació que ha permès descobrir nous itineraris en el camp de la recerca oncològica. Una de tantes aportacions, ha estat que el fins ara era el dogma fonamental de la biologia, que postula que l'ADN és transcrit a ARN i aquest traduït a una proteïna, només es compleix en un 2% dels casos, i que el 90% restant, l'ARN es pot transformar en ARNs que s'anomenen *ARN no codificants*. Entre aquests destaquem el miRNAS i el Pseudogenes.

- *microRNAs, càncer i embriogènesis*

A finals dels anys 90, **A.Z Fire and C.Mello**, varen publicar a la revista Nature un article on es demostra que en l'interior de les cèl·lules hi ha unes seqüències curtes de ARN que s'anomenen microRNAs i que tenen una funció primordial per controlar la traducció genètica, mitjançant la seva unió a un RNA missatger (mRNA). Per aquesta descoberta l'any 2006, **A.Z Fire and C.Mello**, varen ser guardonats amb el premi Nobel de Medicina.

En l'àmbit de la recerca oncològica, el descobriment dels microRNAs, ha permès conèixer nous mecanismes que ens ajuden a comprendre perquè una cèl·lula normal es transforma en

tumoral. Així s'ha pogut demostrar que en els tumors, els microRNAs, estan desregulats en comparació als teixits sans. Un fet important és que molts microRNAs s'expressen per igual en els teixits embrionaris i tumorals. La diferència està, que mentre en els embrions participen controlant el desenvolupament normal dels teixits embrionaris, en els tumors, participen per mantenir i activar les cèl·lules tumorals, tal com ha demostrat el nostre grup de recerca, en pacients hematològics i en tumors de colon i pulmó, resultats també confirmats per altres grups d'investigadors.

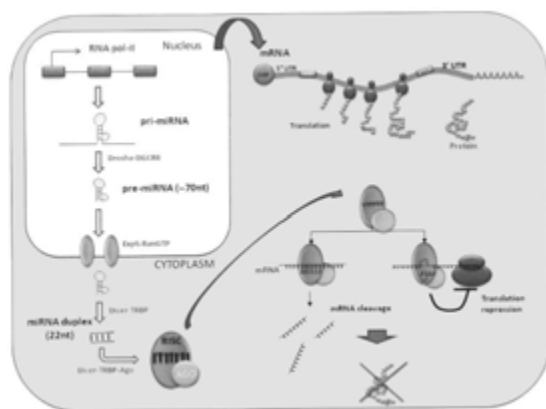


Fig.11 Esquema del mecanisme d'acció dels microRNAs
(Navarro i Monzo. *Yonsei Medical Journal* 2010)

- *Pseudogens càncer i embriogènesis*

Prèviament als anys 2000, els pseudogens estaven catalogats com a seqüències de material genètic que no tenien cap funció coneguda, i es definien com ADN brossa. A partir del 2000, comencen a publicar-se treballs on es demostra que els pseudogens, formen part dels RNA no codificants. Aviat es demostrà que la seva funció principal és la de controlar l'expressió dels microRNAs. En mostres embrionàries, es manifesta que la presència de Pseudogens controla l'expressió del gen OCT4 que és

fonamental per el correcte desenvolupament de l'embrió. També s'observa que la presència activa de Pseudogens es relaciona amb el gen hereditari de la neurofibromatosis. En les cèl·lules tumorals, s'ha demostrat que en pacients de càncer de pròstata, els Pseudogens controlen la expressió del gen supressor tumoral PTEN i de l'oncogen KRAS. Totes aquestes investigacions, posen de manifest que en el nostre genoma, tot té una funció, i si tenim amb compte que fins a finals dels anys 90, els Pseudogens, eren catalogats com ADN brossa, ens fa reflexionar si són correctes i justes les interpretacions que realitzem quan ens manca una gran part del coneixement.

Al final dels 90 i inicis de l'any 2000 s'activen de nou, les línies de treballs que originalment varen iniciar als anys 70 i 80 els Professors d'Antomia i Embriologia Humana, **M.Evans i G.Martin**, en les Universitats de Cambridge i San Francisco respectivament. En els treballs de M.Evans i G.Martin, es posa de manifest que l'aïllament de les cèl·lules que formen la massa interna del blastocist de ratolí, poden ser cultivades "in vitro" i diferenciar-se en diversos tipus de teixits adults. Aquestes cèl·lules se les anomenà *Cèl·lules Mare Embrionàries (Embryonic Stem cells)*. És el 1998 quan, **J Thomson**, posa a punt una tècnica que permet obtenir cèl·lules mare embrionàries humanes. Aquestes investigacions en teixits embrionaris, han donat lloc a una nova línia de treball que és "*la medicina regenerativa*" i que a M.Evans, li va suposar guanyar el Nobel de Medicina l'any 2007. Paral·lelament, **Yamanaka**, va demostra que gens embrionaris que actuen en fases molt inicials del desenvolupament, (OCT4, SOX2 KLF4 i c-MYC) poden ser injectats a l'interior de cèl·lules adultes, re-programar el seu programa genètic i dotar-les de capacitat pluripotents embrionàries, és a dir, una cèl·lula adulta, pot adquirir capacitats embrionàries, cèl·lules que es coneixen amb el nom de *Cèl·lules Mare Pluripotents Induïdes (Induced Pluripotens Stem Ips)*. Per aquest descobriment

Yamanaka va ser guardonat amb el Nobel de Medicina de l'any 2012. Una característica molt important, és que el gens embrionari OCT4, SOX2, KLF4 i c-MYC, es troben molt poc actius o no actuen en alguns teixits adults, però per contra, estan presents i actius en molts tipus de càncer, fet que demostra que la re-expressió de gens embrionaris en teixits adults, és un dels principals mecanismes per transformar una cèl·lula sana en tumoral.

L'idea de que les cèl·lules mare embrionàries són les responsables de mantenir la capacitat de diferenciar-se en diversos tipus cel·lulars, va arribar al camp de l'oncologia. Així s'ha assolit el concepte de *Cèl·lules Mare Canceroses (Cancer Stem cells CSCs)*, i que suposa que dins del tumor, existeixen cèl·lules que tenen la particularitat de comportar-se com *Cèl·lules Stem* i ser les responsables de dividir-se i donar lloc a diversos tipus cel·lulars malignes. Són nombrosos els treballs de recerca que demostren l'existència de *Cèl·lules Mare Canceroses* en la major part dels tumors humans i on també s'ha demostrat que gens que actuen en diferents etapes de l'embriogènesi, com HOX, SHH, BMI1, NOTCH, CRIPTO-1 NANOG i STAT3 estan també activats en el desenvolupament tumoral. Sostenint el concepte d'una estreta relació entre embriogènesi i càncer, estudis recents realitzats en tumors hematològics, de pell i del sistema nerviós, indiquen que durant l'embriogènesi, poden quedar grups de cèl·lules mutades que es poden activar en l'estat adult. Segons aquests treballs, els tumors que apareixen en l'estat adult ja s'han iniciat durant la vida embrionària. (**F Real**. *Somatic mosaicism: on the road to cancer. Nature Review Cancer*. 2016. 16, 43-55). En conseqüència, es pot afirmar sobre la gènesi del càncer que: *la informació genètica que actua durant la vida embrionària, està silenciada en els teixits adults, però està activada en les Cèl·lules Mare Canceroses*.

- *Nous tractaments anti-tumorals: Immunoteràpia*

El fet de que certes molècules embrionàries s'expressin en les *Cèl·lules Mare Canceroses* però no en els teixits normals, ha estimulat la recerca de nous fàrmacs. S'ha trobat que les *Cèl·lules Mare Canceroses*, presenten les característiques següents: En la seva membrana hi han ancorades certes proteïnes que li son específiques com CD133, CD44 i CD47. Una altre particularitat és que, per sobreviure, activen senyals intracel·lulars, com les vies NOTCH i SHH, que també utilitzen les cèl·lules embrionàries però no totes les cèl·lules normals adultes. Utilitzant aquestes característiques, la recerca oncològica, ha desenvolupat fàrmacs que actuin preferentment sobre les *Cèl·lules Mare Canceroses*. El mecanisme d'acció d'aquests fàrmacs, és que són anticossos que bloquegen les proteïnes o senyals que utilitzen aquestes *Cèl·lules* per dividir-se i créixer. Si bé, alguns tractaments ja estan aprovats clínicament i són actius, molts d'ells estan, en la data actual, encara en estudi clínic.

- *Nous tractaments anti-tumorals: Metabolisme tumoral*

Un altre particularitat de les cèl·lules tumorals, ja descrita 100 endarrere, la trobem en el seu metabolisme, on està més que demostrat que les cèl·lules del tumor s'alimenten fonamentalment de glucosa, que transformen en àcid làctic, via que es coneix amb el nom de la **glicòlisi**, i que entre altres efectes, té el d'acidificar el medi i afavorir el creixement de més cèl·lules tumorals. Aquesta via metabòlica, també és utilitzada per les cèl·lules embrionàries quan estan en condicions d'hipòxia. Per contra, les cèl·lules normals, quan absorbeixen la glucosa, no utilitzen la via de la glicòlisi, sinó que fan servir la via de la fosforilació oxidativa, que té com a finalitat produir molècules energètiques. S'ha observat que quan el pacients de càncer, restringeixen la ingesta de glucosa, en la seva dieta, el

creixement tumoral es controla millor. Aquest fet s'ha comprovat quan pacients amb càncer han millorat al ser tractats amb fàrmacs que s'utilitzen per tractar els pacients diabètics tipus II. Actualment son nombrosos els estudis que estan en assaigs clínics per controlar el metabolisme de la glucosa en pacients oncològics.

Els resultats de que disposem en l'actualitat, indiquen que tant els tractaments fonamentats amb l'immunoteràpia com en el metabolisme de la glucosa, son unes vies eficients i molt esperançadores.





CONCLUSIONS I PARAULES FINALS

Una cita Bíblica del llibre de l'Eclesiàstic diu:

“No hi ha res de nou sota el sol.

Quan d'una cosa diuen:

«Mira, això és nou!»,

segur que ja existia abans,

en el temps que ens ha precedit”.

Eclesiàstic 1:9:10

En el títol d'aquesta presentació destaquem la frase “Retorn als orígens”, que vol posar de manifest, que els avenços actuals, evidencien l'existència d'una estreta relació entre gens embrionaris i gens tumorals. No és una idea nova, sinó que molts anys enrere ja havien estat suggerides. Fent un recorregut històric sobre l'evolució de la recerca oncològica trobem les següents relacions:

- **Hipòcrates (460 A.C)** relaciona dieta i malaltia oncològica.
Otto Warburg 1924, relaciona el metabolisme de la glucosa entre cèl·lules embrionàries i tumorals.
Francesc Duran i Reynals. Monografies Mèdiques nº 27 any 1929, amb el títol de “**Introducció a l'Estudi del Càncer**”. Similituds metabòliques entre cèl·lules embrionàries i tumorals **Any 2004** primers tractaments amb fàrmacs anti metabòlics de la via de la glucosa.
- **Robert Remak (1815-1865)** afirma; “*els tumor malignes, tenen una aparença més semblant als teixits embrionaris que no pas als teixits adults*”
Stevens L 1960. Pierce B 1970 . Tumors com el teratocarcinoma, poden ser derivats de cèl·lules embrionàries.

- **Johannes Peter Müller (1801–1858)** suggereix “*que la cèl·lula cancerosa s’origina d’una cèl·lula “especial” que anomenà “blastema”*”.

M.Evans, Nobel de Medicina l’any 2007. Demostra la presència de cèl·lules embrionàries pluripotents *Cèl·lules Mare Embrionàries (Embryonic Stem cells)*.

Tamayaka, S. Nobel de Medicina de l’any 2012. Demostra que els gens OCT4, SOX2 KLF4 i c-MYC actuen en fases molt inicials del desenvolupament embrionari i també en el desenvolupament tumoral.

Inicis dels anys 2000. Es demostra que gens actius en les *Cèl·lules Mare Embrionàries*, també estan activats en cèl·lules tumorals que es defineixen com a “*Cèl·lules Mare Canceroses*” (“*Cancer Stem Cells CSCs*”).

- **Julius Friedrich Cohnheim (1839-1884)**, *els tumors es formen a partir de grups de cèl·lules embrionàries que es mantenen com a tals, en els teixits adults i que poden quedar en estat de latència durant molt de temps, activant-se per donar lloc a un creixement anormal*”.

Mintz, B. 1975. Posa de manifest la importància del medi embrionari en el control del creixement tumoral. Estudis confirmats més tard per **Bissell, JM 1984** i **Monzo, M 1994.** **Hendrix, M 2007.**

- **Salvador Badia Andreu (1847--)**. Afirmar que “*Alteracions en la col·locació de les cèl·lules embrionàries durant el desenvolupament, poden ser un factor per explicar l’ontogènia tumoral*”. Proposa una “*Hipotètica predisposició “immunitària” del pacient en front al tumor*”

Real, X. 2016 Nature Reviews Cancer. Cèl·lules embrionàries col·locades en llocs alienes, poden desenvolupar tumors en l’adult.

Inicis dels anys 2000. Primers tractaments amb anticossos humanitzats (Immunoteràpia)

Com diu el Cohélet, “*No hi ha res de nou sota el sol*” però ens cal escoltar i sobretot observar. D’acord amb molt pensadors, els descobriments no són fruit de cap talent originalment especial, sinó del sentit comú millorat i reforçat per l’educació i per l’hàbit de meditar sobre els problemes científics. Com deia Cajal, “*El treball crea el talent*”.

Des dels meus inicis Universitaris, en les Facultats de Biologia i Medicina, sempre m’ha captivat el miracle de la vida, com és possible que en el primer instant de vida de qualsevol ésser viu, una sola cèl·lula fecundada esdevingui un ser pluricel·lular amb tota la seva complexitat estructural i molecular?. Com, quí i quan es controlen tots aquests mecanismes? Què controla que una cèl·lula embrionària es divideix tant o més ràpidament que una cèl·lula tumoral? Com és possible que una cèl·lula embrionària pugui adquirir característiques tumorals i una tumoral adquireixi característiques embrionàries? La recerca d’aquestes qüestions sempre ha conduït la meua trajectòria investigadora. Com a Metge i Professor d’Anatomia i Embriologia Humana, sóc un ferm convençut de que el mateixos mecanismes moleculars que controlen el desenvolupament embrionari, també poden controlar el creixement tumoral. Com deia Laplace “*Descobrir és aproximar dues idees que estan separades*”

Per finalitzar, com a Professor Universitari, voldria transmetre als nostres joves investigadors, algunes reflexions que poden ser d’ajuda en un temps en que tot ho hem de fer ràpid i a ser possible bé. Una bona recerca, és el fruit de la paciència i de la perseverança, juntament amb una atenció permanent vers un objectiu concret. Si bé en els temps actuals, es premia les intel·ligències ràpides, en el món de la ciència són més efectives

les intel·ligències lentes, perquè com diu Cajal, són menys impetuoses i més reflexives, i mostren més resistència a l'atenció prolongada. En ciència sempre s'ha de mesurar la qualitat del treball en front de la quantitat, i no hem de perdre mai de vista, que com deia Carnoy "La ciència es crea però mai està creada".

Moltes gràcies per la vostra atenció.



❧ BIBLIOGRAFIA DE REFERÈNCIA

Hipocrates. Aforismos. Tratados Hipocráticos Vol I. Madrid: Ed. Gredos; 1983.

Capasso LL. Antiquity of Cancer. International Journal of Cancer. 2005;113: 2–13.

Nerlich A, Rohrbach H, Bachmeier B, Zink A. Malignant tumors in two ancient populations: an approach to historical tumor epidemiology. Oncology reports. 2006;16: 197-202.

David R and Zimmerman M. Cancer: an old disease, a new disease or something in between? Nature Reviews Cancer. 2010;10: 728-733.

Cohnheim JF. Vorlesungen uber allgemeine Pathologie. 2 Vols. Berlin, Germany; A. Hirschwald; 1877.

Badia S. Del origen del càncer con relación a su tratamiento. Conferencia pública dada en la Academia Médico-Farmacéutica de Barcelona. Barcelona: Ramírez, 1876.

Duran i Reynals F. Introducció a l'estudi del càncer (primer volum). Monografies mediques. 1929;27.

Mintz B and Illmensee K. Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1975;72(9): 3585-3589.

Silver, Lee M, Gail R. Martin, and Sidney Strickland, eds. Teratocarcinoma stem cells. Vol. 8. Cold Spring Harbor Laboratory, 1983.

- Martin, GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1987;78(12): 7634-7638.
- Monzó M, et al. Relation between teratocarcinoma cells and embryonic cells of the mouse. Potentialities and differentiation capacities. *Revista española de oncología*. 1982;29(3): 473-479.
- Monzo M. Aislamiento, crecimiento y capacidades de diferenciación de las células de carcinoma embrionario de teratocarcinoma. 1984.
- Anderson MW, et al. Role of proto-oncogene activation in carcinogenesis. *Environmental health perspectives*. 1992;98: 13-24.
- Monzo M, et al. Cytodifferentiation of mouse visceral endoderm: study with a teratocarcinoma antiserum. *Cells Tissues Organs*. 1988;132(1): 66-68.
- Evans M. Discovering pluripotency: 30 years of mouse embryonic stem cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2011;12(10): 680-686.
- De Anta JM, et al. k-FGF protooncogene expression is associated with murine testicular teratogenesis, but is not involved during mouse testicular development. *Histology and Histopathology*. 1997;12(1): 33-41.
- Monzo M, et al. Growth control of embryonic stem cells injected into mouse uterus on fifth day of pregnancy. *International journal of cancer*. 1994;56(3): 387-392.
- DeVita VT and Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer research*. 2008;68(21): 8643-8653.

- Monzo M, et al. Paclitaxel resistance in non-small-cell lung cancer associated with beta-tubulin gene mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(6): 1786-1786.
- Navarro A and Monzo M. MicroRNAs in human embryonic and cancer stem cells. *Yonsei Medical Journal*. 2010;51(5): 622-632.
- Monzo M, et al. Overlapping expression of microRNAs in human embryonic colon and colorectal cancer. *Cell Res*. 2008;18(8): 823-833.
- Navarro A, et al. MicroRNAs expressed during lung cancer development are expressed in human pseudoglandular lung embryogenesis. *Oncology*. 2009;76(3): 162-169.
- Campayo M, et al. Low miR-145 and high miR-367 are associated with unfavourable prognosis in resected nonsmall cell lung cancer. *European Respiratory Journal*. 2013; 41(5): 1172-1178.
- Navarro A, et al. The significance of PIWI family expression in human lung embryogenesis and non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2015;6(31): 31544-31556.
- Navarro A, et al. MicroRNA expression profiling in classic Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008; 111(5):2825-2832.
- Monzo M, et al. Sonic hedgehog mRNA expression by real-time quantitative PCR in normal and tumor tissues from colorectal cancer patients. *Cancer Letters*. 2006;233(1): 117-123.
- Monk M and Holding C. Human embryonic genes re-expressed in cancer cells. *Oncogene*. 2001;20: 8085-8091.
- Ma Y, et al. The relationship between early embryo development and tumorigenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010;14(12):2697-2701.

- Hirotsune S, et al. An expressed pseudogene regulates the messenger-RNA stability of its homologous coding gene. *Nature*. 2003;423(6935): 91-96.
- Poliseno L, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*. 2010;465(7301): 1033-1038.
- Sell S. On the stem cell origin of cancer. *The American journal of pathology*. 2010;176(6): 2584-2594.
- Poursani EM, Soltani BM and Mowla SJ. Differential Expression of OCT4 Pseudogenes in Pluripotent and Tumor Cell Lines. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2016;18(1): 28-33.
- Hendrix MJ, et al. Reprogramming metastatic tumour cells with embryonic microenvironments. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7(4): 246-255.
- Postovit L, et al. Human embryonic stem cell microenvironment suppresses the tumorigenic phenotype of aggressive cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(11): 4329-4334.
- Fernández LC, Torres M and Real FX. Somatic mosaicism: on the road to cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2016;16.
- Trosko JE and Kand K-S. Evolution of energy metabolism, stem cells and cancer stem cells: how the Warburg and Barker hypothesis might be linked. *International Journal of Stem Cells*. 2012;5(1): 39-56.
- Martinez-Outschoorn UE, et al. Cancer metabolism: a therapeutic perspective. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2016;14.
- Bingham S and Riboli E. Diet and cancer—the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(3): 206-215.

Weiner LM, Surana R and Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(5): 317-327.



Discurso de contestación

Excmo. Sr. Dr. Joaquim Gironella Coll

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Europea de Doctores.
Excmos Académicos de esta Real Corporación
Excmos. Ilmos. Sres. y Sras.
Señoras y Señores.

La Real Academia Europea de Doctores incorpora hoy en la misma al Catedrático de Anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, el Dr. Mariano Monzó Planella.

Dar la bienvenida a un nuevo miembro en esta corporación es siempre motivo de satisfacción y complacencia.

El nuevo académico, nació en el histórico y hermoso municipio de Camprodón, mismo lugar en la comarca del Ripollés donde naciera en 1860 el gran músico y compositor Isaac Albéniz.

Desde muy joven se forjó a si mismo con una gran fuerza de voluntad y de superación. No era nada ajeno a los pocos acontecimientos culturales que podían ocurrir en su Camprodón natal. Una población, que vivía entregada a sus quehaceres diarios propios de una comarca de alta montaña y en donde el párroco, el maestro, el médico y el farmacéutico eran las máximas autoridades culturales de la época en la comarca.

Precisamente, fue la posibilidad de contemplar y visitar la biblioteca del médico titular de la población, su primer contacto con un mundo donde el nodo de conocimiento y realidad se daban la mano.

Fiel a su deseo de mejorar a través del conocimiento y del trabajo, fue adquiriendo desde joven una fina percepción de la realidad que le rodeaba. Esta comprensión de la realidad vi-

tal y del funcionamiento de la cosas, le valió la comprensión e inestimable ayuda del sr. Alfredo Basté, ilustre industrial de Barcelona, para continuar sus estudios de pre-universitario y universitarios, iniciados a los 22 años sin notas de corte, sólo con una firme autoexigencia y voluntad de superación.

Finalizados sus estudios de Biología y Medicina, se centra en estudiar primero a nivel morfológico y después a nivel molecular, las posibles implicaciones entre el desarrollo del embrión con el cáncer. Para el desarrollo de las investigaciones, utilizó como modelo de estudio el neoplasma maligno llamado teratocarcinoma, tumoración de localización más frecuente en testículo y ovario, y que se distingue por contener elementos embrionarios.

La elección de este modelo le vino de la mano de su tutor en el Departamento de Anatomía y Embriología Humana, el Dr. Vilanova-Trias, que tenía en aquel entonces unas privilegiadas relaciones con el prestigioso Instituto Pasteur de Paris y muy especialmente con el descubridor de la teoría del operón, el premio Nobel de Medicina Prof. François Jacob, que dio lugar al nacimiento de la Biología Molecular.

En una visita a Barcelona del Prof. F. Jacob, este mostró un gran interés por el programa que los doctores Vilanova y Monzó habían iniciado, y que se valía de teratocarcinomas experimentales como modelo para estudiar las relaciones entre los embriones y el cáncer. Jacob, consciente de la utilidad y fuerza de este modelo para aplicarlo a las nascentes teorías de la Biología Molecular, les proporciona el material adecuado para iniciar el trabajo.

Es así, como el beneficiario presenta en 1984 su tesis doctoral titulada: “Aislamiento, crecimiento y capacidades de diferenciación de las células de carcinoma embrionario de los teratocarcinomas”. Sugere epígrafe, premonitorio de su labor con el estudio de la carcinogénesis y con el que obtuvo el premio extraordinario de doctorado que otorga la Universidad de Barcelona.

Este vector de fuerza en el estudio de la “gestación del cáncer”, del íntimo vínculo, ya intuido desde antiguo, entre embriones y células cancerosas, le permite al Dr. Monzó, diseñar nuevos proyectos de investigación clínica para comprobar las modernas técnicas emergentes en Biología Molecular como es, por ejemplo, la amplificación del ADN por la técnica de la PCR.

Entre sus múltiples publicaciones quiero resaltar en sobremedida dos: “Annals of Oncology 1998 Detection of chromosome 3p alteration in serum DNA of non-cell lung cancer patients”, publicación que en muy poco tiempo recibe más de 100 citaciones, en donde se pone en evidencia que en los pacientes afectados de cáncer de pulmón circulan por el riego sanguíneo fragmentos de ADN proveniente del tumor, auténtica antesala de las hoy renombradas biopsias líquidas.

En el segundo estudio a reseñar, demuestra la proximidad genética entre un gen embrionario y su posterior re-expresión en el cáncer de pulmón. Es el artículo publicado en 1999 “J. Clin. Oncol , A novel anti-apoptosis gene: Re-expression of survivin Messenger RNAs as a prognosis marker in non-small-cell lung cancers».

La prolífica actividad del Dr. M.Monzó, continua en el 2001 con sus colaboradores, dirigiendo el Laboratorio de Oncología y Embriología molecular de la Facultad de Medicina, y con la publicación de 125 trabajos sobre oncología en revistas con un alto factor de impacto, con más de 4000 citaciones reseñadas y un índice de Hirsch de 30, que certifican la importancia científica de sus trabajos.

Su vasta y apasionada laboriosidad continúa como autor o coautor, en la publicación de 11 libros de Oncología Traslacional.

Ha presentado también, 175 ponencias en congresos de oncología tanto de carácter nacional como internacional. Ha dirigido 16 tesis doctorales y ha obtenido financiación de entidades públicas y privadas para 30 proyectos de investigación.

Como profesor universitario imparte la docencia en la Facultad de Medicina desde 1978. Primero como profesor Ayudante, luego como Colaborador y Titular.

Actualmente, es Catedrático de Anatomía y Embriología Humana en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona donde realiza su trabajo de investigador. Su capital docente es completado como profesor de Masters de Biomedicina, Competencias Medicas Avanzadas, y de Patología Mamaria y, ha participado como Profesor en el Master de Oncología Molecular de la Universidad Menéndez y Pelayo, y del Instituto Euroforum Universitario del Escorial.

La excelente conferencia del recipiendario, pone sobre la mesa la esencial cuestión de cómo reinterpretar, en el siglo XXI, los más reciente avances sobre el cáncer, que hablan sobre todo de

la relación de la enfermedad cancerosa con la formación del embrión en el seno materno, sea en clave determinista o ligada al azar

En 1971, el presidente estadounidense Richard Nixon, en un arrebatado de entusiasmo tras la conquista de la Luna, declaró la guerra al cáncer, vaticinando que se podría vencer en cinco años. Desde entonces, el Instituto Nacional del Cáncer de ese país ha gastado 100.000 millones de dólares en la batalla, y otras entidades de Estados Unidos y de otros países han invertido muchos millones más. ¿Qué se ha conseguido? ¿Ha merecido la pena esa cuantiosa inversión?

Si alguna lección se puede extraer cuarenta años después de aquella declaración de guerra, es que el cáncer se ha revelado demasiado complejo y esquivo.

Señoras y señores académicos, la lección de humildad científico-académica, se pone claramente de manifiesto en el recipiendario al referirse en la exposición recién pronunciada, ha hechos tan sorprendentes como: que las células cancerosas puestas en un ambiente embrionario son totalmente controladas y transformadas en células benignas. O, como años más tarde, se descubre lo opuesto: los pseudogenes, catalogados anteriormente como ADN basura, se empiezan en la actualidad a considerar a estos, como los participantes de transformar una célula normal en una tumoral. O, que según estudios modernos, en determinados tumores durante la formación del embrión, podrían quedar células mutadas latentes que se activarían supuestamente cuando seamos adultos.

Son trabajos recientes y de rabiosa actualidad, que invitan a reflexionar, sobre si son correctas y justas las interpretaciones que

se realizan cuando falta una gran parte del conocimiento real del funcionamiento del ADN de nuestras células.

Fue precisamente Jacques Monod, Nobel de Medicina tras su reclusión en los años 40 en el campo de concentración de Miranda de Ebro, quien sustentó que en la herencia biológica de nuestro ADN se combinan el azar y la necesidad.

A juzgar por la experiencia, Monod está en lo cierto. La existencia humana se encuentra condicionada por los genes, y ahora también, desde los años 90 del siglo pasado, se añaden a la partitura de la interpretación del genoma, los elementos epigenéticos, que traducen pero no cambian la información contenida en nuestro ADN, como son el lugar en el que nacemos, lo que comemos y la educación, en donde nuestras experiencias, nuestra intrahistoria en definitiva, marcan nuestra estructura genética, pero, que el azar puede cambiar en un instante nuestras vidas. En último lugar, somos responsables de nuestros actos.

Hoy en día no entendemos del todo el cáncer, ni el por qué ni el cómo, como tampoco de por qué uno entra en un café y conoce a la mujer de su vida o por qué te atropella un coche al cruzar una calle. La historia de nuestras vidas es un conjunto de sucesos azarosos y encadenados, a los que damos un sentido 'a posteriori', cuando ya han sucedido. Entonces nos parecen lógicos e ineludibles, pero no lo son siempre.

Psicológicamente, si nos detenemos un momento a pensar, y empezamos a ser conscientes de que nuestros planes pueden ser tanto una pura ilusión, como el resultado de un destino vital grabado en nuestra durmiente memoria genética, solo nos faltaría añadir en esta ecuación continua de la vida y como última

variable, el sorteo del azar, elemento presente y no identificable que puede cambiar nuestras vidas en una brevísima fracción de tiempo.

Es entonces, cuando cobra mucho más importancia el presente y entendemos mejor la lección magistral de la conferencia de hoy: de no olvidar que al menos una parte de nuestra memoria y futuro como ser, parece estar troquelada en las células madres embrionarias, o sea en nuestros orígenes, en lo que somos.

Sr. Presidente, excelentísimos Académicos, la RAED debe estar presente en los grandes debates científicos y sociales, como así lo atestiguan las noticias en los medios de comunicación, y en los temas presentados por miembros de nuestra corporación, y no hay duda, que con el ingreso del nuevo académico nos adentramos en una trascendente y vital problemática, que nos ayuda a entender y comprender más y mejor las causas del cáncer, temática de gran actualidad en donde nuestro nuevo académico es un referente en la literatura científica.

Demos pues, desde nuestra tribuna y de la transparencia internacional nuestra más cordial bienvenida al doctor profesor Mariano Monzó Planella que a partir de ahora va ayudarnos hacer avanzar los trabajos y estudios para hacer mejor la sociedad en que vivimos.

Sr. Presidente, Sres. Académicos, Señoras y Señores, muchas gracias por su amable atención

Dr. Joaquim Gironella Coll

PUBLICACIONS DE LA REIAL ACADÈMIA EUROPEA 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 Il·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 Llorc 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 Llort 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 Ruíz-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 résistances 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 reinención? (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 Malvehy, 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 Real Acadèmia Europea de Doctors
Fundació 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 Empresarials) 2014.
ISBN: 978-84-616-8659-9, Dipòsit Legal: B-5605-2014
2. *Información financiera: luces y sombras* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-8830-2, Depósito Legal: B-6286-2014
3. *Crisis, déficit y endeudamiento* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José Maria Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.
ISBN: 978-84-616-8848-7, Depósito Legal: B-6413-2014
4. *Les empreses d'alt creixement: factors que expliquen el seu èxit i la seva sostenibilitat a llarg termini* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Oriol Amat i Salas, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Santiago Dexeus i Trias de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2014.
ISBN: 978-84-616-9042-8, Dipòsit Legal: B-6415-2014

5. *Estructuras metálicas* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Joan Olivé Zaforteza, Doctor en Ingeniería Industrial y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-9671-0, Depósito Legal: B-7421-2014
6. *La acción exterior de las comunidades autónomas* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Bové Montero, Doctor en Administración y Dirección de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-616-9672-7, Depósito Legal: B-10952-201
7. *El eco de la música de las esferas. Las matemáticas de las consonancias* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Vicente Liern Carrión, Doctor en Ciencias Matemáticas (Física Teórica) y contestación por la académica de número Excma. Sra. Dra. Pilar Bayer Isant, Doctora en Matemáticas) 2014.
ISBN: 978-84-616-9929-2, Depósito Legal: B-11468-2014
8. *La media ponderada ordenada probabilística: Teoría y aplicaciones* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José María Merigó Lindahl, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Ciencias Matemáticas) 2014.
ISBN: 978-84-617-0137-7, Depósito Legal: B-12322-2014
9. *La abogacía de la empresa y de los negocios en el siglo de la calidad* (Discurso de ingreso de la académica numeraria Excma. Sra. Dra. María José Esteban Ferrer, Doctora en Economía y Empresa y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina y Cirugía) 2014.
ISBN: 978-84-617-0174-2, Depósito Legal: B-12850-2014
10. *La ciutat, els ciutadans i els tributs* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear) 2014.
ISBN: 978-84-617-0354-8, Dipòsit Legal: B-13403-2014

11. *Organización de la producción: una perspectiva histórica* (Discurso de ingreso de los académicos numerarios Excmo. Sr. Dr. Joaquín Bautista Valhondo, Doctor en Ingeniería Industrial y del Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Llovera Sáez, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-617-0359-3, Depósito Legal: B 13610-2014
12. *Correlación entre las estrategias de expansión de las cadenas hoteleras Internacionales y sus rentabilidades* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Onofre Martorell Cunill, Doctor en Economía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teología) 2014.
ISBN: 978-84-617-0546-7, Depósito Legal: B 15010-2014
13. *La tecnología, detonante de un nuevo panorama en la educación superior* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Lluís Vicent Safont, Doctor en Ciencias de la Información y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2014.
ISBN: 978-84-617-0886-4, Depósito Legal: B 16474-2014
14. *Globalización y crisis de valores* (Discurso de ingreso del académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Lorenzo Gascón, Doctor en Ciencias Económicas y contestación por la académica de número Excmo. Sra. Dra. Ana María Gil Lafuente, Doctora en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.
ISBN: 978-84-617-0654-9, Depósito Legal: B 20074-2014
15. *Paradojas médicas* (Discurso de ingreso del Académico Correspondiente para Venezuela Excmo. Sr. Dr. Francisco Kerdel-Vegas, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Lloret Brull, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2014.
ISBN: 978-84-617-1759-0, Depósito Legal: B 20401-2014
16. *La formación del directivo. Evolución del entorno económico y la comunicación empresarial* (Discurso de ingreso de los académicos numerarios Excmo. Sr. Dr. Juan Alfonso Cebrián Díaz, Doctor

en Ciencias Económicas y Empresariales y del Excmo Sr. Dr. Juan María Soriano Llobera, Doctor en Administración y Dirección de Empresas y Doctor en Ciencias Jurídicas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2014.

ISBN:978-84-617-2813-8, Depósito Legal: B 24424-2014

17. *La filosofia com a cura de l'ànima i cura del món* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba Roselló, Doctor en Filosofia i Doctor en Teologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Física) 2014.

ISBN: 978-84-617-2459-8, Dipòsit Legal: B 24425-2014

18. *Hacia una Teoría General de la Seguridad Marítima* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Jaime Rodrigo de Larrucea, Doctor en Derecho y Doctor en Ingeniería Náutica y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramón, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2015.

ISBN: 978-84-617-3623-2, Depósito Legal: B 27975-2014

Col·lecció Real Acadèmia Europea de Doctors

19. *Pensamiento Hipocrático, Biominimalismo y Nuevas Tecnologías. La Innovación en Nuevas Formas de Tratamiento Ortodóncico y Optimización del Icono Facial* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Luis Carrière Lluch, Doctor en Odontología y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Antoni Terceño Gómez, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2015.

ISBN: 978-84-606-5615-9, Depósito Legal: B 3966-2015

20. *Determinantes de las Escuelas de Pensamiento Estratégico de Oriente y Occidente y su contribución para el Management en las Organizaciones del Siglo XXI.* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para Chile Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Garrido Morales, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero

Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2015.

ISBN:978-84-606-6176-4, Depósito Legal: B 5867-2015

21. *Nuevos tiempos, nuevos vientos: La identidad mexicana, cultura y ética en los tiempos de la globalización.* (Discurso de ingreso del académico Correspondiente para México Excmo. Sr. Dr. Manuel Medina Elizondo, Doctor en Ciencias de la Administración, y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Administración y Alta Dirección de Empresas) 2015.
ISBN: 78-84-606-6183-2, Depósito Legal: B 5868-2015

22. *Implante coclear. El oído biónico.* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joaquín Barraquer Moner, Doctor en Medicina y Cirugía) 2015.
ISBN: 978-84-606-6620-2, Depósito Legal: B 7832-2015

23. *La innovación y el tamaño de la empresa.* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Carlos Mallo Rodríguez, Doctor en Ciencias Económicas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-6621-9, Depósito Legal: B 7833- 2015

24. *Geologia i clima: una aproximació a la reconstrucció dels climes antics des del registre geològic* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Ramon Salas Roig, Doctor en Geologia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Enrique Tierno Pérez-Relaño, Doctor en Física Nuclear) 2015.
ISBN: 978-84-606-6912-8, Dipòsit Legal: B 9017-2015

25. *Belleza, imagen corporal y cirugía estética* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Serra i Renom, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-7402-3, Depósito Legal: B 10757-2015

26. *El poder y su semiología* (Discurso del ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Michael Metzeltin, Doctor en Filología Románica y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina y Cirugía) 2015.
ISBN: 978-84-606-7992-9, Depósito Legal: B 13171-2015

27. *Atentados a la privacidad de las personas* (Discurso de ingreso del académico de honor Excmo. Sr. Dr. Enrique Lecumberri Martí, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-9163-1, Depósito Legal: B 17700-2015

28. *Panacea encadenada: La farmacología alemana bajo el yugo de la esvástica* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Francisco López Muñoz, Doctor en Medicina y Cirugía y Doctor en Lengua Española y Literatura y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-606-9641-4, Depósito Legal: B 17701-2015

29. *Las políticas monetarias no convencionales: El Quantitative Easing*” (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Pedro Aznar Alarcón, Doctor en Economía y Administración de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Derecho) 2015.
ISBN: 978-84-608-299-1, Depósito Legal: B 25530-2015

30. *La utopía garantista del Derecho Penal en la nueva “Edad Media”* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Fermín Morales Prats, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José María Gay de Liébana Saludas, Doctor en Ciencias Económicas y Doctor en Derecho) 2015.
ISBN- 978-84-608-3380-2, Depósito Legal: B 26395-2015

31. *Reflexions entorn el Barroc* (Discurs d’ingrés de l’acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Salvador de Brocà Tella, Doctor en Filosofia i lletres, i contestació per l’acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Josep Gil Ribas, Doctor en Teologia) 2016.
ISBN- 978-84-608-4991-9, Depósito Legal: B 30143-2015

32. *Filosofia i Teologia a Incerta Glòria. Joan Sales repensa mig segle de cultura catalana* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Josep-Ignasi Saranyana i Closa, Doctor en teologia i doctor en filosofia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Francesc Torralba i Roselló, Doctor en teologia i doctor en filosofia) 2016.
ISBN- 978- 84- 608-5239-1, Depósito Legal: B 1473-2016

33. *Empresa familiar: ¿Sucesión? ¿Convivencia generacional?* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN- 978 84 6085663-4, Depósito Legal: B 3910-2016

34. *Reflexiones y alternativas en torno a un modelo fiscal agotado.* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Antoni Durán-Sindreu Buxadé, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN- 978-84-608-5834-8, Depósito Legal: B 4684-2016

35. *La figura del emprendedor y el concepto del emprendimiento.* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Antonio Pulido Gutiérrez, Doctor en Economía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. José Daniel Barquero Cabrero, Doctor en Ciencias Humanas, Sociales y Jurídicas y Doctor en Alta Administración de Empresas) 2016.
ISBN- 978-84-608-5926-0, Depósito Legal: B 4685-2016

36. *La Cirugía digestiva del siglo XXI* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Carlos García-Valdecasas Salgado, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Xabier Añoveros Trias de Bes, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-6086034-1, Depósito Legal: B 5802-2016

37. *Derecho civil, persona y democracia* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Alfonso Hernández-Moreno, Doctor en

Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-608-6838-5, Depósito Legal: B 7644-2016

38. *Entendiendo a Beethoven* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Francisco Javier Tapia García, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-608-7507-9, Depósito Legal: B 10567-2016
39. *Fútbol y lesiones de los meniscos* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Ramon Cugat Bertomeu, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-608-8578-8, Depósito Legal: B 12876-2016
40. *¿Hacia un nuevo derecho de gentes? El principio de dignidad de la persona como precursor de un nuevo derecho internacional* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Santiago J. Castellà Surribas, Doctor en Derecho y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Doctor en Derecho) 2016.
ISBN: 978-84-608-8579-5 , Depósito Legal: B 14877-2016
41. *L'empresa més enllà de l'obra estètica* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jordi Martí Pidelaserra, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresariales, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. José Luis Salido Banús, Doctor en Dret) 2016.
ISBN: 978-84-608-9360-8, Depósito Legal: B 15757-2016
42. *El reto de mejorar la calidad de la auditoria* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Frederic Borràs Pàmies, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Emili Gironella Masgrau, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales) 2016.
ISBN: 978-84-608-9688-3, Depósito Legal: B 16347-2016

43. *Geografia, diffusione e organizzazione cristiana nei primi secoli del cristianesimo* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Angelo Di Berardino, Doctor en Teología - Doctor en Historia y Filosofía y contestación por el académico de número Excmo. y Mgfc. Sr. Rector Armand Puig i Tàrrach, Doctor en Sagrada Escritura) 2016.
ISBN: 978-84-617-5090-0, Depósito Legal: B 21706-2016

44. *Los cónsules de Ultramar y Barcelona* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Dr. Albert Estrada-Rius, Doctor en Derecho y Doctor en Historia y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-617-5337-6 , Depósito Legal: B 21707-2016

45. *El implante dental y la Osteointegración* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Carlos Aparicio Magallón, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-617-5598-1, Depósito Legal: B-22187-2016

46. *La empresa social compitiendo en el mercado: principios de buen gobierno* (Discurso de ingreso del académico de número Excmo. Sr. Dr. José Antonio Segarra Torres, Doctor en Dirección de Empresas y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2016.
ISBN: 978-84-617-5971-2, Depósito Legal: B-23123-2016

47. *Incertidumbre y neurociencias: pilares en la adopción de decisiones* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Jorge Bachs Ferrer, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Jaime Gil Aluja, Doctor en Ciencias Políticas y Económicas) 2016.
ISBN: 978-84-617-6138-8, Depósito Legal: B-23124-2016

48. *¿Puede el marketing salvar al mundo? Expectativas para la era de la escasez* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. José Luis Nuevo Iniesta, Doctor of Business Administration y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2016.
ISBN: 978-84-617-6499-0, Depósito Legal: B 24060-2016
49. *Calidad de vida de los pacientes afectados de cáncer de próstata según el tratamiento realizado* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Ferran Guedea Edo, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Albert Biete Sola, Doctor en Medicina y Cirugía) 2016.
ISBN: 978-84-617-7041-0, Depósito Legal: B 26030-2016
50. *Relazioni conflittuali nelle aziende familiari: determinanti, tipologie, evoluzione, esiti* (Discurso de ingreso del académico numerario Excmo. Sr. Dr. Salvatore Tomaselli, Doctor en Ciencias Económicas y Empresariales, Dirección de Empresa y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins, Doctor en Ingeniería Industrial) 2017.
ISBN: 978-84-617-7820-1, Depósito Legal: B 1712 -2017
51. *Sobre el coleccionismo. Introducción a la historia* (Discurso de ingreso del académico correspondiente Excmo. Sr. Dr. Manuel Puig Costa, Doctor en Medicina y Cirugía y contestación por el académico de número Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch, Doctor en Medicina y Cirugía) 2017.
ISBN: 978-84-617-7854-6, Depósito Legal: B 1713-2017
52. *Teoria de la semblança i govern universitari* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Jaume Armengou Orús, 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) 2017.
ISBN: 978-84-617-8115-7, Depósito Legal: B 2853- 2017
53. *Història de la malaltia i de la investigació oncològica. Retorn als orígens* (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Dr. Mariano Monzó Planella, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Joaquim Gironella Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2017.
ISBN: 978-84-617-8179-9, Depósito Legal: B 2854-2017



RAD Tribuna Plural. La revista científica

REVISTA 1 - *Número 1/2014*

Globalización y repliegue identitario, *Ángel Aguirre Baztán* El pensament cristià, *Josep Gil Ribas*. El teorema de Gödel: recursivitat i indecidibilitat, *Josep Pla i Carrera*. De Königsberg a Göttingen: Hilbert i l'axiomatització de les matemàtiques, *Joan Roselló Moya*. Computerized monitoring and control system for ecopyrogenesis technological complex, *Yuriy P. Kondratenko, Oleksiy V.Kozlov*. Quelques réflexions sur les problèmes de l'Europe de l'avenir, *Michael Metzeltin*. Europa: la realidad de sus raíces, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Discurs Centenari 1914-2014, *Alfredo Rocafort Nicolau*. Economía-Sociedad-Derecho, *José Juan Pintó Ruiz*. Entrevista, *Jaime Gil Aluja*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X

Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 404.

REVISTA 2 - *Número 2/2014* Monográfico Núm.1

I Acto Internacional: Global Decision Making.

2014: à la recherche d'un Humanisme renouvelé de El Greco à Nikos Kazantzakis, *Stavroula-Ina Piperaki*. The descent of the audit profession, *Stephen Zeff*. Making global lawyers: Legal Practice, Legal Education and the Paradox of Professional Distinctiveness, *David B. Wilkins*. La tecnología, detonante de un nuevo panorama universitario, *Lluís Vicent Safont*. La salida de la crisis: sinergias y aspectos positivos. Moderador: *Alfredo Rocafort Nicolau*. Ponentes: Burbujas, cracs y el comportamiento irracional de los inversores, *Oriol Amat Salas*. La economía española ante el hundimiento del sector generador de empleo, *Manuel Flores Caballero*. Tomando el pulso a la economía española: 2014, año de encrucijada, *José María Gay de Liébana Saludas*. Crisis económicas e indicadores: diagnosticar, prevenir y curar, *Montserrat Guillén i Estany*. Salidas a la crisis, *Jordi Martí Pidelaserra*. Superación de la crisis económica y mercado de trabajo: elementos dinamizadores, *José Luís Salido Banús*.

Indicadores de financiación para la gestión del transporte urbano: El fondo de comercio, El cuadro de mando integral: Una aplicación práctica para los servicios de atención domiciliaria, Competencias de los titulados en ADE: la opinión de los empleadores respecto a la

contabilidad financiera y la contabilidad de costes. Teoría de conjuntos clásica versus teoría de subconjuntos borrosos. Un ejemplo elemental comparativo. Un modelo unificado entre la media ponderada ordenada y la media ponderada. Predicting Credit Ratings Using a Robust Multi-criteria Approach.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 588.

REVISTA 3 - Número 3/2014

Taula rodona: Microorganismes i patrimoni. Preàmbulo, *Joaquim Gironella Coll*. L'arxiu Nacional de Catalunya i la conservació i restauració del patrimoni documental, *Josep Maria Sans Travé, Gemma Goikoechea i Foz*. El Centre de Restauració Béns Mobles de Catalunya (CRBMC) i les especialitats en conservació i restauració, *Àngels Solé i Gili*. La conservació del patrimoni històric davant l'agressió per causes biològiques, *Pere Rovira i Pons*. Problemàtica general de los microorganismos en el patrimonio y posibles efectos sobre la salud, *Maria dels Àngels Calvo Torras*. Beyond fiscal harmonisation, a common budgetary and taxation area in order to construct a European republic, *Joan-Francesc Pont Clemente*. El microcrédito. La financiación modesta, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Extracto de Stevia Rebaudiana. *Pere Costa Batllori*. Síndrome traumático del segmento posterior ocular, *Carlos Dante Heredia García*. Calculadora clínica del tiempo de doblaje del PSA de próstata, *Joaquim Gironella Coll, Montserrat Guillén i Estany*. Miguel Servet (1511-1553). Una indignació coherent, *Màrius Petit i Guinovart*. Liquidez y cotización respecto el Valor Actual Neto de los REITs Españoles (Las SOCIMI), *Juan María Soriano Llobera, Jaume Roig Hernando*. I Acte Internacional: Global decision making. Resum. Entrevista, *Professor Joaquim Barraquer Moner*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 376

REVISTA 4 - Número 4/2014

Sessió Acadèmica: La simetria en la ciència i en l'univers. Introducció, evocació del Dr. Jaume Vallcorba Plana, *David Jou Mirabent i Pilar Bayer i Isant*. La matemàtica de les simetries, *Pilar Bayer i Isant*, l'Univers

i les simetries trencades de la física, *David Jou Mirabent*. Sessió Acadèmica: La financiación de las grandes empresas: el crédito sindicado y el crédito documentario. Los créditos sindicados, *Francisco Tusquets Trias de Bes*. El crédito documentario. Una operación financiera que sustituye a la confianza en la compraventa internacional, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Sessió Acadèmica: Vida i obra d'Arnau de Vilanova. Introducció, *Josep Gil i Ribas*. Arnau de Vilanova i la medicina medieval, *Sebastià Giralte*. El *Gladius Iugulans Thomatistas* d'Arnau de Vilanova: context i tesis escatològiques, *Jaume Mensa i Valls*. La calidad como estrategia para posicionamiento empresarial, *F. González Santoyo*, *B. Flores Romero* y *A.M. Gil Lafuente*. Etnografía de la cultura de una empresa, *Ángel Aguirre Baztán*. L'inconscient, femení i la ciència, *Miquel Bassols Puig*. Organización de la producción: una perspectiva histórica, *Joaquim Bautista Valhondo* y *Francisco Javier Llovera Sáez*. La quinoa (*Chenopodium quinoa*) i la importancia del seu valor nutricional, *Pere Costa Batllori*.

El Séptimo Arte, *Enrique Lecumberri Martí*. "Consolatio" pel Dr. Josep Casajuana i Gibert, *Rosmarie Cammany Dorr*, *Jaume Gil Aluja* i *Josep Joan Pintó Ruiz*. The development of double entry: An example of the International transfer of accounting technology, *Christopher Nobes*. Entrevista, *Dr. Josep Gil Ribas*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 460

REVISTA 5 - Número 1/2015

Sessió Acadèmica: Salut, economia i societat. Presentació, *M. dels Àngels Calvo Torras*. Descripción y valoración crítica de los diferentes sistemas sanitarios en Europa, *Joaquim Gironella Coll*. Efectos económicos en el sistema público de salud del diagnóstico precoz de las enfermedades, *Ana María Gil Lafuente*. Estar sano y encontrarse bien: El reto, *Rosmarie Cammany Dorr*. What is the greatest obstacle to development? *Alba Rocafort Marco*. Aceleradores globales de la RSE: Una visión desde España, *Aldo Olcese Santoja*. Zoonosis transmitidas por mascotas. Importancia sanitaria y prevención, *M. dels Àngels Calvo Torras* y *Esteban Leonardo Arosemena Angulo*. Seguretat alimentària dels aliments d'origen animal. Legislació de la Unió Europea sobre la fabricació de pinsos, *Pere Costa Batllori*. Panacea encadenada: La farmacología alemana

bajo el III Reich y el resurgir de la Bioética, *Francisco López Muñoz*. Laicidad, religiones y paz en el espacio público. Hacia una conciencia global, *Francesc Torralba Roselló*. Inauguración del Ciclo Academia y Sociedad en el Reial Cercle Artístic de Barcelona. Entrevista, *Dr. José Juan Pintó Ruiz*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 356

REVISTA 6 - Número 2/2015

Sessió Acadèmica: Subrogación forzosa del acreedor. Presentación, *José Juan Pintó*. La subrogación Forzosa del acreedor: Concepto, Naturaleza, Finalidad y Efectos, *Alfonso Hernández Moreno*. La utilización de la subrogación forzosa en la práctica: Aspectos relevantes y controvertidos, *Francisco Echevarría Summers*. Methods of Modeling, Identification and Prediction of Random Sequences Base on the Nonlinear Canonical Decomposition, *Igor P. Atamanyuk, Yuriy P. Kondratenko*. Rien n'est pardoné!. *Stravroula-Ina Piperaki*. Seguretat alimentària dels aliments d'origen animal. Legislació de la Unió Europea sobre la fabricació de pinsos II. Pinsos ecològics, *Pere Costa Batllori*. The relationship between gut microbiota and obesity, *Carlos González Núñez, M. de los Ángeles Torras*. Avidesa i fulgor dels ulls de Picasso, *David Jou Mirabent*. Problemática de la subcontratación en el sector de la edificación, *Francisco Javier Llovera Sáez, Francisco Benjamín Cobo Quesada y Miguel Llovera Ciriza*. Jornada Cambio Social y Reforma Constitucional, *Alfredo Rocafort Nicolau, Teresa Freixes Sanjuán, Marco Olivetti, Eva Maria Poptcheva, Josep Maria Castellà y José Juan Pintó Ruiz*. Inauguración del ciclo "Academia y Sociedad" en el Reial Cercle Artístic de Barcelona: Nuevas amenazas. El Yihadismo, *Jesús Alberto García Riesco*. Presentación libro "Eva en el Jardín de la Ciencia", *Trinidad Casas, Santiago Dexeus y Lola Ojeda*. "Consolatio" pel Dr. Jaume Vallcorba Plana, *Xabier Añoveros Trias de Bes, Ignasi Moreta, Armand Puig i Tàrrach*. Entrevista, *Dr. David Jou Mirabent*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 400

REVISTA 7 - Número 3/2015 Monográfico Núm.2

II Acto Internacional: Congreso Internacional de investigación “Innovación y Desarrollo Regional”. Conferencia Inaugural: Lecciones de la crisis financiera para la política económica: austeridad, crecimiento y retos de futuro, *Aznar Alarcón, P., Gay de Liébana Saludas, J.M., y Rocafort Nicolau, A.*

Eje Temático 1. Gestión estratégica de las organizaciones: Diseño, operación y gestión de un modelo de negocio innovador, *Medina Elizondo, M. y Molina Morejón, M.* Matriz insumo producto como elemento de estrategia empresarial, *Towns Muñoz, J.A., y Tuda Rivas, R.* Valoración sobre la responsabilidad social de las empresas en la comarca lagunera, *De la Téjera Thomas, Y.E., Gutiérrez Castillo, O.W., Medina Elizondo, E., Martínez Cabrera, H., y Rodríguez Trejo, R.J.* Factores de competitividad relacionados con la internacionalización. Estudio en el estado de Coahuila, *González Flores. O., Armenteros Acosta, M del C., Canibe Cruz, F., Del Rio Ramírez, B.* La contextualización de los modelos gerenciales y la vinculación estratégica empresa-entorno, *Medina Elizondo, M., Gutiérrez Castillo, O., Jaramillo Rosales, M., Parres Frausto, A., García Rodríguez, G.A.* Gestión estratégica de las organizaciones. Los Estados Unidos de Europa, *Barquero Cabrero, J.D.* El análisis de la empresa a partir del Valor Añadido, *Martí Pidelaserra, J.* Factors influencing the decision to set up a REIT, *Roig Hernando, J., Soriano Llobera, J.M., García Cueto, J.I.*

Eje Temático 2: Gestión de la Innovación y desarrollo regional: Propuesta metodológica para la evaluación de ambientes de innovación empresariales. Aplicaciones en el estado de Hidalgo, México, *Gutiérrez Castillo, O.W., Guerrero Ramos, L.A., López Chavarría, S., y Parres Frausto, A.* Estrategias para el desarrollo de la competitividad del cultivo del melón en la comarca lagunera. *Espinoza Arellano, J de J., Ramírez Menchaca, A., Guerrero Ramos, L.A. y López Chavarría, S.* Redes de Innovación Cooperativa en la región lagunera. *Valdés Garza, M., Campos López, E., y Hernández Corichi, A.* Ley general de contabilidad gubernamental. Solución informática para municipios menores de veinticinco mil habitantes, *Leija Rodríguez, L.* La innovación en la empresa como estrategia para el desarrollo regional, *González Santoyo, F., Flores Romero, B., y Gil Lafuente, A.M.* Aplicación de la Gestión del conocimiento a la cadena de suministro de la construcción. La calidad un reto necesario, *Llovera Sáez, F.J., y Llovera Ciriza, M.*

Eje Temático 3. Gestión del capital humano y cultura organizacional: Influencia del capital humano y la cultura emprendedora en la innovación como factor de competitividad de las pyme

industriales, *Canibe Cruz, F., Ayala Ortiz, I., García Licea, G., Jaramillo Rosales, M., y Martínez Cabrera, H.* Retos de la formación de empresarios competitivos de la región lagunera, México. Competencias estratégicas gerenciales y su relación con el desempeño económico en el sector automotriz de Saltillo. *Hernández Barreras, D., Villanueva Armenteros, Y., Armenteros Acosta, M. del C., Montalvo Morales, J.A. Facio Licera, P.M., Gutiérrez Castillo, O.W., Aguilar Sánchez, S.J., Parres Frausto, A., del Valle Cuevas, V.* Competencias estratégicas gerenciales y su relación con el desempeño económico en el sector automotriz de Saltillo, *Hernández Barreras, D., Villanueva Armenteros, Y., Armenteros Acosta, M. del C., Montalvo Morales, J.A.* Identificación y diseño de competencias laborales en las áreas técnicas de la industria textil en México. *Vaquera Hernández, J., Molina Morejón, V.M., Espinoza Arellano, J. de J.* Self-Perception of Ethical Behaviour. The case of listed Spanish companies, *García López, M.J., Amat Salas, O., y Rocafort Nicolau, A.* Descripción y valoración Económico-Sanitaria de los diferentes sistemas sanitarios en el espacio europeo, y de las unidades de hospitalización domiciliaria en las comunidades autónomas de España, *Gironella Coll, J.* El derecho público en el Quijote. Derecho de gentes y derecho político, *Añoveros Trias de Bes, X.*

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 558

REVISTA 8 - Número 4/2015

Sessió Acadèmica: L'Aigua, una visió interdisciplinària. Presentació, *M. dels Àngels Calvo Torres.* El agua: Características diferenciales y su relación con los ecosistemas, *M. dels Àngels Calvo Torres.* L'Aigua en l'origen i en el manteniment de la vida, *Pere Costa Batllori.* Planeta oceàno, pasado, presente y futuro desde una visión particular. Proyecto AQVAM. Aportación sobre el debate del agua. Fausto García Hegardt. Sesión Académica: Ingeniería y música. Presentación, *Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra.* Las comunicaciones móviles. Presente y futuro, *Ramon Agustí.* Sessió Acadèmica: Debat sobre la religió civil. Presentació, *Francesc Torralba Roselló.* La religió vertadera, *Josep Gil Ribas.* La religión civil, Ángel Aguirre *Baztán,* La religión en la que todos los hombres están de acuerdo, *Joan-Francesc Pont Clemente.* Aportació al debat sobre la religió, *Josep Gil Ribas.* El camino hacia la libertad: el legado napoleónico en la independencia de México, *Enrique Sada Sandoval.*

Los ungüentos de brujas y filtros de amor en las novelas cervantinas y el papel de Dioscórides de Andrés Laguna, *Francisco López Muñoz y Francisco Pérez Fernández*. La lingüística como economía de la lengua. *Michael Metzeltin*. Situación de la radioterapia entre las ciencias, *Santiago Ripol Girona*. Conferencia “Las Fuerzas Armadas y el Ejército de Tierra en la España de hoy”, *Teniente General Ricardo Álvarez-Espejo García*. Entrevista, *Dr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica: ISSN: 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014, Págs. 410

REVISTA 9 - Número 1/2016

Sessió Acadèmica: Unitats canines d'odorologia. Usos actuals i noves perspectives, *M. dels Àngels Calvo i Lluís Pons Anglada*. La odisea de la voz. La voz y la ópera. Aspectos médico-artísticos. *Pedro Clarós, Marcel Gorgori*. Sessió Acadèmica: La bioeconomía, nou paradigma de la ciència. Presentación, *M. dels Àngels Calvo*, liEconomía ecológica: per una economía que faci les paus amb el planeta, *Jordi Roca*. Capital natural versus desarrollo sostenible, *Miquel Ventura*, Sesión Académicas Multidisciplinaria: Accidente nuclear de Chernóbil. El accidente de la central nuclear de Chernóbil. Controversias sobre los efectos sobre la salud 30 años después, *Albert Biete*. Los efectos sobre el medio animal, vegetal y microbiano, *M. dels Àngels Calvo*, El cost econòmic de l'accident de Txernòbil: una aproximació, *Oriol Amat*. La visión del ingeniero en el accidente y actuaciones reparativas posteriores, *Joan Olivé*. Chernóbil y Fukushima: La construcción diferencial mediática de una misma realidad, *Rosmarie Cammany*. El virreinato de la Nueva España y la Bancarrota del Imperio Español, *Enrique Sada Sandoval*. Mistakes and dysfunctions of “IRR” an alternative instrument “FYR”, *Alfonso M. Rodríguez*. El derecho y la justicia en la obra de Cervantes, *Xabier Añoveros Trias de Bes*. Arquitectura motivacional para hacer empresa familiar multigeneracional, *Miguel Angel Gallo*. La vida de Juan II de Aragón (1398-1479) tras la operación de sus cataratas, *Josep M. Simon*. PV Solar Investors Versus the kingdom of Spain: First state victory, at least 27 more rounds to go, *Juan M. Soriano y José Ignacio Cueto*. Entrevista, Dra. M. dels Àngels Calvo Torras.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito legal: B 12510-2014 Págs.418

REVISTA 10 - NÚMERO 2/2016 *Homenajes Núm. 1*

Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Joan-Francesc Pont Clemente, Discurso de ingreso de la Académica de Honor Excm. Sra. Dra. Rosalía Arteaga Serrano. Trabajo aportado por la nueva Académica de Honor: *Jerónimo y los otros Jerónimos*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch. Discurso de ingreso de la Académica de Honor Excm. Sra. Dra. Leslie C. Griffith. Trabajos aportados por la nueva Académica de Honor: *Reorganization of sleep by temperature in Drosophila requires light, the homeostat, and the circadian clock, A single pair of neurons links sleep to memory consolidation in Drosophila melanogaster, Short Neuropeptide F Is a Sleep-Promoting Inhibitory Modulator*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Josep-Ignasi Saranyana Closa. Discurso de ingreso del Académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Ernesto Kahan. Trabajo aportado por el nuevo Académico de Honor: *Genocidio*. Presentación a cargo del Académico Numerario Excmo. Sr. Dr. Juan Francisco Corona Ramon. Presentación del Académico de Honor Excmo. Sr. Dr. Eric Maskin. Trabajos aportados por el nuevo Académico de Honor: *Nash equilibrium and welfare optimality, The Folk theorem in repeated games with discounting or with incomplete information. Credit and efficiency in centralized and decentralized economies*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito legal: B 12510-2014 Págs.384

REVISTA 11 - Número 3/2016

Sesión Académica: Medicamentos, genes y efectos terapéuticos. *M. dels Àngels Calvo, Joan Sabater Tobella*. Sessió Acadèmica: Ramon Llull (Palma, 1232-Tunis, 1316). Presentació, *Josep Gil Ribas*. Ramon Llull. Vida i obra, *Jordi Gayà Estelrich*. L'art com a mètode, *Alexander Fidora*. El pensament de Ramon Llull, *Joan Andreu Alcina*. Articles – Artículos: Los animales mitológicos como engendro de venenos y antídotos en la España Áurea: a propósito del basilisco y el unicornio en las obras literarias de Lope de Vega, *Cristina Andrade-Rosa, Francisco López-Muñoz*. El poder en la empresa: Postestas y Auctoritas, *Miguel Ángel Gallo Laguna de Rins*. El efecto del Brexit en la validez de las cláusulas arbitrales existentes con Londres como sede del arbitraje y en la decisión de las partes de pactar a futuro cláusulas arbitrales con Londres como sede del arbitraje, *Juan Soriano Llobera, José Ignacio García Cueto*. Desviaciones bajo el modelo de presupuesto flexible: un modelo

alternativo, *Alejandro Pursals Puig*. Reflexiones en torno a la economía del conocimiento, *Leandro J. Urbano*, *Pedro Aznar Alarcón*. Lliurament del títol de Fill Il·lustre de Reus al Dr. Josep Gil i Ribas (21.09.2016), *Josep-Ignasi Saranyana Closa*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X, Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito legal: B 12510-2014 Págs.316

REVISTA 12 - Número 4/2016 *Homenajes Núm.2*

Discurso de ingreso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Aaron Ciechanover*, presentación a cargo del Académico Numerario *Excmo. Sr. Dr. Rafael Blesa González*. Discurso de ingreso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Josep Maria Gil-Vernet Vila*, presentación a cargo del Académico de Número *Excmo. Sr. Dr. Pedro Clarós Blanch*. Discurso de ingreso del Académico de Honor del *Excmo. Sr. Dr. Björn O. Nilsson*, presentación a cargo de la Académica de Número *Excma. Sra. Dra. Maria dels Àngels Calvo Torres*. Discurso del Académico de Honor *Excmo. Sr. Dr. Ismail Serageldin*, presentación a cargo de la Académica de Honor, *Excma. Sra. Dra. Rosalía*.

Edición impresa ISSN: 2339-997X. Edición electrónica ISSN 2385-345X
Depósito Legal: B 12510-2014 Págs 272





JOAQUIM GIRONELLA COLL

Es Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona.

Especialista en urología y medicina del trabajo.

Ganador del premio de Investigación “Gil Vernet” en 1990.

Académico C. de la Reial Academia de Medicina de Catalunya.

Académico de número y miembro de la Junta de Gobierno de la Real Academia Europea de Doctores.

De 1989 a 1990 fue profesor asociado del curso de doctorado del Estudi General de Girona (UAB).

De 1989 a 1993, periodismo médico en diferentes medios de comunicación escritos.

Libros publicados: “Problemas urológicos en la Espina Bífida”, y “Realidad y futuro en el tratamiento de la hipertrofia benigna de próstata”. Participó en el libro de la RAD “Bioingeniería e Incertidumbre “.

Pionero en 1998, en Catalunya, en la práctica de la cirugía laparoscópica urológica

Ha publicado numerosos artículos de la especialidad. Ha sido organizador y director de reuniones y encuentros de urología. Participante activo desde 2006 en el Seminario Internacional de la Fondation Nationale pour la Science et l’Art de la Académie Roumaine.

Miembro de Honor en 2015, del Consejo Superior Europeo de Doctores y Doctores Honorarios.

Profesor Honorífico de la Escuela de Negocios de Barcelona ESERP

Socio Honorífico desde 2015 de la Ilustre Academia Iberoamericana de Doctores

“La ciència es crea però mai està creada”

Mariano Monzó Planella

1914 – 2014

Col·lecció Real Acadèmia Europea de Doctors



**Generalitat
de Catalunya**



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE EDUCACIÓN, CULTURA
Y DEPORTE